

Tendencias de investigación e innovación en la medicina del futuro

ESCUELA SEMI DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Área de Formación Online SEMI-FEMI
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)

© Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
© Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)

Todos los textos, imágenes y documentos presentes en esta publicación son propiedad intelectual de SEMI.
Se autoriza a visualizar e imprimir estos materiales mientras sean respetadas las siguientes condiciones:

1. Los textos, imágenes y documentos solo pueden ser utilizados con fines informativos.
2. Los textos, imágenes y documentos no pueden ser utilizados para propósitos comerciales.
3. Cualquier copia de estos textos, imágenes y documentos, o de parte de los mismos, deberá incluir esta advertencia de derechos reservados y el reconocimiento de la autoría.

Marzo de 2023
ISBN: 4-978-84-09-49044-8
Edita: Multimédica Proyectos, S.L.
C/. Menéndez Pidal, 27 bajo. 28036 Madrid
campussemi@multimedica proyectos.com
www.multimedica proyectos.com

Dr. Pablo Pérez Martínez

Director Científico del Instituto Maimónides
de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
Catedrático de Medicina, Universidad de Córdoba
Especialista de Medicina Interna
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Dr. Emilio Casariego Vales

Jefe de Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
(Santiago de Compostela, A Coruña)
Expresidente de la Sociedad Española de Medicina Interna
y de la Fundación Española de Medicina Interna



directores
editores

prólogo

¿Qué importancia tiene la experiencia en la adquisición de conocimientos y habilidades? Saber realizar un proyecto de investigación debe ser uno de los objetivos en la formación de los profesionales que nos dedicamos a la salud y el cuidado de las personas. Decía Marco Aurelio que nada tiene tanto poder para ampliar la mente como la capacidad de investigar de forma sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida. Nuestra curiosidad debería guiarnos a preguntar de dónde viene el conocimiento médico, cómo se genera la evidencia científica o cómo se pueden extrapolar dichos datos a la actividad diaria. Participar en la generación y adquisición de nuevos conocimientos brinda al profesional sanitario una experiencia única, que le ayudará a comprender la “cocina” del saber médico; pero, sobre todo, le aportará herramientas para utilizar la información científica que recibimos constantemente de una forma crítica e inteligente.

No cabe duda de que todos nuestros esfuerzos deben dirigirse a generar “riqueza” para las personas que tratamos a diario; riqueza en forma de conocimiento, en todas las áreas del saber, y especialmente en la investigación científica. Para ello será necesario innovar en productos y procesos, nuevos desarrollos tecnológicos y métodos de investigación.

Es indudable que si en alguna profesión es indispensable la actualización permanente esta es la Medicina y, desde luego, una formación ligada a la investigación científica es indispensable. El internista del siglo XXI debe liderar un futuro de innovación en la investigación, subiéndonos al tren de las nuevas tecnologías, generando conocimiento que aporte evidencia y valor a nuestra labor diaria.

El conocimiento no es una vasija que se llena, sino un fuego que se enciende. Por eso debemos felicitar a los coordinadores de este proyecto, los doctores Casariego y Pérez Martínez, por haber puesto a disposición de la Sociedad Española de Medicina Interna este proyecto, que contribuirá a mantener encendido el fuego del conocimiento y la innovación a través de la investigación clínica.

Como internista y como presidente de la Sociedad Española de Medicina Interna quisiera expresar mi agradecimiento a los coordinadores y a los laboratorios Boeringher por su apuesta desinteresada por promover la investigación en la medicina interna.

Dra. Juana Carretero Gómez

Presidente

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Aportar valor a través de la innovación

Esta es la visión de Boehringer Ingelheim, compañía farmacéutica familiar con cerca de 140 años de historia, que busca transformar las vidas de las generaciones presentes y futuras de personas, animales y sus comunidades, manteniendo siempre un firme compromiso con el medio ambiente y la sostenibilidad de sus actividades.

Un claro ejemplo del valor que aportamos desde España es la investigación clínica que llevamos a cabo en nuestro país para el desarrollo de nuevas moléculas y soluciones terapéuticas.

España destaca en nuestra corporación por su contribución al desarrollo clínico internacional de nuevos medicamentos y herramientas digitales, que buscan aportar soluciones a necesidades de salud no cubiertas. Es el país número 2 a nivel europeo y el 5 a nivel mundial en cuanto a actividad investigadora, por detrás de Estados Unidos, Japón, China y Alemania.

Durante 2022, nuestro país participó en 49 ensayos clínicos internacionales, 9 de los cuales fueron liderados desde España, y se centraron en 5 áreas terapéuticas diferentes. El 84% de los ensayos correspondieron a fases iniciales de desarrollo clínico (fases I y II) y el 16% restante a ensayos de fase III, e involucraron a 58 centros clínicos diferentes que contabilizaron un total de 178 participaciones.

Estos datos consolidan un magnífico histórico de investigación clínica de Boehringer Ingelheim en España: durante los últimos 11 años hemos llevado a cabo en nuestro país un promedio de unos 50 ensayos clínicos internacionales al año que han involucrado a cerca de 11 500 pacientes y han representado una inversión de 134,3 millones de euros (datos oficiales reportados en los sucesivos seguimientos de Profarma entre 2012 y 2022, ambos años incluidos).

También es en España donde Boehringer Ingelheim tiene una planta de fabricación de inyectables y del dispositivo inhalatorio Respimat®, que se exporta a 45 países diferentes, aportando así valor a la salud de millones de pacientes en todo el mundo y contribuyendo en gran manera a la economía de nuestro país.

Como sabemos, la innovación en medicina se encuentra en una dinámica de aceleración sin precedentes: por un lado, la tecnología está permitiendo desarrollar a Boehringer Ingelheim nuevas soluciones más allá de los medicamentos, como las terapias digitales para patologías mentales o las herramientas de diagnóstico de enfermedades animales.

Por otro lado, la explotación del *big data* mediante la inteligencia artificial nos está permitiendo dar mejor respuesta y servicio a los desafíos actuales en el ámbito de la salud y generar evidencia del mundo real (*real world evidence*, RWE).

Nuestro apoyo a la Escuela de Investigación de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) es un ejemplo que aúna valor e innovación, pues ofrecer formación de alto nivel en materia de investigación clínica es una forma de fomentar y contribuir a la investigación clínica de alta calidad en España, posicionada actualmente como *hub* de biomedicina en Europa, para disponer de profesionales de primer orden mundial y crear más oportunidades de inversión en nuestro país.

Boehringer Ingelheim sigue, así, consolidando su relación con la SEMI y con todos sus socios en una materia tan estratégica como es la investigación clínica para seguir ofreciendo a los pacientes y a la sociedad española una medicina de alto nivel.

Este es el cuarto libro del "Curso de Investigación Clínica SEMI" que trata sobre la innovación y las últimas tendencias tecnológicas y biológicas, las cuales, tanto los investigadores presentes como futuros, deberán dominar.

Dr. Guillem Bruch

Director Human Pharma Regions Medicine Boehringer Ingelheim Global

contenidos

CAPÍTULO 1

La evolución de la evidencia clínica: desde los casos y controles a la inteligencia artificial y los *big data* en medicina

Dr. Francisco Pérez Jiménez 9

CAPÍTULO 2

Beneficios de los estudios en vida real (*real world evidence y real world data*)

Dña. Rocío Casado 17

CAPÍTULO 3

Investigación en telemedicina y e-salud

Dr. Emilio Casariego Vales 23
Dra. Carmen Casariego Castiñeira

CAPÍTULO 4

Impacto social de la investigación y medición del valor social

D. Álvaro Granados 30

CAPÍTULO 5

Las ciencias *ómicas* y su traslación al paciente

Dr. Francisco Sánchez-Madrid 37
Dra. Hortensia de la Fuente

CAPÍTULO 6

La biología sintética en la medicina clínica

Dra. María Lluch Senar 46

CAPÍTULO 7

Nanomedicina

Dra. María José Alonso 52

CAPÍTULO 8

Inmunoterapia CAR-T

Dra. María Victoria Mateos 58

La evolución de la evidencia clínica:
desde los casos y controles
a la inteligencia artificial
y los *big data* en medicina

Dr. Francisco Pérez Jiménez
Catedrático emérito
Universidad de Córdoba (Córdoba)



capítulo 1

1. Introducción

En este capítulo se aborda el importante cambio que se está produciendo en el abordaje clínico del paciente, orientado hacia el nuevo paradigma de una medicina individualizada e impulsado por el extraordinario desarrollo de la tecnología médica y computacional.

2. Desde la medicina clínica tradicional a la medicina basada en la evidencia

La medicina clínica durante el siglo XX estuvo influenciada por la autoridad de William Osler, considerado el padre de la medicina clínica moderna. Su formación en histología, fisiología y patología, junto a su conocimiento de la clínica hospitalaria, se proyectó hacia su actividad asistencial, investigadora y docente.

De su enorme legado hay que destacar su insistencia en la importancia de la enseñanza a la cabecera del paciente y su sentido humanista, que pone al paciente en el centro de la decisión médica. Para él, el objetivo de la medicina es arrancarle a la naturaleza sus secretos para llegar a los orígenes de la enfermedad y correlacionarlos con el extenso conocimiento disponible, aplicándolos a la prevención y la cura de las enfermedades. Precisamente, el conocimiento disponible hasta entonces lo plasmó en su tratado de medicina interna (*Principles and practice of medicine*), que en sucesivas ediciones ha sido la fuente de aprendizaje de los internistas de todo el mundo. Pero la evolución desde su visión clínica humanística hasta el enfoque centrado en el paciente lo debemos a Archivald Garrod, que, con sus descubrimientos sobre los errores innatos del metabolismo, resaltó la importancia de las diferencias individuales entre los seres humanos, lo que dio fundamento al principio de que no existen enfermedades, sino enfermos, y reforzó la posición del paciente en el centro de la actividad clínica.

Este concepto cambia drásticamente, tras muchas décadas de vigencia, con la publicación sobre medicina basada en la evidencia (MBE) por el grupo liderado por G. Guyatt, en 1992. Con su nueva propuesta se ignora el planteamiento de la individualidad del acto clínico centrado en el paciente, mientras se pretende reducir la incertidumbre de las decisiones médicas apoyándose en pruebas y hechos que garanticen lo adecuado de tales decisiones y postergando los principios tradicionales de la práctica clínica previa, como la importancia de la intuición, la experiencia clínica o la justificación fisiopatológica. Con la MBE se da paso a la aplicación de un cuerpo doctrinal de profunda base científica, desarrollado por la epidemio-

logía clínica, como principal argumento de la toma de decisiones. Para ello la elección de cada alternativa terapéutica se hace según el grado de probabilidad, de acuerdo con la pirámide de la evidencia clínica, comenzando por los estudios de caso o series de casos, casos y controles, los estudios de cohortes y los ensayos clínicos aleatorizados, como el máximo nivel de evidencia, que posteriormente se ha completado con el valor superior de los estudios de metaanálisis y revisiones sistemáticas.

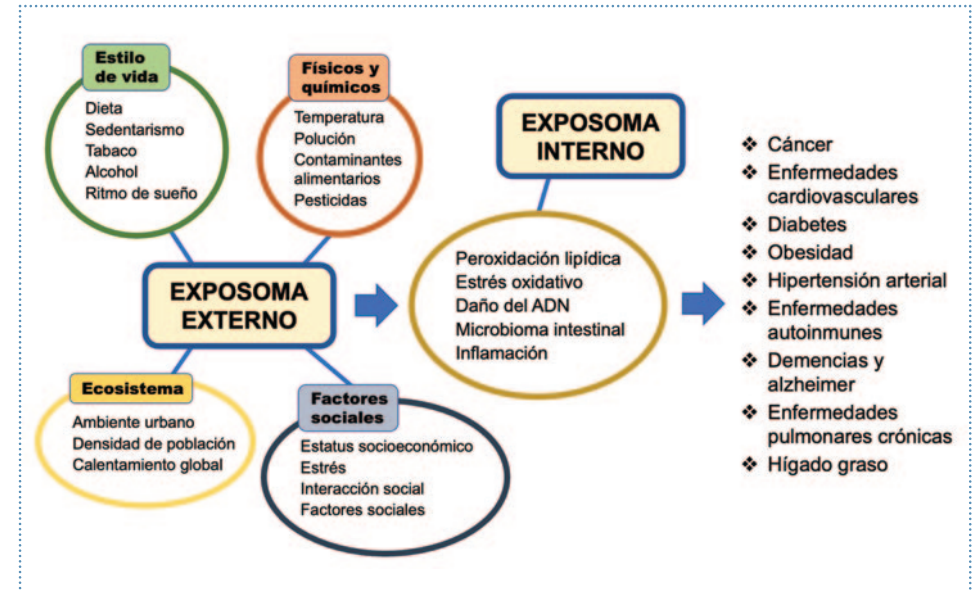
La historia de la MBE ha estado plagada de críticas de diferente tipo, pero entre ellas el problema que los clínicos percibimos como más polémico es el conflicto que supone trasladar al manejo de un enfermo en particular los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, con datos obtenidos en grupos humanos a veces con miles de participantes que nunca representan a nuestro propio enfermo ni en las peculiaridades de su enfermedad ni en las de su entorno social, educativo o psicológico. Y es que la MBE utiliza el lenguaje de las poblaciones y las reglas del método epidemiológico, mientras que la medicina clínica habla el lenguaje de los individuos y utiliza las reglas del médico y de su método clínico. Estas diferencias ponen de relevancia el gran error de la MBE, de tratar lo singular partiendo de lo universal e ignorar el bagaje de la experiencia personal de los médicos, sin considerar la incertidumbre de la ciencia clínica, así como la individualidad del paciente. En una publicación sobre la eficacia real de las decisiones terapéuticas basadas en los ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de los diez fármacos más utilizados en Estados Unidos, se concluye que dicha eficacia solo se alcanza en un pequeño porcentaje de los pacientes tratados. Un ejemplo es el caso de las estatinas, usadas para bajar el colesterol en millones de personas en el mundo, con cuyo uso se ha observado que solo en 1 caso de cada 25 pacientes tratados se han alcanzado los objetivos terapéuticos, y eso sin considerar que ciertos grupos étnicos las toleran mal. Algo parecido sucede con otros muchos fármacos de empleo habitual, lo que lleva al autor a considerar que la MBE es realmente una medicina de imprecisión, lo que plantea la necesidad de crear otro tipo de herramientas para las decisiones sobre el manejo terapéutico.

3. La medicina personalizada y la medicina de precisión: vuelta a la medicina centrada en el paciente

En el año 2001 se secuenció por primera vez el genoma humano y a raíz de ello se desata la euforia ante la posibilidad de poder planificar un tratamiento individualizado real, basado en la propia genética de cada persona, e incluso con la

posibilidad de prevenir las enfermedades que tuvieran un componente hereditario. Ello supondría, además, devolver el protagonismo al paciente y reivindicar la individualidad del ser humano, lo que se plasmó en el nuevo concepto de medicina personalizada. Se trataría de abordar la enfermedad utilizando el perfil genético de cada individuo para guiar las decisiones que se han de tomar en relación con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo, esa expectativa se ha diluido debido a que los análisis de secuenciación a gran escala han revelado la tremenda diversidad genética entre los individuos y la escasez de procesos vinculados a esta diversidad. De hecho, una de las grandes lecciones del proyecto del genoma humano ha sido que solo una pequeña minoría de enfermedades son causadas por trastornos monogénicos, y que entre un gen y su expresión final fenotípica hay múltiples factores interpuestos, tanto biológicos como ambientales, entre ellos las denominadas ómicas, de lo que son algunos ejemplos la proteómica, la transcriptómica, la metilómica, la metabolómica o la exposómica. Especialmente esta última emerge en los últimos años como un factor importante que subyace en la patología humana y supone dar relevancia al exposoma, o sea, la combinación de factores internos y externos que actúan a lo largo de la vida. Entre ellos se incluyen la dieta, el estilo de vida, los contaminantes ambientales, los factores sociales, el microbioma, el grado de inflamación o el estrés oxidativo de cada individuo. Este exposoma interno o externo se ha relacionado con la patogenia de procesos crónicos, como la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades pulmonares crónicas o el hígado graso (**figura 1**). Por ello, la medicina personalizada, centrada en la genómica, está perdiendo conceptualmente su impulso, ya que si queremos abordar una medicina orientada al paciente tendríamos que prestar atención al resto de los factores que operan a lo largo de la vida y que son muy variables en cada persona. Sensible a la importancia de este nuevo enfoque, en el año 2015 el presidente de los Estados Unidos, Barack Obama, se hizo eco de la necesidad de impulsar la investigación clínica sobre el paradigma de la variabilidad del ser humano y popularizó un nuevo concepto, el de la medicina de precisión. Con ello se pretendía establecer las bases para un adecuado tratamiento en el momento justo y conveniente para cada persona. Este nuevo concepto supone superar el de la medicina personalizada al incorporar e integrar en la toma de decisiones para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento tanto sus peculiaridades genéticas como los datos biológicos más allá de la genómica, especialmente la epigenómica, la metabolómica, los estudios de imagen, incluida la radiómica, y otros biomarcadores y características psicosociales. La inversión

Figura 1. La exposición de cada persona a los distintos factores a lo largo de toda la vida condiciona el desarrollo de cambios fisiológicos propios de cada una. Entre ellos se incluyen el estrés oxidativo, la peroxidación de diferentes moléculas, los daños en el ADN, la inflamación o las alteraciones del microbioma intestinal, que juegan un importante papel en la salud y en el desarrollo de las enfermedades crónicas.



en este campo está siendo enorme, y ha conllevado la crítica de expertos en salud pública, que consideran que no se debería priorizar la aproximación individual a los programas preventivos ambientales, sociales y de comportamiento poblacionales, determinantes de la salud. En cualquier caso, el interés por la medicina de precisión se ha extendido, y actualmente el término de *medicina personalizada*, aunque se utilice indistintamente en lugar del de *medicina de precisión*, está en retroceso. La razón para utilizar el nuevo término la precisa el National Research Council de Estados Unidos al considerar que el término de *medicina personalizada* puede malinterpretarse como un único tratamiento para cada individuo, frente al de *medicina de precisión*, que pretende clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a enfermar, en su pronóstico o en su respuesta a un tratamiento específico, según su genética, su ambiente y su estilo de vida.

4. La introducción de los *big data* y la inteligencia artificial en la medicina clínica

Traducir a la práctica clínica el paradigma de la medicina de precisión será complejo, porque el desarrollo de tecnologías orientadas al diagnóstico biológico y al conocimiento de los factores ambientales, sociales o psicológicos que pueden modular el desarrollo de las enfermedades genera un masivo y complejo volumen de datos de salud, imposible de manejar con la informática tradicional. Valga como ejemplo el dato que se dio a conocer en el 43 congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), celebrado en 2022, según el cual el volumen de datos que genera actualmente la actividad sanitaria se calcula en unos 25 000 petabytes, el equivalente al visionado de una película que durase 36 millones de años o a la lectura de 300 millones de libros, aunque solo se explota el 3%. A este conjunto masivo de datos se lo conoce como *big data* que, en el caso de la salud, incluye la gran cantidad de información que se obtiene de fuentes tan dispares como los registros hospitalarios, los registros médicos de pacientes, la investigación biomédica, los resultados de los exámenes médicos, los audios, los vídeos, las fotografías y los dispositivos del internet de las cosas.

Manejar datos masivos es difícil, pero, afortunadamente, las ciencias de la computación han evolucionado y han desarrollado técnicas capaces de almacenar, procesar y analizar esos complejos grupos de datos. De todas ellas, el aprendizaje automático (*machine learning*), una rama de la inteligencia artificial, es un método que permite la exploración avanzada de análisis de datos y la identificación de patrones complejos que se pueden usar para hacer predicciones o clasificaciones, por lo que son capaces de darnos una mejor comprensión de la salud y la enfermedad humana. Entre los tipos de aprendizaje automático, las redes neuronales profundas (*deep neural networks*, DNN) pueden recibir la información procedente de las fuentes antes mencionadas y, a través de un sistema de múltiples capas de neuronas artificiales conectadas entre sí, es capaz de identificar las características sobresalientes, lo que proporciona finalmente una ponderación. La generación de algoritmos es la clave de la DNN, con una eficacia que no puede alcanzar la mente humana. La interpretación a través de las DNN se compara habitualmente con la técnica evaluativa que utiliza el médico a partir de un gráfico típico de curva ROC, que es la representación gráfica de la sensibilidad y la especificidad en la que el área bajo la curva se utiliza para expresar el nivel de seguridad.

Al principio, todas las ponderaciones son aleatorias y las respuestas que resultan de la red pueden ser disparatadas, pero la red aprende a través del entrenamiento.

Este se realiza presentando a la DNN ejemplos de los que se conoce el resultado, y las respuestas que nos proporcione se comparan con los resultados conocidos. La información procedente de esta comparación se pasa de nuevo a la propia red, y las ponderaciones cambian gradualmente. A medida que progresa el entrenamiento, la red se va haciendo cada vez más precisa en la replicación de los resultados conocidos. Una vez entrenada, se puede aplicar a casos futuros en los que se desconoce el resultado. La aplicación de esta tecnología a la medicina está creciendo cada día. Con ella se pueden detectar variantes genéticas de conjuntos de datos genómicos a gran escala, inferir las consecuencias funcionales de ciertas variantes genéticas o predecir las respuestas a tratamientos basados en características genómicas. Su creciente aplicación es también relevante en la interpretación de imágenes médicas para proporcionar un manejo más preciso y eficiente al enfermo. Tras un análisis de 1,2 millones de imágenes cuidadosamente seleccionadas, entre 15 millones de una base de datos, un sistema automático clasificó dichas imágenes con un error tan bajo que no tenía precedentes. Pero, más aún, si se piensa que a lo largo de la vida profesional de un radiólogo este revisará 10 millones de imágenes, un dermatólogo 200 000 lesiones de piel y un patólogo unas 100 000 biopsias, una computadora podría hacer este trabajo en días y no en décadas, además de ir aprendiendo y refinando su diagnóstico con cada imagen. Por tanto, la inteligencia artificial podrá aportar el potencial de interpretar datos clínicos con tanta o más seguridad y rapidez que los médicos especialistas.

5. La aplicabilidad de la computación y la inteligencia artificial en la medicina clínica

Las técnicas de inteligencia artificial están en pleno desarrollo y pueden revolucionar en corto tiempo la forma de ejercer la medicina, en paralelo con la superación de sus importantes limitaciones y de la generación de evidencia científica. Quizá uno de sus grandes problemas es la falta de estandarización de los primeros estudios, tal vez porque el entusiasmo por su empleo ha precipitado que los equipos se entrenen con información carente de suficiente calidad y obtenida de forma poco sistemática, generada *in silico* (es decir, mediante simulación computacional) y no prospectivamente en el mundo clínico real. Es más, se han sobervalorado los resultados de los primeros estudios, al considerar que no precisaban ningún control por parte de profesionales médicos. Este hecho es especialmente relevante, porque supondría un riesgo si la población decide utilizar inadecuadamente herramientas de inteligencia artificial ya disponibles en abierto, como la aplicación OpenAI, un proyecto de inteligencia artificial capaz de responder y

aconsejar sobre problemas médicos de forma instantánea. Un ejemplo en otro orden, pero llamativo, sobre la utilización autónoma de computadoras con consecuencias negativas es lo sucedido con el accidente del avión Boeing MAX, en que un fallo del sistema de pilotaje autónomo anuló las acciones de pilotos altamente entrenados y condujo a una catástrofe humana. En el caso del Dr. Watson, computadora de IBM orientada a la salud humana, entre los años 2013 y 2016 hubo un aluvión de titulares periodísticos excesivamente optimistas que resaltaban su superioridad en el tratamiento del cáncer. En dichos titulares se ponía énfasis en que había superado a los especialistas médicos en este campo. Sin embargo, poco tiempo después IBM vendió el sistema tras grandes pérdidas económicas, según se hizo público en 2018 en los documentos internos de IBM, por errores a veces graves en sus decisiones, que podían ser inseguras e incorrectas. Este fiasco ha sido una fuente de reflexión sobre la necesidad de avanzar en la inteligencia artificial con estudios sistemáticos, controlados y la vista puesta en que el objetivo en su desarrollo es validar los logros y no conseguir equipos autónomos que tomen decisiones sin control médico, al contrario de lo que se busca con el desarrollo de los automóviles. En cualquier caso, ya hay razones fundadas para afirmar que la inteligencia artificial está demostrando su utilidad y seguridad en distintos campos de la medicina por su capacidad para interpretar imágenes, tanto de la expresión facial como radiológicas, ecográficas, anatomopatológicas, cutáneas, retinianas, electrocardiográficas, endoscópicas o de signos vitales.

En el caso de la radiología, se han realizado estudios comparativos con distintas técnicas, en especial con radiografía simple y con tomografía computarizada (TAC). Por ejemplo, en un estudio en 34 000 enfermos en el que se comparaba la radiografía simple en nódulos pulmonares neoplásicos, validados posteriormente con TAC, mejoró la seguridad diagnóstica en comparación con un grupo de radiólogos. También se ha mostrado especialmente interesante en la identificación de imágenes de neumonía, y la interpretación de imágenes de TAC con una rapidez 170 veces mayor que la de los radiólogos. Menos efectivos han sido en el caso de los síndromes neurológicos agudos, estudiados por TAC, tal vez por la falta de grandes bases de datos con imágenes cuidadosamente seleccionadas. Para solventarlo, se están desarrollando estudios con revisión por pares que han mejorado la seguridad a favor de la DNN, como es el caso de la detección de fracturas de muñeca en urgencias. Un tipo de aplicación de gran futuro, pero menos estudiada, es el de las muestras de anatomía patológica, que entre otras limitaciones técnicas tiene la variabilidad de interpretación de los propios patólogos. En algunos estudios retrospectivos se ha mejorado la seguridad y la rapidez de interpretación. En un estudio

de cáncer de mama se comparó el trabajo de 11 patólogos con el de varios algoritmos, y algunos de estos fueron superiores. No obstante, el tiempo de análisis fue clave, porque a los patólogos se les dio un minuto por preparación para un lote de 126 presentaciones, pero cuando se les dieron 30 horas igualaron en seguridad al algoritmo en el caso del carcinoma ductal no invasivo. Especialmente interesante fue un estudio en el que colaboraron los patólogos expertos con el algoritmo, lo que aceleró el tiempo y la seguridad del diagnóstico. Este estudio es de especial interés porque indica el beneficio de la sinergia de ambas técnicas en lugar de la aproximación competitiva del clínico frente a algoritmo.

También resulta prometedora su aplicación en dermatología, en especial en el análisis del cáncer de piel, en que su seguridad es similar a la de los dermatólogos. En un estudio sobre 12 enfermedades dermatológicas, entre las que se incluían carcinomas de células escamosas y de células basales y melanomas, en el caso de este último se alcanzó una probabilidad muy alta (área bajo la curva de 0,96). Sin embargo, esta información es aún cuestionable, porque, aunque el diagnóstico de tales lesiones fue hecho por médicos de primaria, hay pocos estudios en el entorno clínico real en los que un médico experto haya inspeccionado y hecho un diagnóstico de seguridad de las lesiones para luego compararlas con la inteligencia artificial. Hay múltiples estudios en los que esta tecnología se ha aplicado en enfermedades oftalmológicas con un gran éxito, entre ellas la retinopatía diabética de distintos grados, la degeneración macular y distintos procesos retinianos necesitados de un triaje urgente. De hecho, es especialmente relevante la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de un algoritmo generado en un ensayo clínico sobre retinopatía diabética para utilizarlo de forma autónoma y sin necesidad de ser validado por un clínico. También es interesante su empleo para imágenes de la retina y del fondo de ojo, considerando este órgano como una posible ventana al cerebro. Un estudio exploró esta posibilidad en 280 000 pacientes, centrándose en la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como la edad, el género, la presión arterial sistólica, el hábito tabáquico, la hemoglobina A_{1c} y el riesgo de sufrir efectos cardiovasculares. El área bajo la curva para el género fue, sorprendentemente, de 0,97, lo que indicaba la posibilidad de reconocer el género de una persona solo mediante una fotografía de la retina. En el caso del resto de los factores de riesgo, el área bajo la curva fue de 0,70, menos satisfactoria, pero en cualquier caso marcaba una línea de trabajo prometedora.

La utilidad de la inteligencia artificial en las dos técnicas de imagen más utilizadas en cardiología ha sido explorada con resultados prometedores. En el caso del

electrocardiograma (ECG), su seguridad diagnóstica fue similar a la de un grupo de cardiólogos, tanto en la identificación de un episodio cardiovascular como en el reconocimiento de distintos tipos de arritmia, utilizando en este caso un ECG de una sola derivación. En el caso del ecocardiograma, se estudiaron 830 000 registros, y la inteligencia artificial consiguió una seguridad diagnóstica del 92 %, muy superior al 79 % de cuatro cardiólogos. En el ámbito de la gastroenterología se ha realizado un estudio prospectivo en tiempo real de validación de la colonoscopia en pequeños pólipos, con un diagnóstico seguro del 94 %. Otro campo prometedor es el de las enfermedades mentales, en las que se está investigando su utilidad a partir de datos obtenidos en la interacción del paciente con el teclado, su voz, su conversación, el reconocimiento facial o el uso de chatbots interactivos. Entre las patologías estudiadas se incluyen la evaluación de la eficacia del tratamiento anti-depresivo, la caracterización de la depresión y la predicción del suicidio o de sufrir un brote de esquizofrenia o psicosis. Otros potenciales empleos podrían ser la interpretación del diagnóstico electroencefalográfico o el diagnóstico de autismo o del ictus. Pero, aparte de su utilidad en relación con procesos específicos, tienen gran interés los trabajos orientados a explorar su utilidad en la mejora de la gestión de los recursos de los sistemas de salud. Aunque se necesitará una validación muy robusta y rigurosa, la posibilidad de identificar eventos como el riesgo de readmisión hospitalaria, el triaje de pacientes, la predicción a corto plazo de la necesidad de resucitación, de inserción de un tubo endotraqueal, de la planificación del tratamiento farmacológico en pacientes con sepsis o el riesgo de muerte por enfermedad de Alzheimer, pueden resultar muy útiles para el diseño de estrategias para un manejo más precoz, eficiente o adecuado. También hay gran interés sobre su utilidad para el diagnóstico de la edad biológica, partiendo de estudios previos sobre el empleo de la metilación del ADN y que podrían completarse con los análisis estructurados de otros muchos datos, como pueden ser socioeconómicos, de conducta, de ómicas o de sensores fisiológicos.

6. Conclusiones y perspectivas de futuro

El empleo de las técnicas de inteligencia artificial, en especial la computación con aprendizaje automático, supone una novedosa línea de investigación que ya está ofreciendo esperanzadores resultados para modificar la práctica clínica. Estas técnicas nos permiten analizar múltiples parámetros, tanto genéticos como genómicos, biológicos o fisiológicos, como se ha expuesto. Actualmente, la medicina de precisión pretende identificar subpoblaciones de personas con similitudes comunes para ser intervenidas con un manejo específico, aproxi-

mando la medicina al paciente. En el futuro, las nuevas técnicas de inteligencia artificial, como la computación cuántica, permitirán manejar más datos a mucha más velocidad y con más seguridad, como es el caso del diseño y la aplicación de nuevos fármacos e incluso con la posibilidad de indicar y prever el resultado de un tratamiento.

Pero, sin duda, el mayor potencial a largo plazo de la inteligencia artificial en los sistemas de salud es el desarrollo y la aplicación a la salud humana de un sistema utilizado en la industria, en especial en la aeroespacial, en la que se crea una réplica digital de una entidad física (por ejemplo, una nave espacial o un avión) que actúa como puente entre el mundo real y el mundo digital, donde se recolectan todos los datos de la entidad física en tiempo real mediante sensores, para tomar decisiones sobre posibles averías o fallos del sistema. Ya se está avanzando en disponer en el metaverso de gemelos digitales, en forma de representación virtual de los seres humanos, generados por el seguimiento de cada persona a lo largo de su vida. Esto permitirá que los parámetros y cambios relacionados con la salud, biológicos o no, se actualicen continuamente en el gemelo digital, con información recolectada de fuentes diversas, incluidos los sensores digitales, de los que los smartphones ya van siendo un ejemplo. Los gemelos digitales nos permitirán además compartir casos clínicos con centros de relevancia internacional, participar en ensayos clínicos, realizar visitas médicas en entornos virtuales, prever el resultado de un tratamiento o la evolución clínica de un proceso, y prevenir o corregir potenciales eventos o modificaciones que supongan un riesgo sobre la salud. Ya se están haciendo experiencias en sistemas aislados, como el gemelo digital osteomuscular, pero hasta ahora son solo pasos hacia un horizonte de un gemelo digital holístico, lo que será posible gracias al progreso de la tecnología de los *big data*, la inteligencia artificial, el internet de las cosas o los sensores de cualquier tipo. Por tanto, en el futuro podremos adelantarnos a la aparición de cualquier proceso o episodio, que podrá ser evitado o corregido en el gemelo digital y, según el éxito que se alcance, será aplicable al gemelo físico.

Otra herramienta biotecnológica de gran alcance, que ya se comienza a desarrollar, es la microrrobótica, que busca incluso desarrollar nanobots submilimétricos. Ya existen incluso prototipos de microrobots que pueden ser manejados a distancia por láser y que son utilizables como asistentes quirúrgicos para limpiar arterias obstruidas, liberar fármacos de forma local, detener hemorragias internas o eliminar tumores cancerosos, todo ello con procedimientos mínimamente invasivos. De esta forma, será posible en el futuro dar un paso auténticamente real hacia una medicina de precisión.

Bibliografía

Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992 Nov 4;268(17):2420-5. DOI: 10.1001/jama.1992.03490170092032.

National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. DOI: 10.17226/13284.

Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. Nature. 2015 Apr 30; 520(7549):609-11. DOI: 10.1038/520609a.

Sun T, He X, Song X, Shu L, Li Z. The Digital Twin in Medicine: A Key to the Future of Health-care? Front Med (Lausanne). 2022 Jul 14;9:907066. DOI: 10.3389/fmed.2022.907066.

Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med. 2019 Jan;25(1):44-56. DOI: 10.1038/s41591-018-0300-7.

Preguntas de evaluación

1. La medicina basada en la evidencia no tiene en cuenta un hecho importante para la práctica clínica. Señálelo:

- a) La aplicación de la genómica en la decisión terapéutica.
- b) No le da valor suficiente al género de las personas en los ensayos clínicos.
- c) Olvida la individualidad del ser humano.
- d) No le da más valor al cambio absoluto frente al cambio relativo en los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados.

Respuesta correcta: c.

La primera opción es incorrecta porque no había información sobre genómica cuando se publicó el trabajo seminal de la medicina basada en la evidencia. Por otra parte, aunque en los ensayos clínicos se magnifican los cambios de los parámetros en riesgo relativo, también se da información sobre el riesgo absoluto; e igualmente, en los ensayos clínicos hay participantes de ambos géneros. La gran debilidad de la medicina basada en la evidencia es tratar a personas con resultados de estudios en poblaciones, olvidando que cada enfermo es distinto.

2. Indique cual de las siguientes afirmaciones sobre la tecnología de la inteligencia artificial es correcta:

- a) En el futuro se deberá buscar el desarrollo de sistemas que tomen decisiones sin contar con la ayuda humana.
- b) Si se alimentan los programas de redes neuronales profundas con millones de datos, se evitará la variabilidad individual de los parámetros y no hará falta producir datos de mayor calidad.
- c) En caso de duda, tendrá más riesgo de error la opinión del médico que la del algoritmo de la computadora.
- d) La mejor opción para el empleo de la inteligencia artificial en la salud humana es su uso en colaboración con los clínicos.

Respuesta correcta: d.

No debe darse autonomía a la inteligencia artificial porque ya hay experiencia de que las computadoras aplicadas a la salud cometen errores que pueden ser graves para el paciente. Es cierto que las computadoras pueden trabajar con información que no es accesible al médico, pero siempre debe ser validada por un experto humano por el riesgo que pueda entrañar una decisión no demostrada. La cooperación de la inteligencia artificial y la mente humana consigue resultados más rápidos, eficientes y seguros que los de cada una por separado. Por otra parte, la mayor calidad de la información que se le da al computador mejora las conclusiones de sus algoritmos.

3. ¿Qué son los gemelos digitales (*digital twins*)?

- a) Dos personas cuya información se digitaliza porque tienen el mismo genoma.
- b) La pareja de un ser humano y su gemelo digital.
- c) Dos personas gemelas que en el mundo digital se comportan igual.
- d) Dos gemelos digitales que solo se diferencian por el origen de la información que los alimenta.

Respuesta correcta: b.

El gemelo digital es la pareja de un ser humano y un avatar digital. Consiste en crear un gemelo digital a partir de la información del ser humano a lo largo de toda su vida. En el caso de los gemelos reales, serían dos parejas de gemelos digitales, cada ser humano con su avatar en el mundo digital. Finalmente, no puede haber dos gemelos digitales si no se nutren de la misma información.

Beneficios de los estudios en vida real (*real world evidence y real world data*)

Dña. Rocío Casado
Responsable de Epidemiología y Real World Evidence
Boehringer-Ingelheim España

capítulo 2



1. Introducción

El presente capítulo proporciona una descripción general de las diferentes definiciones, tipos y utilidades de la evidencia en vida real (*real world evidence*, RWE), cómo se ha desarrollado durante la última década, las lagunas y desafíos, las guías y recomendaciones, y su valor para acelerar los procedimientos regulatorios de aprobación de fármacos y la toma de decisiones clínicas. Además, describe el potencial de la investigación RWE y aporta recomendaciones prácticas aplicadas al contexto sanitario actual.

2. La evidencia en vida real y la pandemia

Los beneficios de la RWE usando los datos de vida real (*real world data*, RWD) son muy conocidos en la actualidad, especialmente tras la reciente pandemia de COVID-19 y la colaboración estrecha que hubo entre diferentes agentes (clínicos, investigadores, gobiernos, pacientes, medios de comunicación, gestores, etc.) para potenciar en tiempo real el conocimiento de la enfermedad, las diferentes poblaciones y subpoblaciones de pacientes (muchas veces no descritas en los ensayos clínicos) y la efectividad de los diferentes tratamientos, así como para acelerar el desarrollo y la aprobación por las autoridades reguladoras de tratamientos innovadores que pudieran paliar los efectos de la infección por el virus SARS-CoV-2 y sus diferentes variantes.

La percepción general sobre la RWE entre los médicos es que produce datos importantes para la continua toma de decisiones clínicas en la práctica diaria, al aportar datos de pacientes que son muy similares (en cuanto a diagnóstico, comorbilidades, tratamientos actuales, etc.) a los que se encuentran en su día a día. Con la RWE se cierra la brecha entre la evidencia que obtenemos mediante la investigación clínica (en la que, por ejemplo, la adherencia al tratamiento es completa) y la práctica clínica (en la que hay discontinuaciones del tratamiento).

Igualmente, se espera que la RWE ayude a acelerar los procesos de aprobación de los tratamientos, de forma similar a lo ocurrido con los desarrollos de RWE en la investigación de vacunas durante la pandemia de COVID-19. Es por ello que la pandemia ha elevado la importancia del papel de la RWE y ha puesto de manifiesto su utilidad al inicio del proceso de desarrollo y aprobación de un medicamento o producto sanitario (dispositivo electrónico), y no solo en la fase posterior a la aprobación, una vez que el tratamiento se ha comercializado.

Si bien varía de un país a otro, los planes de salud se enriquecen con la RWE: para informar las decisiones de los comités de farmacia y terapéutica, determinar los datos epidemiológicos, la cobertura de procedimientos específicos, evaluar la salud

de la población y monitorizar la calidad de la atención, entre otros innumerables beneficios. Los pagadores recurren cada vez más al análisis de RWD, y comienzan a vincular el pago del tratamiento a la eficacia de los medicamentos tanto a corto como a largo plazo (por ejemplo, definir el valor de un tratamiento en un año determinado y revisar este acuerdo tras un año de tratamiento en una población, haciendo los ajustes necesarios tras los resultados clínicos en los pacientes tratados durante ese año). Estas medidas de efectividad (eficacia medida en la vida real) solo son posibles debido al acceso y análisis de RWD de alta calidad.

Este nuevo abordaje y uso de la RWE se contextualiza en las lecciones aprendidas de la investigación oncológica y durante la pandemia de COVID-19.

Actualmente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos, así como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Europa, desempeñan un papel proactivo en la exploración de los retos y las oportunidades de la RWE y en la orientación de las partes interesadas en este campo con la publicación de guías adaptadas para dotar de validez a la generación de RWE. Además, se han desarrollado cada vez más iniciativas y registros internacionales sobre RWE para respaldar este proceso. Siempre que la calidad de los datos sea sólida y transparente, la investigación de RWE complementa los ensayos clínicos para identificar las lagunas en la investigación y evaluar la eficacia del tratamiento, especialmente en diversos subgrupos de pacientes. Con todo ello, se pretende promover aún más la confianza, la credibilidad, la reproducibilidad y la transparencia de los estudios de RWE.

3. Datos de vida real frente a evidencia en vida real

Los conceptos de *real world data* (RWD) y *real world evidence* (RWE) frecuentemente se usan como sinónimos, pero en realidad no lo son. Los RWD se definen como los datos recogidos en el contexto de la práctica clínica rutinaria y recogidos de acuerdo con los registros de la historia clínica. Son datos obtenidos sin propósito de investigar y, por ello, son datos que pueden utilizarse para tomar decisiones sobre medicamentos o procedimientos médicos, recogidos de forma independiente a cualquier tipo de ensayo clínico.

En cuanto al término RWE, es la evidencia obtenida mediante el análisis de RWD. Los datos analizados con metodología apropiada pueden aportar conocimiento sobre el manejo, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes en condiciones de práctica clínica habitual. La RWE aporta información del manejo real de la enfermedad, así como de los resultados en relación con la salud obtenidos en un contexto real, no controlado.

La producción de RWD es natural y constante, ya que depende de los registros clínicos del día a día, completados principalmente por los médicos en su práctica clínica rutinaria, en muchos casos de manera manual. Gracias a este esfuerzo y tiempo dedicado a la introducción y el registro de datos, existe RWD de calidad, disponible para avanzar en el conocimiento científico, hacer análisis crítico de diferentes tratamientos e intervenciones y guiar las decisiones clínicas basadas en datos.

Los RWD tiene varias características en comparación con los datos que se recogen en los ensayos clínicos que conviene destacar:

- Los RWD son datos recogidos de todos los pacientes tras la atención real que reciben y la observación del clínico en la práctica clínica rutinaria, en lugar de datos recopilados con fines de investigación a pacientes concretos, seleccionados bajo unos criterios clínicos, en un periodo determinado, con variables específicas y en el que el paciente está recibiendo atención en un entorno controlado.
- Muchos tipos de RWD no están estructurados, organizados (se introducen en un campo libre de la historia clínica) y, en ocasiones, son inconsistentes debido a las variaciones en el momento de la enfermedad en que se registran.
- Los RWD pueden generarse a gran escala (por ejemplo, mediciones cada milisegundo en los dispositivos portátiles), lo que da lugar a un gran volumen de datos que además son dinámicos.
- Un conjunto de RWD puede estar incompleto y carecer de criterios de valoración clave para un análisis, dado que la recogida de los datos en la consulta no tenía ese propósito y su seguimiento es limitado.
- Por último, los RWD pueden estar sujetos a sesgos y errores de medición (aleatorios) y, por tanto, no ser representativos.

Según el origen de los datos que se utilizan para la realización de un estudio, podemos diferenciar entre fuentes de datos primarias y secundarias, lo que da lugar a diferentes tipos de estudios de RWE. Se considerará primaria cuando la información se obtenga directamente del sujeto participante o del profesional sanitario por motivo del estudio. Se considerará secundaria cuando la información provenga de datos ya existentes, como, por ejemplo, la historia clínica del sujeto participante. Así, en la práctica, se entiende como fuente de datos primaria los registros prospectivos de pacientes, los estudios observacionales prospectivos o los estudios de cohortes, los ensayos clínicos pragmáticos y la recogida de información y experiencias de pacientes y cuidadores. Y como fuente de dato secundaria los registros

retrospectivos, los registros de incidencia, las bases de datos de diagnóstico o pronóstico (genética, biomarcadores) y los registros de información y experiencias aportadas por pacientes o cuidadores.

Se pueden combinar las fuentes de datos para incrementar la calidad de la evidencia recogida y apoyar las decisiones en relación con la salud. Es muy recomendable elaborar un plan de gestión de datos.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento de los datos para generar RWE debe gestionarse con seguridad y cumplir escrupulosamente con las leyes, la regulación, las normativas y los procedimientos de protección, privacidad y confidencialidad de datos de cada país.

4. Fuentes de datos

Debemos comenzar por la descripción de las diferentes fuentes de datos (primarias y secundarias) que manejamos para generar RWE, así como el acceso a ellos, la calidad y la interoperabilidad, pues el potencial del acceso a RWD de alta calidad y su análisis es prometedor tanto para fines de investigación como para el conocimiento en el cuidado de la salud. En las enfermedades raras en las que la mayoría de los proyectos de investigación se limitan a estudios de casos o estudios con un número pequeño de pacientes, el beneficio del uso y análisis de datos obtenidos de otras fuentes definidas en la RWE es aún mayor.

Actualmente existen diferentes fuentes de datos en la RWE: historias clínicas, datos de farmacia, datos de hospitales, datos administrativos, registros de enfermedades, datos de dispensación farmacéutica, datos de laboratorio y biomarcadores, datos de mortalidad, datos recogidos directamente del paciente (patient reported outcomes [PROM] y patient reported experience [PREM]) y datos recopilados de otras fuentes, como dispositivos móviles, dispositivos portátiles (podómetros, relojes inteligentes, etc.), redes sociales o datos de los consumidores. Todos estos datos pueden ser datos primarios, "datos nuevos", y habría que generarlos completando historias clínicas o registros, o pueden ser datos secundarios, "datos existentes", y habría que extraerlos de donde se encuentren almacenados.

Los datos PROM se refieren a los datos proporcionados directamente por los pacientes sobre su estado de salud o de su calidad de vida, lo que hace posible la incorporación del punto de vista del paciente en la práctica clínica habitual. Se han utilizado para desarrollar RWE sobre la eficacia de las intervenciones, el control de los síntomas o las relaciones entre la exposición y los resultados, entre otros.

La historia clínica electrónica ha permitido el desarrollo a escala de estudios de RWE centrados en bases de datos clínicas. Su principal ventaja es la rápida extracción de datos y la minimización de errores de transcripción de información. Los fondos de la Unión Europea están facilitando la mejor organización de los datos de salud y se están abriendo nuevas formas de colaboración entre todos los actores en el sector de la atención de la salud, aunque todavía hay un largo recorrido (EMA, RWE Initiative DARWIN EU). En España, se está produciendo un cambio en los sistemas sanitarios autonómicos en cuanto al registro, el acceso, el análisis y el uso de los datos de salud almacenados.

Los registros de enfermedades son de gran utilidad para la vigilancia epidemiológica, para hacer seguimiento de la evolución clínica de los pacientes con tratamientos de los que se carece de información sólida a medio y largo plazo, para los análisis de perfiles de pacientes, de comorbilidades, de factores de riesgo, de factores pronósticos o de patrones de tratamiento e identificar mejores prácticas clínicas, para la toma de decisiones clínicas y para hacer análisis de uso de recursos asistenciales (costoefectividad de nuevas intervenciones, etc.).

En oncología, los datos utilizados para la RWE provienen principalmente de registros que aportan datos y evidencia práctica del manejo de los pacientes en condiciones de vida real, y son muy valiosos en la revisión de guías y protocolos clínicos.

En un futuro próximo, las guías sobre la calidad, la precisión, la integridad, la procedencia y la trazabilidad de los datos de los registros será clave para el desarrollo de RWE.

En cuanto a los datos de otros países, pueden ser otra fuente valiosa de RWD, pero su idoneidad para su uso en la toma de decisiones podría estar limitada por diferencias importantes en los sistemas de salud. Usar datos de otros países puede requerir análisis que consideren las diferencias en la práctica médica, la prestación de atención médica y la confiabilidad y relevancia de los datos en comparación con el país receptor de los datos. Sin embargo, sí se usan y son válidos en estudios de seguridad (debido a la estandarización en la recogida de datos de los distintos sistemas de farmacovigilancia).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) aporta su definición de registro de pacientes como un fichero de documentos que contiene información uniforme acerca de personas individuales, recogida de forma sistemática e integral, para que sirva a unos objetivos científicos, clínicos o de política sanitaria previamente establecidos.

5. Diseño metodológico y tendencias estadísticas

A la hora de determinar el diseño en la RWE usando RWD, es conveniente revisar estas cuestiones críticas:

1. ¿Qué diseño y qué análisis del estudio se han elegido para la pregunta que se quiere responder? ¿Podría añadirse un comparador activo? Debido a los posibles factores de confusión potenciales no medidos en estudios de RWD, así como la posible variabilidad de medición en RWD, ¿tienen sentido los diseños de no inferioridad?
2. Para medir la efectividad, ¿qué análisis de sensibilidad y estadísticos deben especificarse previamente para los estudios observacionales que utilizan RWD para generar RWE?
3. ¿Cuáles son las características de los datos?, ¿contienen todas las variables para el análisis de los criterios de valoración (*endpoint*) relevantes?, ¿hay consistencia?, ¿se conoce la cantidad de datos no disponibles o *missing data*?

La respuesta a estas preguntas determinará la posibilidad de un resultado válido.

En términos de análisis de RWD, son necesarios los modelos estadísticos y los enfoques inferenciales, obtener relaciones causales, probar o validar hipótesis y generar RWE de grado regulatorio para informar a las autoridades reguladoras en la toma de decisiones, al igual que en el ensayo clínico. De hecho, la motivación y los principios de diseño son obtener inferencia causal, con métodos más innovadores más allá de los métodos estadísticos tradicionales para ajustar posibles factores de confusión y mejorar las capacidades de los RWD para la inferencia causal.

6. Evidencia en vida real e innovación tecnológica

La creciente accesibilidad a RWD y el rápido desarrollo de las técnicas de inteligencia artificial y aprendizaje automático (*machine learning*, ML), junto con el aumento del coste y las limitaciones reconocidas de los ensayos clínicos, han despertado un gran interés por el uso de RWD en cuanto a la obtención, la extracción y el análisis de datos para la RWE. Se están desarrollando innovadoras tecnologías digitales en el ámbito de la salud para optimizar estas actividades, como el procesamiento de lenguaje natural (*natural language processing*, NLP). Y se están complementando los enfoques estadísticos tradicionales para analizar los RWD y desarrollar modelos predictivos que den lugar a nuevo conocimiento científico de gran valor.

Las técnicas de ML son cada vez más populares y son herramientas poderosas para el modelado predictivo. Una de las razones de su popularidad es que las técnicas

modernas de ML son muy capaces de manejar un gran volumen de datos diferentes, desordenados, multimodales y no estructurados sin suposiciones sólidas sobre la distribución de datos. Puede construir representaciones abstractas de datos grandes, complejos y no estructurados. La NLP se puede utilizar para procesar textos y notas clínicas en historias clínicas electrónicas y transformarlos en vectores de valor real para tareas de aprendizaje posteriores. En segundo lugar, se están desarrollando rápidamente técnicas de ML nuevas y más potentes, que superan los enfoques más convencionales, debido a la gran demanda y al gran grupo de investigadores en el campo atraídos por el tema. Cabe señalar que las técnicas de ML se utilizan en gran medida para predicciones y clasificación (por ejemplo, el diagnóstico de enfermedades), selecciones de variables (por ejemplo, la detección de biomarcadores), visualización de datos, etc., en lugar de generar RWE a nivel regulatorio; pero esto puede cambiar pronto, ya que las agencias reguladoras están evaluando en profundidad el empleo de ML e inteligencia artificial para generar RWE.

7. Retos y oportunidades

Dado que la RWE aún se encuentra en un proceso de transición, y dado que se han identificado una serie de lagunas en este campo, se necesita más orientación, elaborar un marco legal, regulatorio y metodológico, y una definición consensuada para aumentar su implementación, así como establecer unas guías para la elaboración y el uso que se debe dar a la evidencia que aporta. Existen guías internacionales que pretenden definir los estándares de calidad de la RWE para que pueda apoyar la toma de decisiones de las autoridades y diferentes organismos evaluadores en cuanto a la aprobación de un medicamento o tratamiento digital, siempre que la calidad de los datos sea sólida y transparente, se complemente la evidencia generada a través de los ensayos clínicos, sobre todo en lo que respecta a sus lagunas, y se evalúe la efectividad del tratamiento, especialmente en diversos subgrupos de pacientes.

La ciencia progresa más rápido que los sistemas regulatorios, lo que supone la aparición de obstáculos para el acceso a tratamientos para los que no es posible realizar ensayos clínicos o es extremadamente difícil (medicina personalizada), y hemos comprobado durante la pandemia que es posible acortar esa distancia.

Aunque parece fácil de entender que el acceso a determinados datos de la historia clínica informatizada podría facilitar muchísimo la investigación clínica y la producción de RWE, hay centros asistenciales en España que muestran limitaciones y están poco dispuestos a permitir la extracción de esos datos.

En cuanto a la calidad de los datos en el contexto de los RWD, muchas veces son confusos, incompletos, heterogéneos y están sujetos a diferentes tipos de errores y sesgos de medición. La calidad de los RWD no es homogénea ni sistemática y, como resultado, las evaluaciones de calidad son difíciles debido a la naturaleza compleja y heterogénea de estos datos. La calidad de datos subóptima de los RWD es un tema conocido y cómo mejorarlo es un trabajo en progreso.

Otro desafío importante es la baja interoperabilidad o dificultad para conectar o integrar varias fuentes de datos que aportan información sobre un paciente individual. Por lo tanto, es necesario desarrollar métodos para permitir la vinculación de datos sobre un solo paciente a través de diferentes fuentes de datos a la vez que se protege privacidad del paciente.

Debe evaluarse cuidadosamente la dotación de recursos para la creación de registros, pues la introducción de datos conlleva esfuerzo y tiempo, además de la necesidad de recursos para el mantenimiento del registro y el análisis de datos.

Actualmente, no existe un requisito para la RWE en cuanto al cumplimiento de los principios de transparencia, fundamentales para garantizar la confiabilidad de los resultados. El registro público del diseño, la consideraciones sobre los datos y el análisis del estudio antes y al finalizar un proyecto de RWE es clave.

8. Conclusión

Los datos obtenidos durante la práctica clínica rutinaria tienen un gran potencial para generar RWE y para diseñar y realizar estudios de confirmación y responder a preguntas que de otra manera no se podrían abordar. El volumen y la complejidad de los RWD también exigen el desarrollo de técnicas de análisis y procesamiento de datos más apropiadas, sofisticadas e innovadoras, al tiempo que se mantiene el rigor científico en los resultados de la investigación y se presta atención a la ética de los datos para aprovechar el poder de los RWD.

Bibliografía

- Liu F, Demosthenes P. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22:287.
- Schad F, Thronicke A. Real-World Evidence-Current Developments and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug;19(16):10159.

Preguntas de evaluación

1. ¿Qué se debe tener en cuenta a la hora de crear un registro de datos?

- a) La estructura de la base de datos y la estandarización en la recogida de datos.
- b) La interoperabilidad del registro con otras fuentes de datos.
- c) Las variables recogidas y el tiempo de seguimiento.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuesta correcta: *d*.

A la hora de comenzar una recogida de datos de vida real se deben tener en cuenta todas las recomendaciones que se muestran, para que su uso posterior para toma de decisiones clínicas permita que estas se apoyen en datos.

2. Los datos recogidos en la práctica clínica rutinaria pueden analizarse y explotarse en proyectos de evidencia en vida real (RWE) sin tener previamente una pregunta de investigación o protocolo, pues su análisis siempre aporta valor que luego se podrá convertir en un proyecto de investigación. En relación con esto, señale la afirmación correcta:

- a) El valor que añade RWE es romper la brecha entre la investigación clínica y la práctica clínica.
- b) Un proyecto de RWE tiene que tener un protocolo detallado del proyecto de investigación, gestión y tratamiento de datos.
- c) Efectivamente, uno de los objetivos de la RWE es acelerar la toma de decisiones informadas en el momento de evaluación de un tratamiento, con datos que respalden el conocimiento científico, como ocurrió durante la pandemia de COVID-19.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuesta correcta: *d*.

Con la RWE se aporta conocimiento científico y visibilidad acerca de lo que pasa en pacientes reales que comienzan tratamientos que han demostrado eficacia y seguridad en los ensayos clínicos. La RWE exige también una planificación como proyecto de investigación y cumplir unos estándares éticos.

3. Según el origen de los datos que se utilizan para la realización de un estudio, podemos diferenciar entre fuentes de datos primarias y secundarias, lo que da lugar a diferentes tipos de estudios de evidencia en vida real (RWE). En relación con esto, señale la afirmación correcta:

- a) Una fuente de datos se considera primaria cuando la información se obtiene directamente del sujeto participante o del profesional sanitario por motivo del estudio. Se considera secundaria cuando la información proviene de datos ya existentes, como, por ejemplo, la historia clínica del sujeto participante.
- b) No se pueden combinar las fuentes de datos primarios y secundarios para incrementar la calidad de la evidencia recogida y apoyar las decisiones en el ámbito de la salud.
- c) Una fuente de datos se considera secundaria cuando la información proviene de datos no existentes, como, por ejemplo, la historia clínica prospectiva del sujeto participante.
- d) La RWE que se basa en fuentes de datos secundarios es menos relevante que la que se genera con fuentes de datos primarios.

Respuesta correcta: *a*.

Las fuentes de datos primarias y secundarias se definen como se muestra en la opción correcta. Ambas fuentes de información son valiosas, y habitualmente se combinan para tener mayor precisión a la hora de contestar una hipótesis.

Investigación en telemedicina y e-salud

Dr. Emilio Casariego Vales

Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela, (A Coruña)

Dra. Carmen Casariego Castiñeira

Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña)

capítulo 3



1. Introducción

La telemedicina, término que incluye las diferentes formas de prestación de servicios clínicos a distancia, nace con el descubrimiento del teléfono en el siglo XIX. Con el paso de los años, esta manera de comunicarse fue muy utilizada para recoger información, comunicar decisiones o valorar la evolución de procesos clínicos. Con la evolución de las tecnologías de la comunicación, en la segunda mitad del siglo XX, se inicia su desarrollo real en áreas como la telerradiología o la telepsiquiatría, facilitando la atención médica en áreas muy apartadas. En el siglo actual su impacto es mayor y se utiliza en múltiples áreas clínicas. Los motivos son muy diversos e incluyen la expansión de Internet, los nuevos teléfonos inteligentes, la innovación en las infraestructuras de comunicación o las mejoras organizativas de los programas asistenciales. Estas novedades revolucionaron el concepto de la atención médica a distancia y establecieron los primeros estándares para su uso.

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 en 2020 se ha acelerado su implementación en diferentes sectores, hospitalarios y extrahospitalarios. No fue sencillo y se hizo necesario crear nuevas estructuras organizativas, capacitar al personal sanitario y vencer barreras entre los usuarios. Tras este esfuerzo inicial, su uso ha crecido exponencialmente y ya se la percibe como una herramienta útil y segura.

Es evidente que la telemedicina ofrece nuevas oportunidades, muchas todavía por descubrir. Pero, como en todas las áreas en rápida expansión, las experiencias iniciales son ambivalentes. Por una parte, existen múltiples pruebas a su favor, ya que, para diferentes patologías y situaciones, ha demostrado ser un servicio eficiente y relativamente fácil de integrar en la organización asistencial. Pero también se han comunicado fracasos, y tanto los profesionales sanitarios como los pacientes han encontrado limitaciones y barreras. A día de hoy, no cabe duda de que todavía existen lagunas de conocimiento, carencias organizativas y dudas legales que dificultan su uso en la práctica clínica diaria.

En este documento repasamos la situación actual de esta herramienta en la práctica médica diaria y describimos las necesidades de investigación, para su uso eficaz y seguro, en los próximos años.

2. Definiciones y conceptos

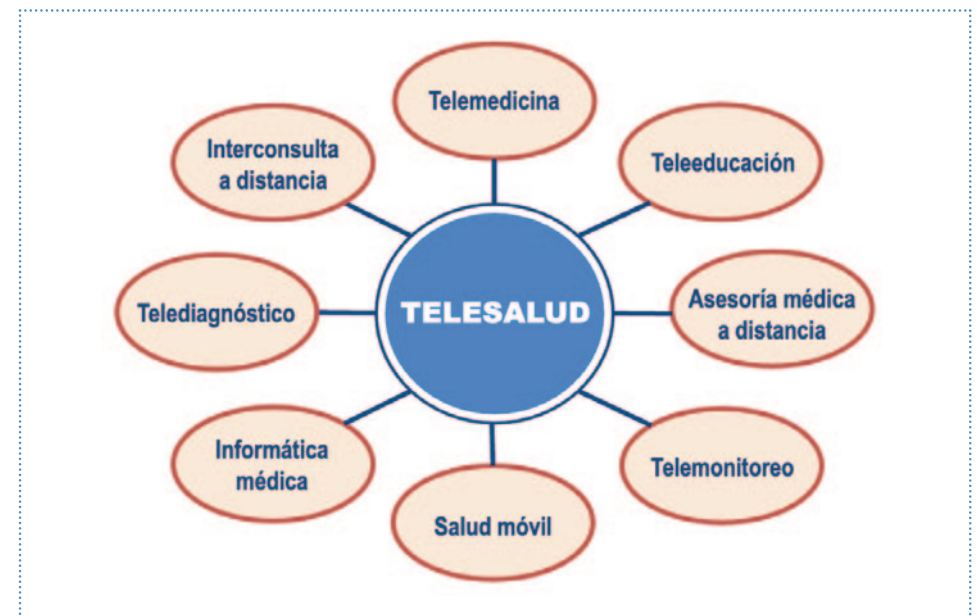
La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la telemedicina como “el suministro de servicios de atención sanitaria en los casos en que la distancia es un factor crítico, llevado a cabo por profesionales sanitarios que utilizan tecnologías

de la información y la comunicación (TIC) para el intercambio de información válida para realizar diagnósticos, prevención, tratamiento de enfermedades, formación continuada de profesionales en atención a la salud, así como para actividades de investigación y evaluación, con el fin de mejorar la salud de las personas y de sus comunidades”. Existen otras muchas definiciones, pero todas ellas hacen referencia a las técnicas y las tecnologías utilizadas para la práctica médica a distancia, manteniendo el significado etimológico del término *telemedicina* (medicina a distancia).

Dada su condición de aplicación clínica, hace que habitualmente se considere una actividad más dentro del concepto más amplio de *telesalud*. Este término engloba las múltiples y diferentes acciones (clínicas, educacionales, de asesoría, etc.) que se pueden realizar a distancia en el ámbito de la salud. Así, acoge tareas entre profesionales (por ejemplo, formación) o entre pacientes (por ejemplo, asesoría) (figura 1).

Podemos observar que, en su interpretación más amplia, la telemedicina incluye otras actividades clínicas (por ejemplo, la telemonitorización o el telediagnóstico)

Figura 1. Integrantes del concepto de telesalud.



que también pueden realizarse de manera independiente. Tal y como se realiza en la clínica habitual, las diferentes técnicas o actividades se complementan para ofrecer una atención adecuada a pacientes concretos. Por ello sus ámbitos y modalidades de trabajo son múltiples. Así, la telemedicina interhospitalaria permite la conexión entre dos o más hospitales con el fin de coordinar la atención sanitaria. Habitualmente, sus usuarios son médicos, que trabajan de forma complementaria. En la telemedicina intrahospitalaria, las comunicaciones se realizan dentro de un mismo hospital y los usuarios pueden ser diferentes especialistas sanitarios e incluso los pacientes ingresados (por ejemplo, para reducir el número de contactos con pacientes altamente contagiosos). Por último, la telemedicina domiciliaria se realiza entre el domicilio del paciente y una sala de control hospitalario y es útil en el seguimiento de patologías que requieren una monitorización o contactos frecuentes.

Desde el punto de vista operativo, podemos distinguir dos modos de operación básicos en telemedicina:

- a) En tiempo real o modo sincrónico.
- b) En tiempo diferido o modo asincrónico o, como también se conoce, en modo de almacenar y enviar.

3. Herramientas actuales y futuras

El diseño del modelo global debe servir para un uso universal, capaz de cubrir cualquier posible aspecto práctico. De manera sucinta, sea cual sea el ámbito en que se utilicen los componentes de la herramienta, han de ser de dos tipos:

- a) Tecnológicos: instrumentos capaces de recoger, transmitir y almacenar de manera rápida, eficaz y segura la información deseada.
- b) Organizativos: la información ha de recibirse en una estructura clínica, con personal sanitario capaz de dar una respuesta clínicamente útil en el momento adecuado.

3.1. Componentes tecnológicos

3.1.1. Recogida de datos

Cualquier sistema de recogida de información clínica puede ser útil si es sensible y fiable. Desde los mensajes remitidos desde un móvil hasta la más sofisticada

camiseta inteligente, todos estos elementos (auriculares, relojes, calcetines, cinturones, etc.) son complementarios entre sí y permiten mantener un control minucioso de la situación clínica de un paciente, aun cuando se encuentre muy distante.

Un teléfono permite mantener una conversación o una videoconferencia, así como valorar la situación general del paciente. Una camiseta inteligente permite monitorizar en tiempo real aspectos clínicos sustanciales, como la respiración o la temperatura, o realizar un electrocardiograma o una impedancia torácica (**figura 2**). Con datos como estos no solo es posible conocer la situación del paciente en un momento concreto, sino establecer predicciones a corto y medio plazo y, por lo tanto, tomar las medidas adecuadas. De la misma forma, se pueden remitir imágenes de estudios realizados en tiempo real, como una ecografía o determinaciones analíticas. También es posible controlar dispositivos terapéuticos en la distancia,

Figura 2. Interrelación de los distintos componentes de la telemedicina.



como infusores endovenosos. Para la mayoría de estas determinaciones e intervenciones no es preciso el concurso del paciente, por lo que es posible aplicarlos incluso en situaciones clínicas muy desfavorables.

Es evidente que esta disponibilidad modifica la manera de actuar de los sanitarios al permitir diferentes ubicaciones de los pacientes según su situación clínica, tomar medidas terapéuticas en la distancia o controlar de forma segura la evolución de un proceso.

3.1.2. Red de telecomunicaciones

La red de telecomunicaciones es el sistema integrado por los medios de transmisión digital con un ancho de banda que permita la transferencia simultánea de voz y datos digitales de alta velocidad. Estos sistemas están ya disponibles, si bien pueden existir todavía áreas de baja cobertura y viviendas con un tipo de construcción (paredes de piedra muy anchas) que dificulta el correcto envío de los datos.

Por infrecuente que pueda resultar, parece deseable realizar una prueba previa de conectividad, incluso tiempo antes de ser necesario. Para estas situaciones de baja cobertura existen alternativas sencillas.

3.1.3. Historia clínica electrónica

El sistema de telemedicina integrado en la historia clínica electrónica permite recoger y almacenar la información precisa, lo que facilita el trabajo y permite cumplir los requisitos de fiabilidad y seguridad. Por lo tanto, este sistema de trabajo permite no solo mantener los estándares tecnológicos o legales, sino que también permite crear una estructura de recepción de la información con la capacidad de ofrecer una respuesta adecuada en el momento preciso.

Esta es una de las claves del proceso. Solo si se adecúa la recepción de información podremos organizar una respuesta eficaz. Es importante señalar que, en la mayoría de las ocasiones, el interés no es recibir información para valorarla en otro momento posterior. En la medicina hospitalaria el objetivo más habitual es dar una respuesta inmediata, proporcionada y útil para el paciente. Como consecuencia, el dispositivo de respuesta a la recepción de los datos adquiere la mayor importancia.

3.1.4. Técnicas de inteligencia artificial

Puesto que recibimos una gran cantidad de datos, es posible, basándonos en el conocimiento médico previo, establecer algoritmos que ayuden en la detección de los problemas y apoyen la toma de decisiones. La combinación de ambos aspectos

permite un mejor uso y aumentar sus capacidades; por ejemplo, automatizando tareas o permitiendo un proceso diagnóstico más precoz.

Sin embargo, es preciso destacar que, aunque las aplicaciones de la inteligencia artificial están en aumento y son cada vez más sofisticadas y potentes, todavía se encuentran en fase de desarrollo y es preciso evaluar sus posibilidades y resultados para su uso futuro.

3.2. Componentes organizativos

3.2.1. Lugar de trabajo: sala virtual

En la medicina hospitalaria, las labores habituales de control de frecuencia diaria o menor podrían realizarse desde los despachos de consulta del personal médico o de enfermería. En algunas ocasiones es preciso mantener un control más frecuente o establecer un sistema de recepción de llamadas domiciliarias de los pacientes, que podrían realizarse a cualquier hora del día o de la noche. Para estas situaciones es preciso disponer de una "sala virtual" que, al modo de un control de enfermería clásico, permita controlar simultáneamente a múltiples pacientes, atender sus llamadas y coordinarse con el personal médico para ofrecer una atención de calidad.

El trabajo de estas salas ha sido bien evaluado durante la pandemia de COVID-19. Con ello, se han consolidado como una forma de organización eficaz, y han demostrado que se adaptan al control de pacientes muy diferentes entre sí y que permite ajustar su tamaño a las necesidades de cada momento.

3.2.2. Estación de telemedicina

Es el puesto de trabajo que permite el envío y la revisión de imágenes médicas para el diagnóstico médico a distancia, el análisis de los datos de los pacientes y el contacto visual en tiempo real con los enfermos que se desee. Está integrada principalmente por los siguientes elementos (véase la **figura 2**):

- Estación de trabajo.
- Sistema de videoconferencia.
- *Software* de información clínica para telemedicina (información encriptada y segura).
- Monitor de operación y diagnóstico.

La inteligencia artificial es una herramienta que puede analizar una ingente cantidad de datos y proporcionar mayor capacidad, agilidad y precisión a las decisiones que se tomen en pacientes asistidos con telemedicina. Desde los chatbots (aplicaciones informáticas basadas en la inteligencia artificial que permiten simular la conversación con una persona, con respuestas automatizadas a las preguntas de los usuarios) hasta los programas que permiten monitorizar, mediante inteligencia artificial, la evolución de pacientes con enfermedades de diferente índole, las posibilidades de la inteligencia artificial son múltiples. A día de hoy existen múltiples aplicaciones que, integrando toda la información disponible, permiten adoptar decisiones clínicas muy ajustadas a las necesidades del paciente y de forma muy precoz. Sin duda, esta capacidad de inteligencia artificial permitirá, en un futuro cercano, integrar nuevos cuidados domiciliarios y mejorar la calidad de nuestras decisiones.

3.2.3. Organización de tareas

La implantación de la telemedicina en los hospitales ha de adaptarse a las distintas formas de organización, a los flujos de trabajo y a las necesidades de información de las distintas áreas médicas. No son cuestiones sencillas. La razón principal es que esto implica adecuar una parte de la sistemática de trabajo a una nueva realidad. Sin duda supone cambios organizativos importantes. Y con ello vienen también las dudas ante las nuevas formas de trabajo, los miedos a las nuevas situaciones o las resistencias a cambiar.

Sin embargo, es evidente que las nuevas herramientas, con nuevas opciones y nuevas oportunidades, obligan a innovaciones organizativas que permitan aprovecharlas con toda su potencia. La primera necesidad es formarse en este nuevo tipo de atención. No solo son precisas habilidades tecnológicas, sino también comunicativas. De hecho, son formas diferentes de atención o de conocimiento clínico en el uso de nuevos datos. También es preciso organizar dispositivos distintos. Por ejemplo, durante la pandemia de COVID-19, el uso de salas virtuales, en las que se reciben datos en tiempo real y se ofrecen respuestas rápidas y eficaces, recibió un gran impulso.

4. Aplicación en la clínica asistencial: situación actual y áreas de investigación

Podría pensarse que, dadas las grandes innovaciones tecnológicas introducidas en los últimos años, el conocimiento sobre las aplicaciones de la telemedicina en la clínica diaria es muy amplio y con poco campo para nuevas investigaciones o

para la innovación. Nada más lejos de la realidad. Es cierto que los sistemas de recogida (sensores, relojes inteligentes, etc.) y de transmisión de datos han avanzado de manera inimaginable hace unos pocos años. También es cierto que el acceso a la inteligencia artificial se ha incrementado y permite innovaciones revolucionarias. Pero también lo es que las áreas en investigación son inmensas y, además, es preciso conocer las limitaciones, los riesgos y las amenazas de estas nuevas herramientas.

Una primera área de investigación es determinar en qué patologías puede ser útil y segura. Y no solo cuáles, sino también en qué momento de su evolución. La pandemia de COVID-19 permitió comprobar que era posible seguir de forma simultánea a cientos de pacientes en su domicilio, comprobar su situación clínica y seleccionar, para una mejor valoración, aquellos en los que era posible el deterioro clínico en unas horas. En otras patologías agudas (por ejemplo, neumonía comunitaria con manejo domiciliario o endocarditis infecciosa) se ha demostrado la utilidad y el beneficio de un seguimiento estructurado, programado y compartido. De la misma forma, se ha sugerido que podría ser muy útil en el control ambulatorio de algunas patologías crónicas (por ejemplo, en pacientes con descompensaciones de insuficiencia cardíaca o en el seguimiento de aquellos con diabetes mellitus). Determinar qué patologías, los momentos de la evolución en los que es útil y qué aspectos analizar son cuestiones todavía no bien estudiadas. Sin embargo, son del mayor interés porque determinarían el valor clínico de esta herramienta.

Un segundo aspecto que es necesario investigar con mayor profundidad es cómo usar la telemedicina como herramienta. Aunque existen instrumentos tecnológicos muy avanzados, la manera de utilizarlos en las distintas patologías o la forma de dar respuesta a la información que se recibe no está bien definida. Aspectos como el personal que ha de integrar la sala virtual, la formación que ha de recibir, el tiempo de duración del seguimiento, la organización de la respuesta a imprevistos, etc., han sido poco estudiados y requieren nuevas investigaciones. Hemos de tener en cuenta que gran parte del éxito clínico de la telemedicina se fundamenta en un uso adecuado y bien reglado. Sin embargo, nos falta investigación sobre la mejor organización del proceso. Además, hemos de tener en cuenta que la organización clínica alrededor de la telemedicina puede ser diferente en distintos sistemas sanitarios, por lo que la aplicabilidad de algunos estudios puede ser cuestionable en centros diferentes a aquellos donde fueron desarrollados.

Una tercera consideración es establecer el papel de las herramientas complementarias que pueden proporcionar un mayor valor a la telemedicina. Un ejemplo es la

inteligencia artificial aplicada al análisis de los datos que proporciona. Esto es evidente, es la integración de la inteligencia artificial en la toma de decisiones médicas. Así, los algoritmos de aprendizaje profundo permiten que un ordenador realice de forma automatizada tareas que hasta ahora se consideraban solo humanas. Por ejemplo, predecir qué le ocurrirá a un paciente concreto en un futuro cercano. Hoy en día es posible organizar los datos y crear modelos de aprendizaje automatizado que, a su vez, generan nueva información. Esto es, las máquinas son capaces de clasificar y entender la información y crear nuevas ideas. En el campo de la salud, sus aplicaciones son múltiples y en la telemedicina también, y entre ellas podemos mencionar la detección de riesgos y la creación de alertas. Sin embargo, sus aplicaciones no están exentas de riesgos y amenazas. Esto es evidente si introducimos información errónea o falsa: esta forma parte del resultado final. De esta forma, el razonamiento, y la acción que de ello se deriva, está limitado por la calidad de la información que se le proporciona. En el mundo médico, en el que el conocimiento cambia rápidamente y existen fuentes muy diversas de muy diferente valor, su uso sigue estando muy condicionado.

Un último aspecto que considerar es la repercusión sobre la vida del paciente y su familia. Por ejemplo, el tiempo de conexión puede ser de unos minutos, pero también tan largo como meses, según el beneficio que se busque. Una conexión breve para una consulta sobre un tema que se presume banal puede dar lugar a un diagnóstico erróneo. Un tiempo de conexión muy largo en el control de una enfermedad crónica puede ser considerado innecesario o muy intrusivo por el paciente. Alcanzar resultados que tengan valor, y a largo plazo, obliga a tener en cuenta las circunstancias y preferencias del paciente. La investigación en este campo es muy relevante, y más a medida que se extiende el uso de la telemedicina en ámbitos muy diferentes.

La investigación sobre el uso clínico de la telemedicina está en franco desarrollo, pero todavía en sus fases iniciales. A pesar de que se le intuye un futuro en muchas áreas, y un futuro esperanzador, la evidencia disponible es todavía escasa. De hecho, una parte no desdeñable de los estudios disponibles tienen una calidad cuestionable, ofrecen resultados contradictorios y su aplicabilidad no siempre es posible. Por todo ello se precisa de mayor conocimiento en casi todos los aspectos del proceso clínico. Se necesita investigación de alta calidad centrada en los aspectos más clínicos, tecnológicos y organizativos para conseguir estándares de uso eficaces y seguros. De ser así, en pocos años la telemedicina será un procedimiento habitual en la práctica médica.

Bibliografía

Adams JE, Ecker DJ. Telehealth: from the abstract to necessity to competency. *FASEB Bioadv.* 2021;3(7):475-81. DOI: 10.1096/fba.2020-00098.

Casariego-Vales E, Palencia-Vizcarra R, Bolaño J, Cámara L, Valdez P. TELE-FIMI Working Group Executive summary on the use of telemedicine in the hospital setting: Recommendations from the International Forum on Internal Medicine. *Rev Clin Esp (Barc).* 2023 Jan;223(1):50-5.

Casariego-Vales E, Blanco-López R, Rosón-Calvo B, et al. On Behalf Of The Telea-Covid Lugo Comanagement Team. Efficacy of Telemedicine and Telemonitoring in At-Home Monitoring of Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2893.

Inteligencia artificial y telemedicina en el sector de la salud - Oportunidades y desafíos. Informe 4 [Internet]. Caracas: CAF; 2022 [consultado el 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://scioteca.caf.com/handle/123456789/1923>.

Moore G, Du Toit A, Jameson B, Liu A, Harris M. The effectiveness of 'virtual hospital' models of care: Rapid Evidence Scan. [Glebe (Australia)]: Sax Institute; 2020.

Sinsky CA, Jerzak JT, Hopkins KD. Telemedicine and team-based care: The perils and the promise. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:429-37.

Preguntas de evaluación

1. ¿Cuál es el papel de la inteligencia artificial en el uso clínico de la telemedicina?

- a) Muy limitado, tanto en el momento actual como en el futuro.
- b) Muy prometedor, pero no exento de peligros y amenazas.
- c) Escaso, ya que son herramientas poco compatibles.
- d) Es una asociación de éxito y de uso generalizado.

Respuesta correcta: *b*.

El papel de la inteligencia artificial es muy prometedor, ya que es complementaria con la telemedicina. Las posibilidades son conocidas en aspectos como la integración de los datos clínicos de los pacientes o el establecimiento de pronósticos. Sin embargo, a día de hoy, aún no se ha comprobado de manera fehaciente cómo hacerlo de forma eficaz y segura. Es necesario realizar nuevos estudios que permitan diseñar estas nuevas oportunidades.

2. La introducción de la telemedicina en la práctica clínica ha supuesto un cierto cambio en la relación habitual médico-paciente. Por lo general, ¿cuál se considera que es la aceptación por parte de los pacientes?

- a) Entusiasta, ya que existe un amplio consenso sobre su uso según lo considere el médico responsable.
- b) Con muy buena acogida incluso para periodos muy prolongados de tiempo.
- c) Con muy buena acogida, pero con ciertas limitaciones.
- d) Mala acogida: los pacientes consideran que se trata de una intromisión innecesaria en su vida privada.

Respuesta correcta: *c*.

En general, se considera que la telemedicina es bien aceptada por los pacientes, que se adhieren de forma adecuada y que es beneficiosa para su salud. Sin embargo, creen que los periodos prolongados de conexión, los controles demasiado frecuentes o las llamadas y videollamadas con escaso contenido son prácticas poco útiles o innecesarias. Por ello, es preciso programar controles que se adapten a la situación clínica y a las condiciones del paciente.

3. El término *sala virtual* es muy utilizado en telemedicina. ¿A qué nos referimos con él cuando lo utilizamos?

- a) Una estructura organizativa.
- b) Una zona de recepción y organización de la información.
- c) Un dispositivo que ofrece respuestas a los pacientes en seguimiento por telemedicina.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuesta correcta: *d*.

La sala virtual suele ser el dispositivo organizativo que atiende (habitualmente 24 horas al día, 7 días a la semana) y controla a los pacientes que en ese momento están en seguimiento. En esa zona de trabajo, los profesionales sanitarios reciben la información en tiempo real y adoptan las medidas precisas para el control clínico adecuado de los enfermos en el programa.

Impacto social de la investigación y medición del valor social

D. Álvaro Granados
Gerente

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (Córdoba)

capítulo 4



1. La investigación biomédica y su contexto en la prestación sanitaria

En España, la investigación biomédica y en ciencias de la salud está regulada por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. En su preámbulo, la ley define dicha investigación como un instrumento clave para mejorar la calidad y las expectativas de vida de los ciudadanos. Así se recoge a su vez en la Ley General de Sanidad de 1986, que establece que “el fomento de la investigación científica en el campo específico de los problemas de salud” supondrá una actuación de las administraciones públicas a través de sus servicios de salud. A raíz de la Ley General de Sanidad, se aprueba la creación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) como “órgano de apoyo científico técnico del Ministerio de Sanidad y de los Servicios de Salud de las comunidades autónomas”. Además, para la coordinación, el fomento y el desarrollo de esta actividad científica en entornos sanitarios se crean en 2007 los institutos de investigación sanitaria (coordinados y acreditados desde el ISCIII), que deben estar nucleados en torno a un hospital del sistema nacional de salud y que tienen la misión de fomentar “la investigación traslacional con una mejor transferencia de los avances científicos obtenidos en la prevención y tratamiento de los problemas de salud más prevalentes en nuestro país”.

Se cierra así la normativa de un círculo virtuoso de la investigación sanitaria en nuestro país, enlazando la normativa referente a la investigación sanitaria con la propia prestación de servicios de salud. Con ello queda clara la principal misión de la investigación sanitaria: mejorar la salud de las personas, y su carácter traslacional: del laboratorio al paciente.

Sin embargo, cabe realizarse la pregunta de si se conocen los impactos reales que esta investigación tiene en nuestra sociedad y cómo se podrían medir y evaluar. Cuando se habla de impacto de la investigación, es importante aclarar a qué tipo de impacto nos estamos refiriendo. Existen diferentes tipos de impactos producidos por la investigación: científicos, económicos, sociales y políticos. En el primero de ellos, el científico, el resultado puede ser medido mediante las citas bibliográficas que reciben los artículos científicos publicados en revistas especializadas, o del número de patentes conseguidas. Los impactos económicos hacen referencia, por ejemplo, a la creación de empleo o al ahorro de costes que podría tener el sistema sanitario en caso de adoptar los resultados de la investigación o la innovación. Por su parte, los impactos sociales estarían relacionados, por ejemplo, con cambios en los hábitos de vida de la población en favor de que estos fueran más saludables.

Por último, los impactos políticos serían el resultado de la aplicación de estos avances científicos por parte de los gobiernos en la toma de decisiones, como las relativas a las campañas de vacunación.

Los institutos de investigación sanitaria, los centros sanitarios, así como los diferentes sistemas de salud, disponen de una serie de información y objetivos de carácter cuantitativo y cualitativo, sobre los que miden y controlan el desarrollo de su actividad, y que además suponen un elemento de rendición de cuentas necesario para la toma de decisiones. Dicha información se recoge en extensos cuadros de mando que forman parte de planes estratégicos, contratos programa, etc. No obstante, dicha información tiene en cuenta su actividad (científica, que es la que nos ocupa), midiendo parámetros muy relacionados con los que anteriormente hemos denominado impactos científicos o económicos. Así, indicadores como el número de publicaciones en revistas indexadas, el factor de impacto, el total de fondos captados, los estudios clínicos activos, etc., suelen aparecer de manera habitual en todos los informes sobre la actividad científica en el ámbito de la salud.

La perspectiva social aparece, aunque quizá de una forma velada, a través de indicadores como el número de personas contratadas, los pacientes involucrados en los proyectos de investigación o los estudios clínicos activos. Sin embargo, no se dispone de una metodología imbricada en los procesos de gestión o evaluación de estas instituciones que integre la perspectiva social en sus indicadores principales. Esto podría parecer una contradicción con respecto al cumplimiento de su misión, claramente dirigida hacia la mejora de la salud de las personas y el bienestar social.

No obstante, en los últimos años, la preocupación por el papel de la sociedad en los procesos de investigación es creciente. La Comisión Europea acuñó en su Programa H2020 la Estrategia RRI (Responsible Research and Innovation), cuyo principal objetivo es acercar la ciencia a la sociedad, con vistas a que esta última pueda conocer y debatir su impacto en la comunidad y el mundo que conocemos. Se trata de una estrategia que integra conceptos como los de participación ciudadana, acceso abierto, igualdad de género, educación científica, ética y gobernanza-transparencia, todos ellos muy cercanos a las metodologías de medición de impactos. Se hace por tanto necesaria la medición de estos impactos, no solo para la toma de decisiones, sino también para rendir cuentas ante la sociedad del papel que como instituciones de investigación públicas asumen en su entorno.

2. ¿Qué métodos de medición del impacto social existen?

El análisis SROI

Los impactos son parte de un proceso, por lo que a la hora de medirlos e interpretarlos debemos conocer muy bien mediante qué recursos (*inputs*) se obtienen unos resultados (*outputs*) que a su vez generan impactos (*outcomes* o impactos). Se trata de evaluar, por tanto, el cambio que unas acciones producen en un entorno, de analizar el valor que se crea, en este caso, con las actividades de investigación en ciencias de la salud. Se trata de plasmar la denominada teoría del cambio, analizar qué y cuánto cambia a consecuencia de una acción o actividad.

Este concepto de valor puede en muchos casos derivar a análisis de coste-efectividad o coste-beneficio; no obstante, estaríamos dejando atrás la perspectiva social. Debemos, por tanto, atender a metodologías que han aparecido en los últimos años y que parten de la teoría del cambio para posteriormente analizar el impacto de dicho cambio, medido en unidades monetarias. El fin en sí mismo no es el de profundizar en políticas de ahorro de costes en el sistema, sino tratar de traducir en un lenguaje y métricas consensuadas (económicas en este caso), el impacto social de la propia actividad.

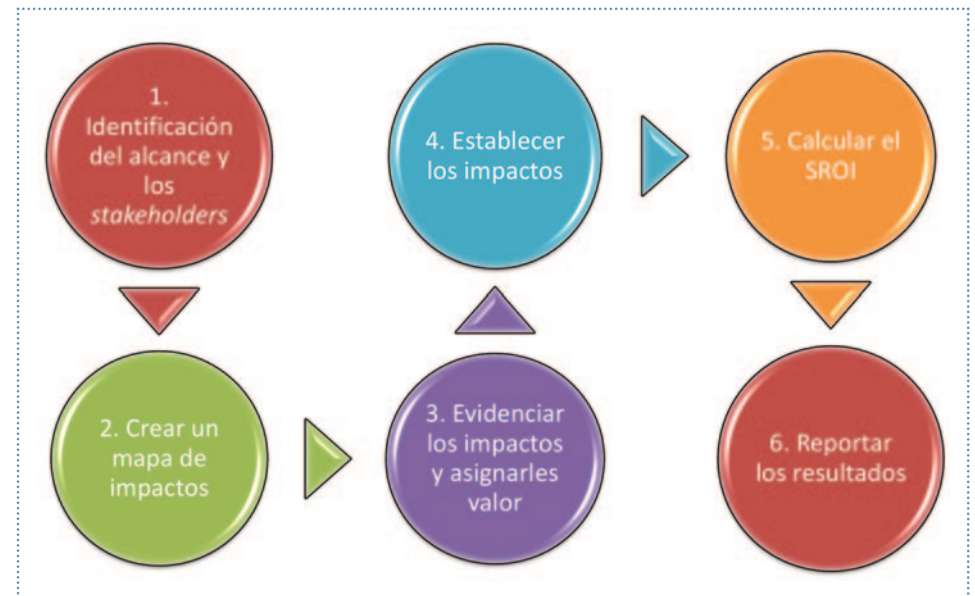
El análisis SROI (*social return on investment* o, en español, retorno social de la inversión), basado en la teoría del cambio, parte de un análisis tradicional de coste-beneficio pero va más allá, pues asigna valores monetarios a los cambios que producen unas políticas, unas medidas o las propias instituciones por su actividad o estrategia. Se presenta como un cociente entre la valoración económica de los impactos (*outcomes*) y la inversión realizada en las medidas que los han producido (*inputs*). La diferencia principal con el análisis coste-beneficio radica en que el primero parte únicamente de los resultados económicos, y en el SROI, además, se asignan valores monetarios a los impactos sociales y medioambientales.

Existe una guía de desarrollo de la metodología SROI (*The Guide to SROI*) que fue publicada por el Cabinet Office del Gobierno del Reino Unido en 2009 y que fue actualizada en 2012. En dicha guía se establece que la aplicación de dicha metodología consta de las fases que se muestran en la **figura 1**.

El trabajo que se ha de desarrollar variará ligeramente, sobre todo en cuanto a la información que se debe emplear en el estudio, si se trata de un estudio prospectivo o retrospectivo, pero en cualquier caso, las fases que se deben seguir son las siguientes:

1. **Identificación del alcance y de los stakeholders.** En esta fase se trata de determinar el objetivo por el que se está realizando el análisis SROI, así como

Figura 1. Fases de aplicación del análisis del retorno social de la inversión (SROI).



Fuente: Elaboración propia.

delimitar los recursos con los que se cuenta para su desarrollo. Se trata de dar respuesta a preguntas como “¿por qué quiero realizar este análisis?”, “¿a quién va dirigido?”, “¿qué recursos tengo para llevarlo a cabo?”, “¿qué es lo que intentamos medir?” o “¿qué período de tiempo abarcará el estudio, es prospectivo o evaluativo?”.

Se deberán determinar también en este punto de partida las partes interesadas (*stakeholders*) involucradas en el análisis, que se definen como aquellos agentes que se ven afectados por el resultado de la actividad que estamos llevando a cabo.

Vamos a tomar como ejemplo el estudio de los impactos de la investigación sanitaria llevada a cabo por un centro sanitario, de tal forma que el alcance podría quedar fijado como un análisis de la dirección del centro con vistas a desarrollar un nuevo plan estratégico de I+D+i. Así, los *stakeholders* que podrían formar parte del estudio serían los pacientes que formen parte de

sus estudios clínicos, el sistema sanitario público, los profesionales que llevan a cabo estos estudios, etc.

Es importante involucrar a miembros de la organización en la realización del estudio SROI con conocimiento suficiente de la institución, la actividad o el entorno que se pretenda analizar. Sería conveniente también contar con algún grupo de expertos que pueda ayudar, sobre todo en la fase de definición de los *stakeholders*, ya que, como veremos más adelante, estos serán parte fundamental del análisis de los impactos.

2. **Crear un mapa de impactos.** Se trata de realizar un mapa de seguimiento de la teoría del cambio, y para ello tendremos que identificar y valorar los *inputs* (recursos dedicados), clarificar los *ouputs* (resultados) y describir los *outcomes* (impactos). Así, deberemos tener en cuenta las actividades que generan valor, y asignarles un valor monetario. Siguiendo nuestro ejemplo, los *inputs* para analizar el valor social de la investigación que se lleva a cabo en un centro sanitario podrían ser, por ejemplo, los recursos humanos que se ponen a disposición de los proyectos, la financiación que se consigue para llevarlos a cabo, las infraestructuras con que se cuentan, etc. Esos recursos se tendrán que valorar económicamente, bien por su coste de incorporación (subvención recibida para hacer un proyecto, por ejemplo), bien por su coste real (coste hora de los profesionales dedicados).

En la identificación de los resultados, será muy importante la involucración de los *stakeholders*, ya que deberíamos poder consultarlos acerca de los resultados que perciben de la actividad objeto de análisis. Una vez identificados, serán por tanto asignados a los diferentes *stakeholders*. En nuestro caso de ejemplo, podríamos considerar como resultados el número de artículos publicados, el número de patentes desarrolladas, los investigadores promocionados, etc.

Por último, en este apartado debemos describir los impactos que se producen. De igual forma que en el párrafo anterior, la percepción de los *stakeholders* será fundamental, aunque requerirá igualmente de un filtro y un análisis concienzudo de los miembros que estén llevando a cabo el estudio. En nuestro caso, se podría considerar como impacto (*outcome*) el cambio de la práctica asistencial derivada de los estudios que se han llevado a cabo, el empleo directo o indirecto creado a consecuencia de nuestra actividad o el aumento en la esperanza y la calidad de vida de los pacientes vinculados a los estudios clínicos que se hayan llevado a cabo.

3. **Evidenciar los impactos y asignarles valor.** En esta etapa se tratará de crear indicadores que permitan realizar un seguimiento del cambio que se ha producido. La percepción de los *stakeholders* sobre los indicadores que puedan medir estos impactos es fundamental, por lo que habrá que preguntarles una vez más. Una vez definidos estos indicadores de evidencia de los impactos, tendremos que asignarles valor. En algunos casos puede ser complicado alcanzar un consenso en el valor de algunos impactos (aumento de la esperanza de vida, por ejemplo), y para ello se utilizarán valores *proxy* o indirectos que se refieran al valor que tengamos previsto analizar; por seguir en nuestro ejemplo, ahorros en el coste de un tratamiento a un paciente que esté involucrado en un estudio clínico que esté financiado.
4. **Establecer impactos.** Esta etapa del proceso resulta fundamental, pues trata de asignar los impactos a las actividades y en qué medida estos son resultado de aquellas. Se deberá realizar también un análisis de los coeficientes correctores denominados *atribución* y *peso muerto*. El peso muerto es la medida del impacto que hubiera tenido lugar aun cuando la actividad que estamos analizando no hubiera tenido lugar (incremento de la esperanza de vida, aunque no hubiéramos desarrollado el proyecto de investigación en nuestro entorno). Se calcula como un porcentaje, y cuanto más aumenta el peso muerto, su contribución al impacto analizado disminuye. Deberá corregirse, por tanto, del valor de los impactos calculados. La atribución, por su parte, consiste en evaluar cuánto del impacto fue causado por la contribución de otras acciones o instituciones que no forman parte del análisis. Siguiendo el ejemplo, podría considerarse atribución el aumento del empleo como consecuencia de un incremento general de la inversión gubernamental en partidas específicas para investigación.
5. **Cálculo del SROI.** En este caso, y de acuerdo con la cuantificación económica de los impactos y la inversión realizada, se calculará el SROI conforme al siguiente cociente:

$$\text{SROI} = \frac{\text{Suma del valor de los impactos}}{\text{Inversión realizada}}$$

Una vez calculado, el resultado expresará en unidades monetarias el retorno producido por los impactos producidos. Por ejemplo, un SROI igual a 2 significa que por cada euro invertido en la investigación se generan 2 euros de impacto en los *stakeholders*.

6. **Reportar resultados.** Como se ha indicado anteriormente, en el primer paso se deberá determinar el alcance del análisis SROI que se va a realizar; para ello, se habrán concretado el objetivo (por qué) y los destinatarios de dicho análisis (para quién). Es muy importante, por tanto, que los destinatarios del análisis conozcan sus resultados y que se cumpla el objetivo para el que se realizó, tomando las decisiones estratégicas oportunas o reforzando las ideas preconcebidas para su desarrollo.

3. Experiencias de aplicación de la metodología SROI en el ámbito de la salud

En el sector sanitario son frecuentes los trabajos que emplean la metodología SROI para la medición del impacto de nuevas políticas sanitarias, de nuevos tratamientos o del abordaje de patologías concretas. Así, y por citar varios ejemplos de los más recientes y de nuestro entorno, podríamos destacar estudios relacionados con los tratamientos psicológicos, las enfermedades cutáneas (psoriasis, en concreto) y el fallo cardiaco.

Las conclusiones que se extraen de dichos trabajos están muy relacionadas con los impactos producidos sobre la calidad de vida de los pacientes, e incluso de sus convivientes. Por tanto, han tratado de analizar no solo el abordaje de la enfermedad para ofrecer el mejor tratamiento al enfermo, sino también de concebir al paciente como un todo, considerando su entorno y sus circunstancias, y estudiando la manera en la que dichas enfermedades se abordan desde la propia prestación sanitaria hasta los estilos de vida de los pacientes. Han valorado además esos impactos en euros (como no podía ser de otra manera), y han llegado a poder trasladar a los responsables de las políticas, encargados de tomar las decisiones, el retorno social de las nuevas medidas que plantean. Todo esto, teniendo en cuenta además la opinión de todos los actores (*stakeholders*) implicados en el proceso. Digamos que se ofrece una manera diferente y consensuada

de modificar la práctica clínica, sin dejar de lado la búsqueda de la eficiencia en el uso de los recursos.

Por su parte, debemos destacar como grupo de interés de estos análisis a las asociaciones de pacientes, erigidas como un *stakeholder* fundamental, ya que desarrollan una gran actividad social (la Plataforma de Organizaciones de Pacientes en España aglutina a más de 910 000 asociados) y demandan políticas activas de inversión en investigación y sanidad centradas en el paciente. Son organizaciones con estructuras de gestión propias (sin fines lucrativos) y actúan como palancas del cambio, financiando en muchos casos políticas de investigación e innovación sanitarias.

Hechos como el incremento en la esperanza de vida, el envejecimiento de la población o el incremento en el coste de los nuevos tratamientos implican que los gestores políticos (*policy makers*) y sanitarios tengan que tomar decisiones atendiendo no solo a un presupuesto económico limitado (siempre que hablemos de sanidad pública), sino además teniendo en cuenta el impacto que tendrán las medidas sanitarias que se adopten, por lo que análisis como los aquí presentados abren una vía muy interesante en el ámbito de la economía de la salud, en la gestión de las relaciones del sistema sanitario con la sociedad, en la rendición de cuentas públicas y en la toma de decisiones en el ámbito de la gestión sanitaria.

No obstante, no existe una amplia literatura que fundamente la toma de decisiones estratégicas y de gestión sanitaria para que puedan integrar la perspectiva social de la investigación sanitaria, que a su vez ponga de manifiesto el valor o rentabilidad que dichos impactos conllevan para el propio sistema.

Se abre, por tanto, un camino muy interesante que recorrer y una perspectiva social muy necesaria que integrar en nuestros procesos de toma de decisiones, ineludible además si situamos al paciente como el centro del sistema sanitario y de investigación de nuestro país.

Bibliografía

Aguilar-Agudo A, Herruzo-Cabrera J, Ochoa-Sepúlveda JJ, Pino-Osuna MJ. Retorno social de la inversión (SROI) en tratamientos psicológicos basados en la evidencia. *Clin Salud*. 2019;30:13-20. DOI: 10.5093/clysa2019a4.

Banke-Thomas, Madaj B, Charles A, van den Broek N. Social Return on Investment (SROI) methodology to account for value for money of public health interventions: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:582. DOI: 10.1186/s12889-015-1935-7.

Carretero G, Moreno D, Domínguez AG, et al. Multidisciplinary approach to psoriasis in the Spanish National Health System: a social return on investment study. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 2020;7(1):50-6. DOI: 10.33393/grhta.2020.2146.

Drolet BC, Lorenzi NM. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Transl Res*. 2011;157(1):1-5. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.10.002.

García-Romero A. La evaluación del impacto de la investigación biomédica. Situación actual y perspectivas de futuro. *Med Clin*. 2008;131:1-5. DOI: 10.1016/S0210-5705(09)71003-9.

Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad [Boletín Oficial del Estado, núm. 102, 29 de abril de 1986].

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica [Boletín Oficial del Estado, núm. 159, 4 de julio de 2007].

Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública [Boletín Oficial del Estado, núm. 240, 5 de octubre de 2011].

Merino M, Jiménez M, Manito N, et al. The social return on investment of a new approach to heart failure in the Spanish National Health System. *ESC heart failure*, 2020;7(1):131-8. DOI: 10.1002/ehf2.12535.

Real Decreto 339/2004, de 27 de febrero, sobre acreditación de institutos de investigación sanitaria [Boletín Oficial del Estado, núm. 63, 13 de marzo de 2004].

Ruiz-Lozano M, Ariza-Montes A, Sianes A, Tirado-Valencia P, Fernández-Rodríguez V, López-Martín MC. El valor social generado por los programas de inclusión. El caso del Programa ROMI de la Fundación Secretariado Gitano. *Rev Econ Publica Soc Coop*. 2021;101:5-32. DOI: 10.7203/CIRIEC-E.101.18028.

Social Value International [Internet]. Liverpool (Reino Unido): LCVS. The Guide to SROI; [consultado el 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.socialvalueint.org/guide-to-sroi>.

Preguntas de evaluación

1. ¿Quién coordina a nivel nacional la estrategia de investigación en ciencias de la salud?

- a) El Ministerio de Sanidad.
- b) La Unión Europea.
- c) El Instituto de Salud Carlos III.
- d) No hay coordinación a nivel nacional; es una competencia transferida a las comunidades autónomas.

Respuesta correcta: c.

El Instituto de Salud Carlos III se creó como órgano de apoyo científico técnico del Ministerio de Sanidad y de los servicios de salud de las comunidades autónomas y es quien coordina y financia la Acción Estratégica en Salud como elemento vertebrador de la estrategia de investigación en ciencias de la salud a nivel nacional.

2. En el contexto del tema tratado en este capítulo, ¿qué significan las siglas RRI y quién las acuñó?

- a) Resultados reproducibles e innovación, acuñada por el Ministerio de Sanidad.
- b) *Reasonable research and innovation*, acuñado por el European Research Council.
- c) *Responsible research and innovation*, acuñado por la Cabinet Office del Gobierno del Reino Unido.
- d) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

Respuesta correcta: d.

Ninguna de las anteriores. La sigla procede de la expresión *responsible research and innovation*, acuñada por la Unión Europea dentro de su programa H2020.

3. ¿Qué es el SROI?

- a) Un análisis que sirve para determinar el retorno, en unidades monetarias, de los cambios (económicos, sociales y medioambientales) que causa una estrategia.
- b) Un sistema de medición del impacto económico de la inversión.
- c) Un sistema de cálculo de costes sanitarios útil para los pacientes.
- d) Una manera de llevar la contabilidad social.

Respuesta correcta: a.

El análisis SROI (*social return on investment* o, en español, retorno social de la inversión) asigna valores monetarios a los cambios que producen unas políticas, medidas o las propias instituciones por su actividad o estrategia. La diferencia principal con el análisis coste-beneficio radica en que en este se parte únicamente de los resultados económicos, mientras que en el SROI se asignan además valores a los impactos sociales y medioambientales.

Las ciencias *ómicas* y su traslación al paciente

Dr. Francisco Sánchez-Madrid

Dra. Hortensia de la Fuente

Servicio de Inmunología

Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)

Instituto de Investigación Sanitaria de la Princesa (Madrid)

capítulo 5



1. Introducción

Las *ómicas* son tecnologías que permiten identificar la totalidad de las moléculas de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, etc., en un sistema biológico, ya sea una célula, un tejido o un organismo. El desarrollo de métodos de secuenciación masiva del ADN y el ARN, así como los avances en las tecnologías de alto rendimiento para el estudio de las proteínas o los metabolitos, han supuesto un cambio en el paradigma de su estudio y asociación con las enfermedades. La posibilidad de correlacionar los datos clínicos de cada paciente a nivel individual con la información de sus genes o proteínas permite ofrecer al paciente tratamientos más eficaces y precisos, un campo científico conocido como *medicina personalizada*.

El cáncer es quizá la enfermedad en la que más ejemplos podemos encontrar de la aplicación de las ómicas a la medicina personalizada disponibles en la práctica clínica. La primera evidencia de una inmunoterapia contra el melanoma en humanos específica para neoantígenos del paciente se logró en 2017 mediante el análisis de los datos de secuenciación masiva de ADN y ARN.

Las enfermedades autoinmunes, al igual que la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la diabetes o la enfermedad bipolar, son enfermedades complejas en las que múltiples genes y factores ambientales contribuyen a su desarrollo. Debido a la heterogeneidad de los fenotipos y a la falta de biomarcadores fiables, la patogénesis, el diagnóstico y la selección de tratamientos individualizados sigue siendo un reto. Tras la descripción de las características de cada tecnología *ómica*, se exponen algunos ejemplos ilustrativos de lo que están aportando al avance en la medicina personalizada.

2. Genómica

La genómica consiste en el estudio del conjunto de los genes del organismo como unidad funcional. Los primeros métodos de secuenciación del ADN fueron el de Sanger y el de Maxam y Gilbert, que aparecieron en los años setenta del siglo pasado. A partir de la creación del proyecto del genoma humano, en el que se utilizó el método de Sanger para secuenciar el genoma, se han desarrollado tecnologías para analizar las diferencias genéticas entre los individuos. Una de esas tecnologías son los *microarrays* de ADN de alta densidad, que permiten, junto con los mapas de desequilibrio de ligamiento, determinar las variaciones genéticas más comunes. Por otro lado, las tecnologías de secuenciación masiva (DNA-seq), también conocidas como secuenciación de siguiente generación (*next generation sequencing*, NGS) permiten determinar tanto las variantes genéticas comunes como las raras. Mientras que el

método de Sanger secuenciar un fragmento concreto de ADN, con la NGS se consiguen secuenciar en paralelo millones de fragmentos de ADN. Aunque existen diferentes plataformas, en general, la secuenciación masiva consiste en la construcción de librerías o genotecas que forman la colección de fragmentos del ADN o ARN (transcriptómica) total que serán secuenciados. En un primer paso se fragmenta el ADN y se seleccionan los fragmentos atendiendo a su tamaño, y se añaden los adaptadores necesarios para la secuenciación, que permiten la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sin necesidad del paso de clonación utilizado en otros métodos. El análisis de la secuenciación depende en gran medida de la disponibilidad de un genoma de referencia de alta calidad, como el generado por el proyecto del genoma humano, que está disponible de forma gratuita en bases de datos públicas. El genoma de referencia es necesario para el mapeo de lecturas, la localización de variantes verdaderas y su distinción de los errores de secuenciación.

Las variantes genómicas son cambios permanentes en la secuencia del ADN de un organismo, que se originan como consecuencia de la recombinación, errores durante la replicación del ADN o factores externos como la radiación, la luz ultravioleta o el tabaco, entre otros. Las variantes genómicas, además de ser las responsables de las diferencias fenotípicas entre las personas, están relacionadas con el desarrollo de enfermedades y el grado de respuesta a los medicamentos, y son estas sus principales aplicaciones en la clínica. Existen diferentes tipos de variantes de acuerdo con su tamaño, su posición en la secuencia del ADN, su consecuencia en la transcripción y traducción del gen o su implicación clínica. Las variantes de menor tamaño son aquellas de un solo nucleótido (*single nucleotide variants*, SNV). Cuando estas variantes se presentan en la población con una frecuencia superior al 1%, reciben el término de polimorfismos (*single nucleotide polymorphisms*, SNP). De acuerdo con su posición, se clasifican en intergénicas, de regiones reguladoras, *upstream* (por encima del extremo 5' del gen), *downstream* (debajo del extremo 3' del gen) y génicas, estas últimas cuando se encuentran dentro de la secuencia propia del gen. Las SNV pueden no conllevar un cambio en el aminoácido, y en ese caso se conocen como silenciosas. Cuando el cambio del nucleótido da lugar a un codón que señala la finalización de la transcripción, se lo conoce como mutación *nonsense*, y *missense* cuando la mutación causa un cambio en el aminoácido. En la práctica clínica, los polimorfismos se están utilizando como biomarcadores en estudios como los de asociación de genoma completo (*genome-wide association studies*, GWAS).

Los GWAS analizan la relación entre la información genética y el fenotipo y han permitido identificar la asociación de numerosas variantes genéticas con enfermedades

complejas como el cáncer, las enfermedades autoinmunes o las enfermedades cardiovasculares. A diferencia de los estudios de genes candidato, los estudios de GWAS no están sesgados, debido a que, como se ha señalado antes, son estudios de genoma completo y no de un grupo determinado de genes, lo cual tiene particular importancia en las enfermedades complejas. Un ejemplo claro de la utilidad del estudio de los polimorfismos es la farmacogenómica, que estudia la relación entre el perfil genético de un sujeto y la eficacia o la toxicidad de un fármaco. Gracias a estos estudios de asociación, es posible en la práctica clínica actual poder seleccionar un medicamento y su dosis de acuerdo con el perfil genético del paciente, minimizando así la toxicidad a la vez que se asegura la eficacia del tratamiento.

Aplicaciones: ejemplos ilustrativos

Los estudios de GWAS en enfermedades autoinmunes han permitido identificar polimorfismos de riesgo para el síndrome de Sjögren y, en combinación con otras tecnologías ómicas (epigenómica y transcriptómica), han conseguido clasificar a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo con diferentes patrones de desregulación inmunitaria y que son potencialmente útiles para la evaluación de la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos. Por otro lado, el estudio de polimorfismos en enfermedades autoinmunes como predictores de la respuesta al tratamiento es en la actualidad un campo de intensa investigación. En pacientes con lupus eritematoso sistémico se han descrito SNP asociados a la respuesta a glucocorticoides y antimaláricos, así como a metotrexato, anti-TNF- α o anti-IL-17a en artritis reumatoide o psoriasis. Sin embargo, los resultados han sido muy variables debido tal vez a las diferencias de las frecuencias alélicas entre distintas poblaciones. Se necesitan más estudios multicéntricos que incluyan un número elevado de pacientes para poder validar los diferentes SNP que se han propuesto hasta el momento. Por el contrario, en el caso de las enfermedades cardiovasculares, existen actualmente marcadores genéticos que se utilizan en la práctica clínica, como los del gen *SLCO1B1*, que influyen en la farmacocinética y la farmacodinámica de las estatinas, o las del gen *CYP2C19*, asociados a la respuesta a clopidogrel. Además, se ha demostrado la utilidad del análisis de los polimorfismos en la respuesta a la mexiletina en pacientes con síndrome de QT largo.

3. Epigenómica

La tecnología actual de secuenciación del ADN se extiende al análisis de los cambios epigenómicos, como la metilación del ADN y la modificación de las histonas.

Los cambios epigenómicos no cambian la secuencia del ADN, pero afectan a la estructura y la condensación de la cromatina, lo que repercute en la actividad génica de manera que pueden activar o reprimir la expresión un gen. Los cambios epigenómicos están influenciados por factores ambientales y cada vez existe más evidencia de su papel en el desarrollo de las enfermedades complejas.

Algunos de los métodos de secuenciación actuales para estudiar la metilación de ADN son el Bi-seq (utiliza la conversión con bisulfito); el ADNase-seq (basado en enzimas de restricción), que tiene una alta sensibilidad, sobre todo en el caso de las regiones promotoras; el FAIRE-seq (basado en el uso de formaldehído), que presenta mayor cobertura para las regiones *enhancer*; y el ATAC-seq, que analiza regiones abiertas de la cromatina mediante el uso de una enzima capaz de añadir los adaptadores para la secuenciación en regiones abiertas de la cromatina. Por otro lado, la tecnología de secuenciación llamada nanopore-seq es capaz de determinar el estado de metilación del ADN sin necesidad de tratamientos químicos. En el caso de las modificaciones de histonas, se trata de métodos mixtos como el ChiP-seq, en el que primero se inmunoprecipitan fragmentos de cromatina con las modificaciones de histonas y luego se realiza la secuenciación de estos.

Aplicaciones: ejemplos ilustrativos

En sangre periférica de pacientes con lupus eritematoso sistémico es posible detectar defectos en la metilación del ADN en los linfocitos, así como la hipometilación de dos sitios CpG en la región promotora de *IFI44L* (*IFN-induced protein 44-like*), los cuales son biomarcadores para diagnóstico de esta enfermedad. Se han descrito, además, cambios en la metilación del ADN en pacientes con esclerosis múltiple que estaban asociados al daño de muestras de cerebro de estos pacientes.

4. Transcriptómica

La transcriptómica es el estudio a gran escala de las moléculas de ARN. La transcripción del ARN es muy dinámica y refleja las diferencias entre tipos celulares, sus estadios y sus mecanismos reguladores, por lo que puede darnos información sobre la biología particular de cada una.

Existen varias tecnologías para el estudio del transcriptoma: las basadas en hibridación, como los *microarrays*, y los métodos basados en secuenciación. En general, los *microarrays* consisten en una plataforma sólida en la que se unen fragmentos de ADN que son complementarios a los genes de interés. Existen

microarrays especializados, como los que permiten analizar las isoformas de los genes debido al *splicing* alternativo, y los llamados *de alta resolución*, que permiten el mapeo de genomas de gran tamaño. Algunas de las limitaciones de estos métodos es que dependen del conocimiento de la secuencia de los genes de interés y que tienen una capacidad limitada para detectar diferencias en la expresión de un gen. Por otro lado, las metodologías de secuenciación, como su nombre indica, analizan directamente la secuencia del gen. La secuenciación masiva de ARN o ARN-seq permite de forma simultánea mapear regiones y analizar la expresión génica incluyendo ARN no codificantes (ncRNA) con un rango dinámico muy alto. Los siguientes son algunos de los estudios de NGS para el transcriptoma: total RNA-seq, small RNA-seq, microRNA-seq, shRNA-seq, siRNA RNA-seq o el single cell RNA-seq, entre otros.

Como sabemos, aproximadamente el 90% del genoma se transcribe a ARN; sin embargo, solo el 2-4% de este ARN codifica para proteínas, lo que significa que la mayor parte del transcriptoma está compuesto por ARN no codificante (ncARN). Aunque durante muchos años se lo consideró ARN "basura", los ncARN desempeñan funciones reguladoras en la mayoría de los procesos celulares. Los ncARN se clasifican en ARN pequeños (<200 nucleótidos) y ARN largos no codificantes (lncARN; >200 nucleótidos); dentro de los ncARN pequeños están los micro-ARN (miARN), que de todos los ncARN son los más estudiados hasta la fecha. Los miARN tienen una longitud de aproximadamente 22 nucleótidos y la mayoría se encuentran codificados en intrones. Los miARN son reguladores postranscripcionales de la expresión génica mediante su unión a la región 3'UTR de los genes diana. Actualmente hay identificados más de 2000 miARN en el genoma. Por su parte, los lncARN tienen más de 200 nucleótidos de longitud y están codificados en diferentes regiones del genoma, a saber, regiones promotoras, *enhancer*, intrones, regiones no traducidas (UTR) o de la cadena antisentido de genes que codifican para proteínas. Gracias a los estudios de transcriptómica, cada vez hay más evidencia del papel de los lncARN en la regulación de la transcripción, la postranscripción y la modificación epigenética en enfermedades humanas, como las autoinmunes, las inflamatorias y el cáncer, entre otras.

La expresión de los ncARN es específica de tejido y enfermedad, de manera que existe una expresión diferencial en muchas patologías. Esta es una de las razones por la que los ncARN han surgido como biomarcadores potenciales y posibles dianas terapéuticas. De hecho, se han descrito varios lncARN asociados a la quimiorresistencia en el tratamiento para el cáncer de mama. En apoyo de su potencial como biomarcadores está el hecho de que pueden detectarse en la sangre perifé-

rica. Además, los miARN y los lncARN circulantes son bastante estables, y muchos de ellos existen encapsulados en vesículas extracelulares, por lo que su vida media en muestras biológicas es larga y pueden analizarse mediante PCR con retrotranscripción (RT-PCR), disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos.

El ARN-seq no implica solamente un protocolo, sino diferentes metodologías que van desde la preparación de la muestra hasta el análisis informático. Los protocolos de secuenciación han ido mejorando en los últimos años, de forma que en la actualidad es posible realizar este tipo de análisis en muestras como el plasma, las vesículas extracelulares o exosomas de líquidos biológicos o los tejidos embebidos en parafina, en los que la cantidad de ARN o la calidad de este son un reto importante.

Aplicaciones: ejemplos ilustrativos

El manejo clínico de los pacientes con esclerosis sistémica representa un reto debido a los diferentes tipos clínicos y a los diferentes órganos que pueden estar afectados. No existen actualmente biomarcadores validados para esta enfermedad. Sin embargo, mediante estudios del transcriptoma se ha identificado en un análisis de múltiples cohortes una firma de 415 genes en la piel con capacidad para monitorizar la gravedad de la esclerosis sistémica. Por otro lado, el análisis de datos de *microarrays* de genoma completo de siete hospitales diferentes en Estados Unidos y Europa ha permitido conocer que, aunque existe un patrón de expresión génica común en diferentes órganos afectados por la esclerosis sistémica, en el pulmón hay una firma distintiva de macrófagos residentes.

Los estudios sobre el uso de miARN circulantes como potenciales biomarcadores en enfermedades autoinmunes son numerosos. Así, se ha descrito la expresión diferencial de miARN en pacientes con psoriasis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, miastenia gravis o esclerosis múltiple, entre otras. Se ha sugerido, por ejemplo, que la expresión del miARN 146a en pacientes con artritis reumatoide podría ser útil como marcador de actividad. En esta misma línea, la expresión del miR-146a, el miR155 y el miR-16 en suero podría ayudar en la caracterización de los pacientes con artritis reumatoide temprana, mientras que el miR-16 y el miR-223 podrían ser de utilidad durante su seguimiento. Existe además evidencia de que los niveles séricos del miR-30b permiten distinguir entre la esclerosis sistémica difusa cutánea y su forma limitada.

En la medicina de precisión cardiovascular se utiliza cada vez más la tecnología de células madre pluripotentes inducibles (iPSC), y la combinación de esta tecnología

con Chip-seq y RNA-seq ha hecho posible determinar los mecanismos de acción de una mutación en el gen GATA4 en el defecto congénito del septum atrial. Por otro lado, la secuenciación del exoma completo de pacientes afectados por el síndrome de QT largo portadores sintomáticos y asintomáticos de este síndrome ha demostrado la influencia de variantes genéticas de MTMR4 en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y que podría ser de utilidad en la estratificación de los pacientes para el diseño de nuevas terapias específicas de esta vía molecular.

En las enfermedades cardiovasculares, el uso de los miARN circulantes como biomarcadores es muy esperanzador. En un estudio de múltiples cohortes se ha identificado un miARN en el cromosoma 8 del humano que permite distinguir a los pacientes con miocarditis de aquellos con infarto de miocardio. Otro ejemplo de ello es el miR-133a, cuyos niveles en sangre permiten predecir la presencia de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con hipercolesterolemia familiar. La disección espontánea de arterias coronarias es una entidad que se presenta principalmente en mujeres menores de 50 años y cuyo diagnóstico diferencial con el infarto de miocardio de origen aterosclerótico es muy importante para establecer el tratamiento adecuado y evitar los riesgos de métodos invasivos durante el estudio de los pacientes. Se ha descrito una firma de cuatro miARN en plasma de pacientes capaz de discriminar entre ambas entidades. Existen numerosos estudios sobre ncARN como posibles biomarcadores de enfermedades vasculares; sin embargo, el estudio de estas moléculas presenta desafíos que deben solventarse antes de poder trasladar su uso a la práctica clínica.

5. Proteómica

La proteómica es el estudio integral de las proteínas en un sistema biológico, ya sea una célula, un tejido o un organismo. Al igual que el transcriptoma, el proteoma es altamente dinámico y depende del tipo celular y su estadio de activación o diferenciación, y su estudio presenta retos importantes. Actualmente la espectrometría de masas es la tecnología de elección para el estudio del proteoma a gran escala. Existen diferentes tecnologías que utilizan la espectrometría de masas, como la *top-down*, la *targeted* o dirigida y la *bottom-up*. La primera estudia proteínas intactas para determinar, por ejemplo, variantes de *splicing*, mientras que la segunda analiza proteínas preseleccionadas. Finalmente, la *bottom-up* o proteómica de *shot-gun* o de alto rendimiento es la más utilizada para estudiar proteomas a nivel global y se basa en la digestión proteolítica y el análisis de los péptidos resultantes por cromatografía líquida y espectrometría de masas. Mediante un enfoque pro-

teómico se han identificado nuevas dianas para fármacos inhibidores de cinasas ya establecidos, que sugieren nuevas aplicaciones en tratamientos inmunológicos y oncológicos.

Un aspecto del proteoma que está cobrando importancia en la actualidad es el estudio de las modificaciones postraduccionales (PTM), merced a su enorme potencial de creación de diversidad funcional en los proteomas. Así, debemos tener en cuenta que las PTM, como la fosforilación o la ubiquitinación, regulan comúnmente el comportamiento de las proteínas. Las PTM comprenden una colección de modificaciones que proporcionan variabilidad y adaptabilidad funcional a las proteínas celulares, y regulan procesos como su capacidad de interacción y formación de complejos multiproteicos o su mayor susceptibilidad o resistencia a la degradación, lo que da lugar a un aumento exponencial en la complejidad del proteoma. Las PTM pueden afectar y modificar a diferentes aminoácidos, e incluyen a diversos tipos de grupos químicos, carbohidratos, lípidos, aminoácidos, proteínas y nucleótidos. El proceso de adición o eliminación de estos grupos químicos está regulado por enzimas específicas. Las PTM más importantes son las que adicionan grupos químicos (fosforilación, acetilación, metilación, oxidación, hidroxilación, S-nitrosilación, sulfatación o sulfonación), carbohidratos (N- y O-glicosilación, glicosilfosfatidilinositol [GPI]), lípidos (miristoilación, palmitoilación, prenelación) y nucleótidos (ADP-ribosilación, PAR-ilación). Otro grupo aparte son la ubiquitina y los modificadores ubiquitinoideos (*ubiquitin like-modifiers*, UBL, co SUMO, NEDD8, ISG15, etc.). La conjugación de ubiquitina y UBL comprende la acción consecutiva de tres enzimas UBL-activadoras (E1s), UBL-conjugadoras (E2s) y UBL-ligasas (E3s); este proceso es revertido por proteasas específicas que eliminan los grupos ubiquitina de las dianas proteicas. El sistema de ubiquitina y UBL actúa como un sistema regulador de la degradación o estabilidad de las proteínas, así como de su función y ubicación en diferentes compartimentos celulares. También está implicado en el tráfico endocítico celular, en la transducción de señales y en la reparación de ADN.

Los grandes avances en el desarrollo de herramientas bioinformáticas y estadísticas, como la "búsqueda abierta" de PTM o los modelos estadísticos conocidos como *weighted spectrum, peptide, and protein (WSPP) models*, permiten llevar a cabo hoy en día su identificación y cuantificación de un modo global, preciso y rápido. Determinadas PTM se han asociado estrechamente con procesos patológicos, como la tumorigénesis, la neurodegeneración, la heteroplasmia o la aterosclerosis, por ejemplo. Su análisis tiene una aplicación potencial como posibles biomarcadores para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de ciertas enfermedades.

Aplicaciones: ejemplos ilustrativos

El estudio del proteoma puede ser útil para identificar sujetos con riesgo cardiovascular o para predecir la progresión de la aterosclerosis subclínica. Se ha definido un panel de 50 proteínas capaces de predecir infarto al miocardio mediante el análisis proteómico de 368 proteínas presentes en el plasma. Además, mediante el método de proteómica de alto rendimiento se han identificado tres proteínas plasmáticas asociadas a aterosclerosis subclínica independientes de los factores de riesgo tradicionales, potencialmente útiles en la predicción de esta enfermedad. Otro ejemplo del potencial de esta técnica en la medicina personalizada es la identificación de ALDH4A1, una deshidrogenasa mitocondrial involucrada en el metabolismo de la prolina, como biomarcador de aterosclerosis y posible diana terapéutica.

6. Metabolómica

La metabolómica estudia el conjunto de los metabolitos presentes en un sistema biológico y es considerada una de las más prometedoras para la práctica clínica. Los metabolitos son los productos finales de los procesos bioquímicos que ocurren en la célula y su presencia está influenciada por factores genéticos y ambientales como la dieta, la actividad física o la microbiota intestinal. El estudio del metaboloma de un individuo puede revelar eventos relacionados con las interacciones entre factores genéticos y ambientales, por lo que resulta de gran importancia en el estudio de los mecanismos patológicos de enfermedades complejas como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades autoinmunes. Existen dos métodos de metabolómica, la dirigida y la no dirigida. La no dirigida consiste en el análisis de todos los metabolitos que puedan estar presentes en una muestra biológica. Aunque el análisis no dirigido presenta retos importantes, permite identificar nuevos biomarcadores o vías metabólicas. Por el contrario, la metabolómica dirigida solo analiza un grupo de metabolitos preseleccionados y suele ser más sensible y específica. Las dos principales plataformas para los estudios metabolómicos son la resonancia magnética nuclear (RMN), que permite realizar estudios *in vivo* en humanos y animales, y la espectrometría de masas. La espectrometría de masas requiere de un proceso de separación previo que puede ser la cromatografía de gases o la cromatografía líquida. En la actualidad, la cromatografía líquida acoplada a la MS (LC-MS) es la más utilizada.

Aplicaciones: ejemplos ilustrativos

Los estudios de metabolómica en pacientes con artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica han identificado la posible utilidad de diferentes metabolitos

en el diagnóstico y el seguimiento de estas enfermedades, así como en la predicción de la respuesta al tratamiento. El diagnóstico diferencial en una artritis reumatoide seronegativa y la artritis psoriásica es a menudo difícil debido a la similitud de los síntomas y a la falta de marcadores fiables. En este sentido, se ha descrito que la combinación de los niveles séricos de alanina, succinato, creatinina fosfato y la ratio de diferentes lípidos, junto con la edad y el sexo de los pacientes, tiene una capacidad de discriminación entre estas dos entidades del 84,5%. Otro estudio de metabolómica, en este caso combinado con lipidómica, ha identificado un grupo de 26 moléculas en suero potencialmente útiles en el diagnóstico de pacientes con artritis reumatoide seropositivos (factor reumatoide y anticuerpos citrulinados negativos). El análisis de la cohorte de validación de este estudio demostró que la combinación de estos 26 marcadores puede diferenciar entre ambos tipos de artritis reumatoide en un 91% de los casos. Entre los metabolitos más importantes está la acilcarnitina [AcCa] 9:0, el la lisofosfatidiletanolamina (LPE) 18:1 y la LPE 20:3. Los estudios de metabolómica también pueden ser útiles en la detección de biomarcadores de respuesta al tratamiento, como lo demuestra la relación entre el perfil metabólico en orina y la respuesta a la terapia con anti-TNF- α en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica.

En las enfermedades cardiovasculares se han descrito diferentes metabolitos como marcadores de riesgo, como los aminoácidos de cadena ramificada, las acilcarnitinas de cadena corta y N-óxido de trimetilamina. En un estudio de metabolómica realizado en 1028 individuos y validado en otros 1670 sujetos, se identificaron además cuatro metabolitos (lisofosfatidilcolina 18:1 y 18:2, monoglicérido 18:2 y esfingomielina 28:1) como marcadores de riesgo independientes de los principales factores de riesgo cardiovascular.

7. Conclusiones

Las tecnologías ómicas están permitiendo descubrir nuevas moléculas con capacidad para establecer diagnósticos, predecir la evolución de una enfermedad o determinar si responderá o no a un tratamiento. Sin embargo, el descubrimiento de un biomarcador es solo el principio y debe pasar por un proceso riguroso de validación en cohortes independientes y con un número suficiente de pacientes para conseguir robustez de los resultados. El grupo colaborativo de ensayos clínicos para evaluar resultados en la artritis reumatoide (Outcome

Measures for Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, OMERACT) propone un filtro para evaluar biomarcadores que tiene tres criterios:

1. Veracidad: ¿Es veraz la medida, mide lo que pretende medir? ¿Es el resultado imparcial y pertinente?
2. Discriminación: ¿Discrimina la medida entre las situaciones de interés? Este criterio abarca las cuestiones de fiabilidad y sensibilidad al cambio.
3. Viabilidad: ¿Puede aplicarse fácilmente la medida, dadas las limitaciones de tiempo, dinero e interpretabilidad? Estos criterios afrontan la realidad del uso del biomarcador, que puede ser decisiva para determinar su éxito.

Bibliografía

Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007;8:253-62.

Lokhov PG, Trifonova OP, Maslov DL, Lichtenberg SM, Balashova EE. Personal metabolomics: A global challenge. *Metabolites.* 2021;11:715.

Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Human Genet.* 2008;9:387-402.

Martinez-Val A, Guzmán UH, Olsen JV. Obtaining Complete Human Proteomes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022;31:23-99.

Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genetics.* 2009;10:57-63.

Bibliografía ampliada

Pena SDJ, Tarazona-Santos E. Clinical genomics and precision medicine. *Genet Mol Biol.* 2022;45. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2022-0150>.

Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017;547:217-21.

Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:387-402. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164359>.

Marees AT, de Kluiver H, Stringer S, et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018;27:e1608.

Ma Q, Lu AYH. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011;63:437-59.

Khatri B, Tessneer KL, Rasmussen A, et al. Genome-wide association study identifies Sjögren's risk loci with functional implications in immune and glandular cells. *Nat Commun.* 2022;13:4287.

Soret P, Le Dantec C, Desvaux E, et al. A new molecular classification to drive precision treatment strategies in primary Sjögren's syndrome. *Nat Commun.* 2021;12:3523.

Yang R, Hu Y, Bo L. Genome Variation and Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Methods Mol Biol.* 2020;2204:193-203.

Pallio G, Mannino F, Irrera N, Eid AH, Squadrito F, Bitto A. Polymorphisms Involved in Response to Biological Agents Used in Rheumatoid Arthritis. *Biomolecules.* 2020;10:1203.

Membrive Jiménez C, Pérez Ramírez C, Sánchez Martín A, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Pers Med.* 2021;11:293.

Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;122:1302-15.

Zhu W, Mazzanti A, Voelker TL, et al. Predicting Patient Response to the Antiarrhythmic Mexiletine Based on Genetic Variation. *Circ Res.* 2019;124:539-52.

Mehrmohamadi M, Sepehri MH, Nazer N, Norouzi MR. A Comparative Overview of Epigenomic Profiling Methods. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9.

Rahat B, Ali T, Sapehia D, Mahajan A, Kaur J. Circulating Cell-Free Nucleic Acids as Epigenetic Biomarkers in Precision Medicine. *Front Genet.* 2020;11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00844> [2020].

Zhao M, Zhou Y, Zhu B, et al. IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1998-2006.

Huynh JL, Garg P, Thin TH, et al. Epigenome-wide differences in pathology-free regions of multiple sclerosis-affected brains. *Nat Neurosci.* 2014;17:121-30.

Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet.* 2009;10:57-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrg2484>.

De Gonzalo-Calvo D, Vea A, Bär C, et al. Circulating non-coding RNAs in biomarker-guided cardiovascular therapy: A novel tool for personalized medicine? *Eur Heart J*. 2019;40:1643-50.

Lofgren S, Hinchcliff M, Carns M, et al. Integrated, multicohort analysis of systemic sclerosis identifies robust transcriptional signature of disease severity. *JCI Insight*. 2016;1:e89073.

Taroni JN, Greene CS, Martyanov V, et al. A novel multi-network approach reveals tissue-specific cellular modulators of fibrosis in systemic sclerosis. *Genome Med*. 2017;9:27.

Abou-Zeid A, Saad M, Soliman E. MicroRNA 146a expression in rheumatoid arthritis: association with tumor necrosis factor-alpha and disease activity. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15:807-12.

Filková M, Aradi B, Senolt L, et al. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1898-904.

Wermuth PJ, Piera-Velazquez S, Rosenbloom J, Jimenez SA Existing and novel biomarkers for precision medicine in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:421-32.

Ang YS, Rivas RN, Ribeiro AJS, et al. Disease Model of GATA4 Mutation Reveals Transcription Factor Cooperativity in Human Cardiogenesis. *Cell*. 2016;167(7):1734-1749.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.033.

Lee YK, Sala L, Mura M, et al. MTMR4 SNVs modulate ion channel degradation and clinical severity in congenital long QT syndrome: insights in the mechanism of action of protective modifier genes. *Cardiovasc Res*. 2021;117:767-79.

Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, et al. A Novel Circulating MicroRNA for the Detection of Acute Myocarditis. *New Engl J Med*. 2021;384(21):2014-27. DOI: 10.1056/NEJMoa2003608.

Escate R, Padró T, Suades R, et al. High miR-133a levels in the circulation anticipates presentation of clinical events in familial hypercholesterolaemia patients. *Cardiovasc Res*. 2021;117:109-22.

Lozano-Prieto M, Adlam D, García-Guimaraes M, et al. Differential miRNAs in acute spontaneous coronary artery dissection: Pathophysiological insights from a potential biomarker. *EBioMedicine*. 2021;66:103338.

Cardona-Monzonís A, García-Giménez JL, Mena-Mollá S, et al. Non-coding RNAs and Coronary Artery Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1229:273-85.

Vavassori C, Cipriani E, Colombo GI. Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers in Risk Assessment and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Eur Cardiol*. 2022;17:e06.

Martínez-Val A, Guzmán UH, Olsen JV. Obtaining Complete Human Proteomes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022;23:99-121. DOI: 10.1146/annurev-genom-112921-024948.

Khoury GA, Baliban RC, Floudas CA. Proteome-wide post-translational modification statistics: frequency analysis and curation of the swiss-prot database. *Sci Rep*. 2011;1:90.

Chuh KN, Batt AR, Pratt MR. Chemical Methods for Encoding and Decoding of Posttranslational Modifications. *Cell Chem Biol*. 2016;23:86-107.

Dye BT, Schulman BA. Structural mechanisms underlying posttranslational modification by ubiquitin-like proteins. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 2007;36:131-50.

Cubedo J, Padró T, García-Moll X, Pintó X, Cinca J, Badimon L. Proteomic signature of Apolipoprotein J in the early phase of new-onset myocardial infarction. *J Proteome Res*. 2011;10:211-20.

Bagwan N, Bonzon-Kulichenko E, Calvo E, et al. Comprehensive Quantification of the Modified Proteome Reveals Oxidative Heart Damage in Mitochondrial Heteroplasmy. *Cell Rep*. 2018;23:3685-3697.e4.

Junqueira SC, Centeno EGZ, Wilkinson KA, Cimarosti H. Post-translational modifications of Parkinson's disease-related proteins: Phosphorylation, SUMOylation and Ubiquitination. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865:2001-7.

Alquezar C, Arya S, Kao AW. Tau Post-translational Modifications: Dynamic Transformers of Tau Function, Degradation, and Aggregation. *Front Neurol*. 2021;11:595532.

Liu R, Wen Zeng LW, Gong R, Yuan F, Shu HB, Li S4. mTORC1 activity regulates post-translational modifications of glycine decarboxylase to modulate glycine metabolism and tumorigenesis. *Nat Commun*. 2021;12:4227.

Hoogeveen RM, Pereira JPB, Nurmohamed NS, et al. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention. *Eur Heart J*. 2020 41:3998-4007.

Núñez E, Fuster V, Gómez-Serrano M, et al. Unbiased plasma proteomics discovery of biomarkers for improved detection of subclinical atherosclerosis. *EBioMedicine*. 2022;76:103871.

Lorenzo C, Delgado P, Busse CE, et al. ALDH4A1 is an atherosclerosis auto-antigen targeted by protective antibodies. *Nature*. 2021;589:287-92.

Lokhov PG, Trifonova OP, Maslov DL, Lichtenberg S, Balashova EE. Personal metabolomics: A global challenge. *Metabolites*. 2021;11:715.

Jacob M, Lopata AL, Dasouki M, Abdel Rahman AM. Metabolomics toward personalized medicine. *Mass Spectrom Rev*. 2019 38:221-38.

Souto-Carneiro M, Tóth L, Behnisch R, et al. Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 79:499-506.

Luan H, Gu W, Li H, et al. Serum metabolomic and lipidomic profiling identifies diagnostic biomarkers for seropositive and seronegative rheumatoid arthritis patients. *J Transl Med*. 2021;19:500.

Kapoor SR, Filer A, Fitzpatrick MA, et al. Metabolic profiling predicts response to anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1448-56.

McGarrah RW, Crown SB, Zhang GF, Shah SH, Newgard CB. Cardiovascular Metabolomics. *Circ Res*. 2018;122:1238-58.

Ganna A, Salihovic S, Sundström J, et al. Large-scale metabolomic profiling identifies novel biomarkers for incident coronary heart disease. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004801.

Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol*. 1998;25(2):198-9.

Preguntas de evaluación

1. ¿Cuál es la tecnología que permite secuenciar en paralelo millones de fragmentos de ADN?

- a) La secuenciación mediante el método de Sanger.
- b) El *microarray* de genoma completo.
- c) Secuenciación masiva del ADN, también llamada ADN-seq.
- d) Nanopore-seq.

Respuesta correcta: c.

El método de Sanger secuencia un fragmento concreto del ADN, el *microarray* no es un método de secuenciación y el nanopore-seq es un método para determinar el estado de metilación del ADN. Es con la tecnología de ADN-seq (secuenciación masiva, *next generation sequencing* [NGS]) con la que se consigue secuenciar en paralelo millones de fragmentos de ADN.

2. Indique cuál de las siguientes opciones son aplicaciones de los estudios de asociación de genoma completo (*genome-wide association studies*, GWAS):

- a) Identificar polimorfismos asociados a la respuesta a un tratamiento.
- b) Identificar la asociación de regiones no metiladas del ADN con el riesgo de cáncer.
- c) Identificar la asociación entre la expresión de un gen y el estado de metilación del ADN.
- d) Identificar la asociación entre los niveles de metabolitos en sangre y la gravedad de una enfermedad.

Respuesta correcta: a.

Los estudios de asociación de genoma completo, también conocidos como GWAS (*genome wide association studies*), analizan la relación entre la información genética y el fenotipo, y permiten, por ejemplo, identificar polimorfismos asociados a la mala o buena respuesta un fármaco, a la gravedad de una enfermedad o al riesgo de padecerla.

3. ¿Cuál de las siguientes cuestiones analiza la epigenómica?

- a) Las modificaciones postraduccionales (PTM).
- b) La metilación del ADN.
- c) La expresión de poliformismos genéticos.
- d) La secuenciación de los ARN no codificantes.

Respuesta correcta: b.

La tecnología actual de secuenciación del ADN se extiende al análisis de los cambios epigenómicos. Los cambios epigenómicos como la metilación de ADN no cambian la secuencia del ADN, pero afectan a la estructura y la condensación de la cromatina, lo que repercute en la actividad génica de manera que se puede activar o reprimir la expresión un gen. Los cambios epigenómicos están influenciados por factores ambientales y cada vez existe más evidencia de su papel en el desarrollo de las enfermedades complejas.

La biología sintética en la medicina clínica

Dra. María Lluch Senar

Fundadora y directora científica en Pulmobiotics S.L.
Profesora en la Universitat Internacional de Catalunya (Barcelona)



capítulo 6

1. Introducción

La ingeniería racional de sistemas complejos basados o inspirados en la biología para desempeñar funciones que no existen en la naturaleza podría considerarse uno de los dogmas de la biología sintética. Este concepto se enmarca dentro de la definición consensuada por un grupo de expertos convocados por la Comisión Europea para definir las perspectivas de hacia dónde se esperaba dirigir la ciencia y la tecnología de Europa (New and Emerging Science and Technology, NEST). Dicha perspectiva, podría equipararse al diseño de circuitos electrónicos: el conocimiento de todos los elementos que conforman el sistema electrónico, sus funciones y sus interacciones permite desarrollar tecnología de manera predictiva y racional.

La biología sintética ofrece enfoques innovadores para la ingeniería de nuevos sistemas biológicos o el rediseño de los existentes para fines útiles. Se ha descrito como una tecnología disruptiva en el corazón de la llamada bioeconomía, capaz de ofrecer nuevas soluciones a los desafíos de salud, agricultura, fabricación y medio ambiente en todo el mundo.

La biología sintética transformará la forma en que cultivamos alimentos, lo que comemos y de dónde obtenemos materiales y medicamentos. En este capítulo se han seleccionado seis productos que están ahora en el mercado, en los que se destacan las tecnologías subyacentes y se hacen proyecciones sobre el futuro que se puede esperar en los próximos diez años.

Tres de ellos representan sustancias químicas producidas por células modificadas o enzimas aisladas y purificadas (leghemoglobina, sitagliptina y diaminas). Los otros dos productos son las propias células modificadas (bacterias modificadas y soja editada genéticamente). Su obtención y desarrollo ha sido posible gracias a los avances en ingeniería metabólica, evolución dirigida (Premio Nobel de 2018), ingeniería de cepas automatizada, descubrimiento metagenómico, diseño de circuitos genéticos y edición del genoma (Premio Nobel de 2020).

2. Bacterias modificadas genéticamente

La mayor parte del nitrógeno añadido a los cultivos como fertilizante se obtiene mediante un proceso químico industrial que consume entre el 1% y el 2% de la energía mundial. Las bacterias que fijan el nitrógeno del aire se utilizan como fertilizantes nitrogenados biológicos, pero no son compatibles con los cultivos de cereales (maíz, trigo o arroz).

Pivot Bio creó el primer abono biológico para maíz a base de una γ -proteobacteria (KV137) modificada genéticamente que se asocia a las raíces del maíz y fija el nitrógeno. Siendo el componente activo de un fertilizante líquido, dicha bacteria reduce la necesidad de fertilizante químico y aumenta los rendimientos. A diferencia de los fertilizantes químicos, con estos abonos biológicos el nitrógeno no pasa mediante la lluvia a las aguas subterráneas, ni se libera a la atmósfera como óxido nitroso (N_2O), lo que ayuda a reducir la contaminación de los acuíferos y el efecto invernadero.

El suelo, el agua y los animales albergan comunidades microbianas complejas, dinámicas y de gran riqueza ecológica. Existe el potencial de identificar y modificar los microorganismos presentes en estas comunidades para agregar funciones beneficiosas o eliminar funciones dañinas de estos ecosistemas. Hacer esto mediante la introducción de una nueva cepa puede ser un desafío, en parte debido a la capacidad del microorganismo modificado genéticamente de adaptarse al entorno en el que tiene que llevar a cabo la nueva función. Esta capacidad de adaptación no está codificada de manera trivial en su genoma. Por ejemplo, *Pseudomonas simiae* requiere 115 genes para colonizar de manera óptima una raíz.

Los nuevos métodos de secuenciación masiva, que han permitido caracterizar mejor estos ecosistemas, junto con el desarrollo de herramientas de biología molecular, que permiten editar el genoma de diferentes microorganismos, están permitiendo la edición y caracterización de nuevos chasis (“máquinas biológicas diseñadas”) para diferentes aplicaciones. Los principios de la teoría del control se pueden aplicar para crear circuitos genéticos que no requieran un ajuste exhaustivo en un nuevo chasis. Empleando estas técnicas, se están haciendo pruebas con bacterias diseñadas para aumentar el rendimiento de los cultivos, protegerlos contra plagas y habilitarlos para soportar condiciones climáticas y de suelo extremas.

Los probióticos modificados genéticamente pueden emplearse para vacunar en la ganadería, proteger a las abejas melíferas contra los ácaros, evitar que la malaria sobreviva en los mosquitos y como tratamientos humanos para infecciones, inflamación, trastornos metabólicos y obesidad. Por ejemplo, Synlogic tiene en fase clínica un producto basado en *Escherichia coli* modificada genéticamente para el tratamiento de la fenilcetonuria. Otro ejemplo es el de la empresa española, Pulmobiotics, que está modificando genéticamente *Mycoplasma pneumoniae*, una bacteria del pulmón, para el tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos, como la neumonía asociada a ventilación. La ingeniería de bacterias abre la posibilidad de diseñar tratamientos para enfermedades complejas que requieren la

combinación de diferentes mecanismos de acción y la producción local de agentes terapéuticos para evitar posibles efectos secundarios, ya que permite reducir las dosis y la administración sistémica de fármacos.

3. Leghemoglobina

Impossible Foods se dio cuenta de que el grupo hemo de la sangre, que contiene hierro, es importante para el sabor y la experiencia de comer una hamburguesa. Esta empresa emplea leghemoglobina de soja producida por la levadura *Pichia pastoris*, que al añadirla a una hamburguesa elaborada a base de plantas mejora su sabor y aroma carnosos. En comparación con una hamburguesa de ternera, Impossible Burger requiere un 96% menos de tierra y conlleva una producción un 89% menor de gases asociados al efecto invernadero. A nivel mundial, sus productos están disponibles en más de 30 000 restaurantes y 15 000 supermercados. La optimización de la cepa *P. pastoris* productora de leghemoglobina supuso la síntesis de ADN, el ensamblaje por Gibson y la implementación de un circuito de retroalimentación positiva para la autoinducción.

Los avances en la ingeniería metabólica empleando herramientas computacionales han hecho posible diseñar e implementar rutas metabólicas complejas en levadura para obtener aditivos alimentarios como la vitamina E (DSM), estevia (Amyris y DSM) y suero de leche (Perfect Day). Del mismo modo, se han introducido vías metabólicas de las plantas en levadura para obtener productos como el taxadieno (precursor del taxol), los esteroides, el tetrahidrocannabinol (THC) y los opiáceos. Sanofi optimizó la producción de artemisina antipalúdica en levadura, pero su coste de producción era más elevado que obtenerlo de las plantas, por lo que se suspendió su fabricación.

No solo se han implementado rutas o vías metabólicas de plantas, sino también de animales, como, por ejemplo, la producción de escualeno de tiburón para vacunas, y hormonas de polilla para el tratamiento de plagas agrícolas. Los avances en bioinformática y síntesis de ADN facilitan la implementación masiva de vías metabólicas desde una planta o una comunidad microbiana a una célula productora, por ejemplo, para detectar posibles productos farmacéuticos procedentes del microbioma humano. Asimismo, la transferencia de vías o rutas a chasis bacterianos fermentables o fáciles de producir a escala industrial facilita la obtención de sustancias químicas presentes en cantidades bajas en la naturaleza y sirve como plataforma para la diversificación enzimática que permite producir nuevas moléculas.

4. Sitagliptina

Los compuestos de partida para sitagliptina (antidiabético oral) e islatravir (antiviral contra el VIH) están altamente fluorados o tienen un grupo alquino que sería difícil de producir usando enzimas, lo que requiere pasos químicos complejos en la fabricación.

En el caso de la sitagliptina, se aplicó diseño computacional iterativo en una transaminasa selectiva (R) de *Arthrobacter sp.*, para “abrir” el bolsillo de unión a nuevos sustratos y así optimizar su actividad y condiciones de fabricación. La enzima final tiene 27 sustituciones de aminoácidos y puede lograr un exceso enantiomérico superior al 99,95%. En el caso del islatravir, también se ha empleado la evolución dirigida para optimizar una cascada de 5 enzimas.

Resulta tentador declarar que la biología sintética puede ser la química definitiva, y apuntar a un futuro en el que todas las sustancias químicas sean producidas por enzimas en las células. Sin embargo, no es tan sencillo como parece. Toda la química realizada por el mundo natural se puede capturar con aproximadamente 250 reacciones, mientras que hay más de 60 000 en la literatura química.

Para poder acceder a nuevos espacios químicos, el poder de la química y la biología tendrían que fusionarse a la perfección, y no es tarea fácil. Equilibrar las limitaciones de las rutas químico-biológicas “a mano” es casi imposible; se necesitaría un software de diseño similar al que se emplea en la retrosíntesis química. Además, la fabricación eficiente de estos compuestos requerirá diseños innovadores de reactores modulares que funcionen *in vivo*, en sistemas biológicos. El matrimonio formal de la química y la bioquímica tendrá un impacto radical en todos los ámbitos, desde los medicamentos hasta los bienes de consumo y los agroquímicos.

5. Diaminas

Los materiales se han obtenido durante mucho tiempo de fuentes biológicas, pero sigue siendo difícil reprogramar genéticamente las células para crear un nuevo material previamente diseñado *in silico* (mediante ordenador). Los materiales basados en proteínas ofrecen la capacidad de programar genéticamente el orden de los monómeros en un polímero.

Las películas de hialina (Zymergen), empleadas en dispositivos electrónicos, están hechas de monómeros de diamina producidos por organismos modificados

genéticamente, optimizados mediante el empleo de la robótica, para construir mediante un proceso iterativo de inteligencia artificial millones de mutantes diferentes.

Mediante el diseño de nuevos materiales, como quimeras de elastina-seda, se consiguen materiales con mejor capacidad de respuesta térmica y resistencia a la tracción. La seda de araña y las proteínas relacionadas se han producido en fermentaciones utilizando células recombinantes y se han anunciado prototipos, como el Moon Parka, de Spiber/North Face, pero las dificultades de fabricación parecen haber retrasado los lanzamientos de productos a mercado.

Mediante ingeniería ribosomal se están realizando intentos de trasladar la resistencia y la termorregulación a otros polímeros, como los poliésteres. Además, la biología puede controlar las propiedades ópticas o electrónicas de un polímero ple-gándolo en una nanoestructura. Hay nuevas herramientas computacionales disponibles para construir nanoestructuras de una forma definida a partir de ADN o proteínas. La biología no se limita al carbono y puede construir materiales inorgánicos a partir de al menos 55 elementos. Utilizando enzimas redox y fagos modificados, se han fabricado nanomateriales inorgánicos para baterías ultraligeras, catalizadores, placas solares y elementos ópticos.

6. Soja editada genéticamente

El aceite de soja tiene un alto contenido de ácido linoleico, inestable en el almacenamiento y la cocción. Podría hidrogenarse parcialmente, pero el subproducto serían grasas trans nocivas para la salud.

Calyxt, empleando nucleasas efectoras similares a activadores transcripcionales (*transcription activator-like effector nuclease*, TALEN), editó el genoma de la planta de la soja realizando pequeñas supresiones que conllevaron la inactivación de dos genes. Dichas supresiones producen una variante de la soja que permite obtener un tipo de aceite (Calyno) que contiene un 80% de ácido oleico, mientras que la soja sin modificar solo tiene un 20%. Calyno es el primer aceite obtenido a partir de soja modificada genéticamente autorizado para su comercialización y consumo en Estados Unidos. Se lanzó al mercado en 2019 y la soja editada genéticamente ahora se cultiva en más de 40 000 hectáreas.

También se está editando el genoma del ganado, las aves de corral y los peces, con 67 ejemplos que incluyen ganado sin cuernos (y la consiguiente eliminación del des-

cornado físico), ovejas con lana más larga, cabras que producen leche con proteína de suero humano, cerdos resistentes a virus y pollos que ponen huevos sin alérgenos.

La edición del genoma ha revolucionado la biotecnología, y se prevé que muchos de estos productos ingresen al mercado durante la próxima década, especialmente los relacionados con la agricultura y la medicina. Los métodos o herramientas de edición genética, como el uso de TALEN y los métodos ya expuestos en los apartados anteriores, pueden emplearse para realizar cambios con alta fidelidad, pero pueden ser difíciles de diseñar e implementar. CRISPR/Cas9 aborda este problema, con un ARN guía de fácil diseño que dirige la nucleasa Cas9 a la región del genoma que se quiere modificar y hace posible el reemplazo, la eliminación o la inserción de ADN genómico. También están apareciendo nuevas herramientas de edición genómica en bacterias, como SURE, que permite la obtención de chasis bacterianos con grandes supresiones del genoma, lo que incrementa la fidelidad, la especificidad y la eficiencia del uso de herramientas basadas en CRISPR/Cas9.

7. Visión de futuro de la biología sintética

Resulta tentador especular que la ingeniería biológica permitirá, en la próxima década, obtener productos más eficientes y asequibles. El impacto de los productos derivados de la biología sintética descritos en este capítulo suman en la actualidad cerca de 2000 millones de dólares en ventas anuales, y la contribución de las aplicaciones no médicas crecerá constantemente. Estamos a las puertas de un diluvio de innovaciones en este campo. En 2030, elaborar un capítulo como este podría requerir la revisión de cientos, si no miles, de productos que estarán en desarrollo.

Con el aumento de la población y la necesidad de más productos derivados de la fermentación, el azúcar se convertirá en una materia prima escasa para fabricar bienes de consumo. Durante las próximas décadas será necesario desarrollar nuevas cadenas microbianas que puedan obtener carbono de fuentes alternativas, como los desechos plásticos o el dióxido de carbono de la atmósfera. El agua dulce también es un recurso limitado muy empleado en la fermentación, por lo que podrían desarrollarse cadenas halófilas que crezcan en biorreactores con agua marina.

Podríamos augurar que a partir del 2030 los productos cambiarán a sistemas, en los que las células estarán diseñadas para trabajar juntas o integrarse en materiales no vivos o electrónicos. En la agricultura, las funciones podrían distribuirse a través de la simbiosis de plantas y bacterias diseñadas para entrelazarse y comunicarse entre sí.

La hamburguesa del futuro se podrá cultivar utilizando asociaciones de bacterias, hongos y células animales, similares al yogur o al queso, que trabajan juntos para construir estructuras táctiles y sintetizar moléculas para la nutrición, con sabor y aromas.

Los materiales arquitectónicos, que recuerdan a los edificios de Singapur, podrían integrarse con células vivas diseñadas que brindan funciones de respuesta, como la autorreparación frente al desgaste, la autorregulación térmica o la limpieza de la contaminación del aire.

El acoplamiento de células vivas diseñadas con dispositivos electrónicos facilitaría las interfaces cerebro-computadora y la ingeniería de robots, de modo

que actuaran como sensores vivos para navegar o generar energía a partir de su entorno.

Toda esta futurista visión de aplicaciones precisa de herramientas de diseño fiables, que permitan disminuir el número de variantes que analizar, así como estrategias de ingeniería y creación de prototipos que vayan más allá de las mediciones de variables, y que sean capaces de evaluar el beneficio que se genera en entornos del mundo real simulados computacionalmente.

Una nueva era en biología sintética emergerá cuando los diferentes campos de la ciencia interactúen y se fusionen y complementen para integrar todo el conocimiento de la biología de sistemas, la química y la ingeniería al diseño racional para obtener aplicaciones que puedan cambiar y mejorar el mundo.



Preguntas de evaluación

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la biología sintética es correcta?

- a) Se centra única y exclusivamente en la ingeniería de bacterias para el desarrollo de aplicaciones terapéuticas.
- b) Tiene como uno de sus objetivos el diseño racional de sistemas biológicos para el desarrollo de aplicaciones.
- c) Tiene ya desarrolladas todas las herramientas de ingeniería para editar el genoma de cualquier organismo vivo.
- d) Las respuestas a y c son correctas.

Respuesta correcta: b.

Esa es la descripción dada por un grupo de expertos para definir el concepto de biología sintética. No se modifican únicamente bacterias, sino que se pueden modificar virus fagos de diferentes microorganismos. En la actualidad se precisan más herramientas moleculares que permitan editar el genoma de diferentes microorganismos y células para poder avanzar más en el desarrollo de nuevas aplicaciones.

2. En relación con las experiencias de diseño e implementación de rutas metabólicas complejas en levaduras, señale la respuesta incorrecta:

- a) Han permitido obtener aditivos alimentarios como la vitamina E, estevia y suero de leche.
- b) Se han introducido vías metabólicas de las plantas para obtener productos como el taxadieno (precursor del taxol), los esteroides, el tetrahidrocannabinol (THC) y los opiáceos.
- c) Sanofi optimizó la producción de artemisina antipalúdica en levadura, lo que le permitió dejar en un segundo lugar la obtención a partir de las plantas.
- d) También se han implementado rutas metabólicas de animales, como la producción de escualeno de tiburón para vacunas.

Respuesta correcta: c.

En el caso de la producción de artemisina antipalúdica en levadura, su coste de producción era más elevado que obtenerlo de las plantas, por lo que Sanofi suspendió su fabricación.

3. En relación con la ingeniería de bacterias, señale la afirmación correcta:

- a) Permite modificar bacterias que están presentes en el organismo para que funcionen como sistemas de administración de varios agentes terapéuticos para tratar infecciones.
- b) No permite modificar el microbioma de los ecosistemas.
- c) No permite producir variantes enzimáticas que catalicen mejor ciertos procesos biológicos.
- d) La robótica y la secuenciación masiva no se aplican en este campo.

Respuesta correcta: a.

En el capítulo se han descrito ejemplos en los que bacterias modificadas genéticamente se emplean para tratar enfermedades infecciosas, así como el papel que las bacterias tienen en los ecosistemas y cómo podrían modificarlos. Actualmente, mediante la robótica y la secuenciación masiva se pueden crear variantes enzimáticas que permiten ampliar el número de reacciones químicas y aplicaciones.

Nanomedicina

Dra. María José Alonso
Catedrática de Biofarmacéutica y Tecnología Farmacéutica
Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña)



capítulo 7

1. Introducción

Los nanomedicamentos son medicamentos de tamaño nanométrico de interés en el tratamiento, la prevención, la paliación, el diagnóstico o la rehabilitación de enfermedades. Los nanomedicamentos pueden contener uno o más principios activos o fármacos, además de otros biomateriales que les confieren estabilidad y capacidad para superar barreras biológicas.

Cuando pensamos en un tratamiento farmacológico, solemos asumir que todas las moléculas del fármaco administrado llegan a su lugar de acción, donde producen un beneficio terapéutico. Sin embargo, lo cierto es que a veces el fármaco no es capaz de acceder de forma eficiente a su diana terapéutica, sino que se distribuye por todo el organismo causando efectos indeseables. Una posible respuesta a este problema es la nanomedicina.

Por otro lado, cuando hablamos de vacunas, pensamos en la administración de una dosis baja de antígeno, capaz de alertar el sistema inmunitario para defendernos frente a enfermedades infecciosas. Sin embargo, sabemos que existen aún numerosas enfermedades para las que no existe una vacuna eficaz. Esta situación se debe, con frecuencia, a la deficiente interacción del antígeno con el sistema inmunitario. Esta necesidad de diseñar vacunas capaces de alertar de forma específica al sistema inmunitario ha encontrado respuesta también en el campo de la nanomedicina.

Para comprender los beneficios que en la actualidad aporta la nanomedicina y sus aplicaciones futuras es importante tener presente una perspectiva histórica.

2. Perspectiva histórica de la nanomedicina

En los años 60 del siglo pasado, investigadores célebres propusieron la idea de modular el acceso y la distribución de los fármacos en el organismo desarrollando lo que llamaron "sistemas de liberación controlada de fármacos". El origen de esta idea se vincula a dos médicos ilustres, los doctores Judah Hoffman y Alejandro Zaffaroni, quienes pensaron en un sistema de liberación de fármacos que actuase como una glándula endocrina. Los resultados de esta idea genial se reflejan hoy en día en cientos de productos de liberación controlada que permiten una administración más cómoda y efectiva de los fármacos. Entre ellos cabe citar los empleados en el tratamiento de la esquizofrenia (Risperdal®) o el cáncer de próstata (Lupron depot®), así como numerosos tratamientos orales y parches de administración transdérmica.

Simultáneamente, surgió el concepto de la orientación selectiva de los fármacos hacia su diana terapéutica, el cual se atribuye al doctor Alec Bhamgam, quien, tratando de diseñar células sanguíneas artificiales, produjo unas vesículas constituidas por un interior acuoso y una doble capa fosfolipídica, similar a la membrana celular, a las que denominó liposomas. Este concepto de orientación selectiva de fármacos (*drug targeting*) había sido anteriormente preconizado por el premio nobel Paul Herlich mediante la idea de la "bala mágica".

Una vez asentadas estas ideas, algunos investigadores ingeniosos, entre ellos el profesor Peter Speiser y su discípulo, el profesor Patrick Couvreur, propusieron en los años 70 el diseño de nanopartículas a partir de biopolímeros sintéticos y también de proteínas, como la albúmina. Sus trabajos, han dado lugar a una formulación de nanopartículas de albúmina cargadas de paclitaxel, utilizada exitosamente en el tratamiento del cáncer desde hace casi más de una década (Abraxane®).

También en la década de los 70 se inició además la gran revolución biotecnológica, lo que dio lugar al desarrollo de nuevas biomoléculas, como péptidos y proteínas, las cuales presentan notables limitaciones para su administración debido a su inestabilidad y la dificultad para atravesar barreras biológicas. Para superar estas dificultades, el gran científico Robert Langer, profesor del instituto tecnológico de Massachusetts (MIT), propuso los sistemas de liberación de proteínas y vacunas, descubrimiento que ha tenido su repercusión en el desarrollo de vacunas frente a la COVID-19.

Las décadas posteriores, prodigiosas para la biotecnología y la biología molecular y celular, han aportado una nueva dimensión al ámbito de la nanomedicina. Sin duda, el distintivo de los avances científicos de la nanomedicina en esta época es la de la terapia génica. Estos avances fueron el fruto de décadas de trabajo dedicadas a la encapsulación de material genético en liposomas. Este conocimiento fue aprovechado para desarrollar las vacunas de ARN mensajero (ARNm), un logro histórico que ha salvado a la humanidad de una pandemia.

En definitiva, de forma genérica, podemos decir que la nanotecnología permite el diseño de nanovehículos transportadores que permiten a los fármacos superar las múltiples barreras biológicas con las que se encuentran y acceder de forma efectiva al lugar de acción. Por tanto, la nanomedicina es de interés en cualquier foco terapéutico. En las siguientes líneas veremos algunos ejemplos de los logros más sobresalientes en el ámbito del cáncer y de las vacunas.

3. Nanomedicina en el cáncer y la medicina de precisión

Uno de los problemas asociados al tratamiento del cáncer se debe a que los fármacos administrados llegan en una cantidad mínima a las células cancerígenas y metastásicas, lo que se traduce en una reducida eficacia terapéutica y una alta incidencia de efectos adversos. La nanotecnología ha permitido vehiculizar los fármacos hacia las células tumorales y reducir su acumulación en órganos no deseados. Entre los tratamientos comercializados destacan los liposomas que contienen diferentes fármacos, como la doxorubicina (Doxil®), de interés en el cáncer de mama metastásico; la vincristina (Marquibo®), indicada en el linfoma no Hodgkin; el irinotecan (Onyvite®), indicado en el carcinoma de páncreas; la mifamurtida (Mepact®), empleada en el osteosarcoma; y, por último, una combinación sinérgica de los fármacos daunorubicina y citaravina (Vixeos®), indicada en la anemia mielode. Dentro de los que han alcanzado una mayor proyección comercial por su eficacia en el tratamiento de diversos tipos de cáncer destacan una formulación de liposomas que contienen doxorubicina (Doxil® o Caelix®) y una formulación de nanopartículas de albúmina que contienen paclitaxel (Abraxane®).

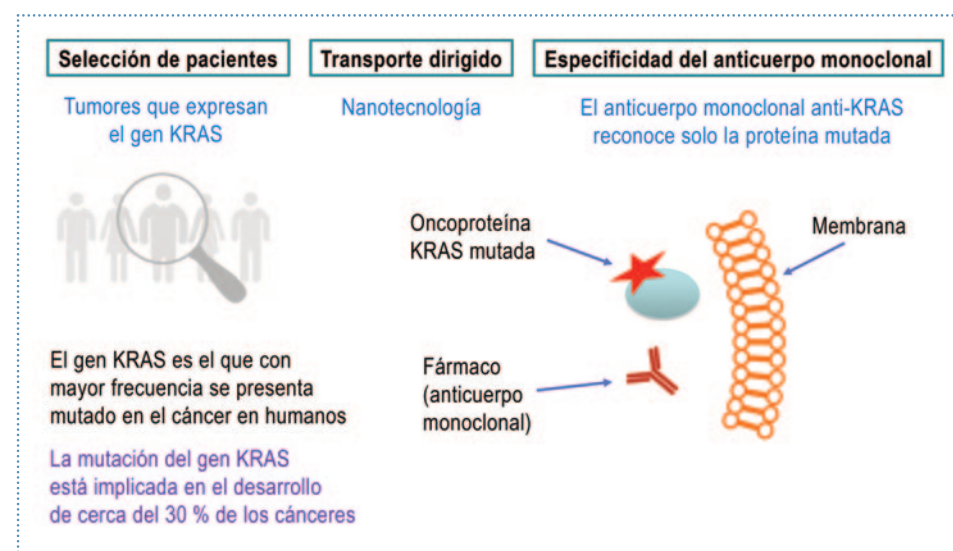
Por tanto, los avances que ha aportado la nanotecnología al tratamiento del cáncer son notables, en el sentido de haber mejorado considerablemente el balance eficacia-toxicidad de diversos fármacos citotóxicos; sin embargo, aún queda mucho por hacer. Los retos actuales se centran, por un lado, en lograr una mayor orientación selectiva del fármaco no únicamente a las células tumorales, sino también a las células metastásicas y, por otro, en la medicina de precisión.

La medicina de precisión o personalizada se define como el enfoque terapéutico adaptado a las características individuales de un paciente, empleando la información individualizada disponible. Uno de sus objetivos es reducir el fracaso terapéutico dirigiendo el tratamiento a una diana más específica, especialmente en enfermedades heterogéneas como el cáncer. La farmacogenómica, las terapias avanzadas o la nanomedicina son tres áreas englobadas dentro de la medicina de precisión que han permitido el desarrollo de grandes avances terapéuticos.

A lo largo de la última década, nuestro grupo de investigación ha venido trabajando en el desarrollo de terapias personalizadas dirigidas a dianas que hasta el día de hoy no han podido ser abordadas y, por ello, se denominan con el término anglosajón *undruggable targets*. Esta idea surgió tras el fracaso terapéutico de las pequeñas moléculas a la hora de actuar sobre determinadas oncoproteínas intracelulares. En esta línea, los anticuerpos monoclonales se muestran como una alternativa altamente prometedora. De hecho, es bien conocida la capacidad de

los anticuerpos para neutralizar de forma muy eficaz las proteínas con las que interaccionan. Sin embargo, su uso se ha visto restringido debido a su incapacidad para atravesar barreras biológicas y alcanzar las dianas intracelulares. De hecho, en la actualidad existen al menos 40 terapias oncológicas basadas en el uso de monoclonales denominadas terapias dirigidas e inmunoterapias, pero ninguna de ellas va dirigida a dianas intracelulares. A partir de esta premisa, nuestro grupo de investigación ha dedicado esfuerzos notables al desarrollo de una nanotecnología capaz de transportar anticuerpos monoclonales al interior de las células cancerígenas. La aplicación de esta tecnología a la diana KRAS (un gen que frecuentemente aparece mutado en el cáncer) se encuentra en fase de desarrollo preclínico avanzado (**figura 1**).

Figura 1. Enfoque de la medicina personalizada aplicada al tratamiento del cáncer asociado a la oncoproteína KRAS.



3. Nanomedicina y vacunas

La nanomedicina ha tenido una importancia fundamental en la concepción de nuevas vacunas, de modo que en la actualidad este campo ha culminado con el desarrollo de las vacunas de ARNm frente a la COVID-19. No obstante, existen ejemplos de nanovacunas comercializadas en las últimas décadas. Así, por ejemplo, el Epaxal®

es una vacuna frente a la hepatitis que está basada en el concepto de los virosomas, los cuales son estructuras liposomales que contienen glicoproteínas virales convenientemente insertadas en su superficie. Por otro lado, son numerosas las vacunas basadas en la formación de nanoemulsiones que combinan antígenos con agentes inmunoestimulantes que ya se han comercializado o están en fase de desarrollo clínico para combatir la gripe estacional y otras enfermedades.

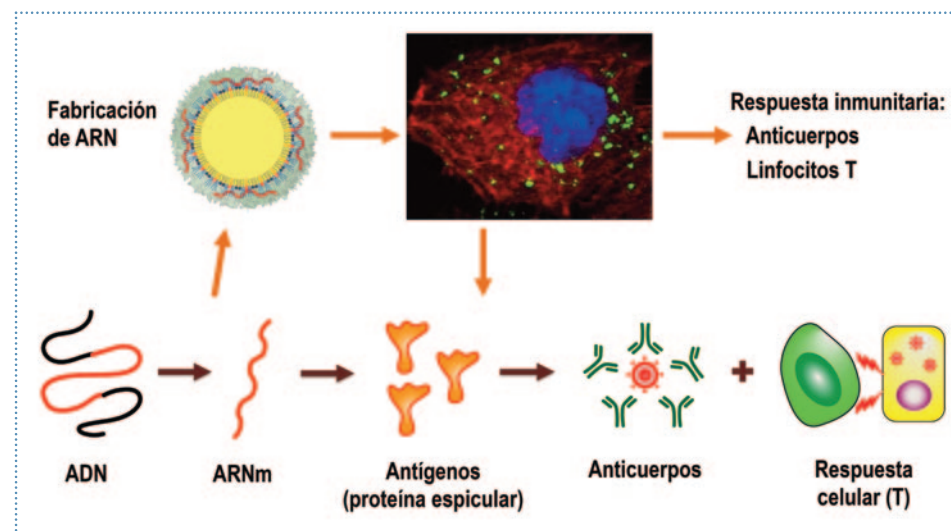
En definitiva, el campo de las vacunas está ampliamente abierto a la innovación en el diseño de sistemas adyuvantes modernos seguros y eficaces, aspecto en el que la nanotecnología puede dar lugar a importantes aportaciones.

Los hallazgos de nuestro grupo de investigación se han enmarcado en el contexto del programa de salud global promovido por la fundación Bill & Melinda Gates con el tema "vacunación sin agujas". La estrategia ha ido dirigida a los países que carecen de los recursos necesarios para lograr la vacunación de la población mediante inyección debido a su deficiente estructura sanitaria. Entre otras vacunas, nos hemos centrado en una vacuna frente al sida, formada por un conjunto de antígenos peptídicos encapsulados en nanopartículas, para así lograr una presentación más efectiva al sistema inmunitario. Dicha vacuna ha dado lugar a una respuesta inmunitaria notable tras su administración por vía nasal en macacos. A la espera de la validación clínica de estos resultados, nuestro trabajo de tres décadas en esta línea nos lleva a concluir que es posible mejorar la presentación de un antígeno al sistema inmunitario mediante su incorporación en nanosistemas de características adecuadas. Asimismo, hemos podido mostrar la posibilidad de asociar dentro del mismo sistema diversos antígenos y moléculas inmunoestimulantes, lo que sin duda contribuirá a obtener una respuesta inmunitaria más robusta.

Con respecto a la síntesis de vacunas basadas en el ARNm, es importante destacar que su eficacia y efectividad ha venido dictada no únicamente por los grandes avances en la síntesis y modificación del ARNm, sino también por el conocimiento generado en torno a los liposomas para la encapsulación del ARNm. Tras décadas de esfuerzo se han conseguido formulaciones de nanopartículas lipídicas capaces de transportar el ARNm al interior de las células y conseguir así la síntesis del antígeno en el propio organismo humano. En efecto, la célula, reconociendo el mensaje del ARNm, pone en marcha su maquinaria celular para producir el antígeno deseado y, subsiguientemente, la respuesta protectora necesaria (**figura 2**).

Basándonos en nuestra experiencia de tres décadas de trabajo en el ámbito de las vacunas, en el origen de la pandemia causada por el SARS-CoV-2 nos propusimos desarrollar una vacuna del tipo ARNm frente a la COVID-19. Para ello, llevamos a

Figura 2. Etapas en el proceso de fabricación y actuación de una vacuna de ARN mensajero:
 1) el ARN se obtiene a partir del ADN; 2) el ARN se asocia a una nanopartícula;
 3) tras su administración *in vivo*, la nanopartícula penetra en la célula y libera el ARN en su interior; 4) el ARN liberado permite que la célula fabrique antígenos que serán excretados por la célula; 5) los antígenos son presentados al sistema inmunitario, que da lugar a una respuesta humoral (anticuerpos) y celular (linfocitos T).



cabo un cribado masivo de nanosistemas con el objetivo de conseguir una formulación elaborada a base de componentes seguros, de fácil preparación y que aportase una buena protección tras su administración por vía nasal. Los resultados iniciales obtenidos para las formulaciones parenterales son prometedores y se han transferido a la industria.

4. Nanomedicina y terapias avanzadas

Entre las terapias avanzadas se encuentran la terapia génica, la terapia celular o la ingeniería de tejidos. En la terapia génica, las nanoestructuras pueden funcionar como sistemas de transporte para moléculas de ADN o ARN, lo que facilita su entrada en las células y mejora los resultados. En esta línea destaca el ya aprobado Onpattro®, que es una terapia génica constituida por ARN interferente pequeño (ARNsi) encapsulado en liposomas, dirigida a reducir la producción de transtirretina en pacientes con amiloidosis.

La terapia celular es una estrategia eficaz para enfermedades caracterizadas por la disfunción de tejidos y células. La nanotecnología puede aplicarse eficazmente para lograr la transfección de las células para combatir distintos tipos de cancer, así como procesos neurológicos.

Otro campo que ha avanzado en los últimos años gracias a la nanomedicina ha sido el de la ingeniería de tejidos. En esta línea, se han desarrollado nanoestructuras asociadas a esponjas y andamiajes que permiten la liberación de fármacos biológicos dotándolos de la funcionalidad necesaria para lograr el objetivo terapéutico. Por tanto, la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa es un área potencial de desarrollo de la nanomedicina.

5. Conclusiones y perspectivas futuras

De forma gradual, a lo largo de las últimas décadas, los nanomedicamentos han ido demostrando de forma creciente su impacto en la prevención y el tratamiento de enfermedades, y han alcanzado su punto álgido con el desarrollo de las vacunas frente a la COVID-19. La demostrada capacidad de estas tecnologías para mejorar el balance entre la eficacia y la toxicidad de medicamentos conocidos, así como para hacer factibles nuevas terapias y vacunas, como es el caso de las vacunas ARNm, ha suscitado una gran atención por parte del mundo académico y de la industria. Esta atención creciente se ha traducido en un incremento exponencial en el número de artículos científicos y de patentes. El análisis de esta evolución nos lleva a prever un futuro muy prometedor para la nanomedicina en su relación con las vacunas, las terapias personalizadas y las terapias avanzadas. En mi opinión, es previsible que los ámbitos de actuación en los que se situará la nanomedicina sean los siguientes:

- El desarrollo de nuevos biomateriales y nanoestructuras. Es previsible que surjan nuevas nanoestructuras biomiméticas, ideadas a partir del conocimiento del comportamiento de los sistemas biológicos, así como nanosistemas con múltiples funciones, capaces de incorporar varios fármacos o antígenos y sustancias adyuvantes.
- El desarrollo de nuevas metodologías sencillas, inocuas y fácilmente escalables. En esta línea, y teniendo en cuenta el creciente enfoque traslacional, es de esperar una tendencia a la simplificación de las nanotecnologías para su fácil producción a gran escala.
- En cuanto a los ámbitos de aplicación, y siguiendo la corriente de las últimas tres décadas, es previsible un avance notable en el desarrollo de sistemas de trans-

porte y liberación de macromoléculas biológicas, tales como proteínas, anticuerpos monoclonales y polinucleótidos, de forma particular el ARNm y el ARNs.

- En cuanto a las terapias susceptibles de obtener un mayor beneficio del enfoque nanotecnológico destacan principalmente las siguientes:
 - a) Terapias oncológicas personalizadas, principalmente basadas en fármacos biológicos.
 - b) Terapias antiinflamatorias y autoinmunes, basadas o no en fármacos biológicos.
 - c) Terapias neurológicas avanzadas, capaces de atravesar la barrera sangre-cerebro o la barrera nariz-cerebro.
 - d) Terapias locales, incluyendo numerosas patologías que van desde el cáncer hasta las enfermedades autoinmunes, incluidas las enfermedades que afectan a órganos como el globo ocular.
 - e) Vacunas para combatir enfermedades infecciosas, además de vacunas terapéuticas, particularmente en el ámbito del cáncer.

Teniendo en cuenta que en la actualidad existen más de 50 productos nanotecnológicos comercializados y centenas de candidatos en fase de desarrollo clínico, así como el incremento exponencial en el conocimiento generado en el ámbito académico, parece lógico esperar que en un futuro cercano los nanomedicamentos se hayan convertido en importantes herramientas terapéuticas, lo que ayudará no solo a salvar vidas, sino también a mejorar la calidad de nuestras vidas.

Bibliografía

Alonso MJ, Couvreur P. Historical view of the design and development of nanocarriers for overcoming biological barriers. In: Alonso MJ, Csaba N (eds.). *Nanostructured Biomaterials for Overcoming Biological Barriers*. Cambridge (Reino Unido): RSC Publishing; 2012. p. 3-38.

Lollo G, Rivera Rodríguez G, Torres D, Alonso MJ. Nanoterapias oncológicas: aplicaciones actuales y perspectivas futuras. *An Real Acad Farm*. 2011;77(4):76-98.

Alonso M, Lozano MV, Lopez R, Alonso MJ. Nanomedicamentos contra el cancer. *Investigación y Ciencia*. 2014;450.

Cordeiro AS, Alonso MJ. Recent advances in vaccine delivery. *Pharm Pat Anal*. 2016;5:49-73.

Dacoba TG, Anthiya S, Berrecoso G, et al. Nano-Oncologicals: A Tortoise Trail Reaching New Avenues. *Adv Funct Mater*. 2021;31(44):2009860.

Preguntas de evaluación

1. ¿Qué son los nanomedicamentos?

- a) Nanomoléculas de fármacos.
- b) Anticuerpos monoclonales de tamaño nanométrico.
- c) Moléculas de ARN mensajero.
- d) Nanoestructuras que pueden alojar cualquier tipo de moléculas de fármaco.

Respuesta correcta: *d*.

Un nanomedicamento es simplemente un medicamento de tamaño nanométrico, constituido por moléculas de fármaco incorporadas en un sistema nanométrico formado a partir de biomateriales.

2. ¿Cuál o cuáles de las siguientes son funciones de los nanomedicamentos?

- a) Favorecer la acumulación del fármaco en la célula diana.
- b) Reducir los efectos sistémicos adversos.
- c) Mejorar la estabilidad de los fármacos vulnerables.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuesta correcta: *d*.

El tamaño nanométrico y la composición de un nanomedicamento le confieren las propiedades señaladas.

3. ¿Qué caracteriza a las nanovacunas de ARN mensajero?

- a) Procuran la producción del antígeno en el organismo al que se administran.
- b) Son más estables frente a la degradación que las vacunas clásicas.
- c) Contiene agentes adyuvantes.
- d) Son de fabricación compleja.

Respuesta correcta: *a*.

Las nanopartículas permiten transportar el ARN mensajero al interior de las células, donde la información genética transportada da lugar a la producción del antígeno.

Inmunoterapia CAR-T

Dra. María Victoria Mateos
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca)



capítulo 8

1. Introducción

La terapia con linfocitos T que presentan un receptor quimérico antigénico (*chimeric antigenic receptor*, CAR; linfocitos CAR-T), conocida como terapia CAR-T, representa un gran avance en el tratamiento del cáncer y ha logrado resultados sin precedentes en las neoplasias hematológicas, especialmente las derivadas de linfocitos B y, por el momento actual, en situación de recaída o refractariedad a los tratamientos convencionales.

Uno de los conceptos clave en el desarrollo del cáncer, aplicable también a las enfermedades hematológicas, es la capacidad de la célula tumoral para evadir el control por parte del sistema inmunitario, lo que significa que los linfocitos T, entre otros, no reconocen al tumor como extraño. La terapia CAR-T consiste en programar al sistema inmunitario, hoy centrado en los linfocitos T, para que destruya las células tumorales. Para ello, se modifican genéticamente fuera del paciente para convertirlos en linfocitos T que vayan directamente contra antígenos expresados en la superficie de la célula tumoral.

El antígeno del grupo de diferenciación 19 (*cluster of differentiation 19*, CD19) y el antígeno de maduración de los linfocitos B (*B-cell maturation antigen*, BCMA) son las dianas más comunes para la terapia CAR-T, aunque se están explorando otras nuevas y no exclusivas para las enfermedades hematológicas.

En este capítulo se describirá la estructura y el mecanismo de acción de la terapia CAR-T, los resultados obtenidos en las distintas neoplasias hematológicas, así como los acontecimientos adversos y su manejo. En la última sección se abordará el futuro de la terapia CAR-T más allá del linfocito T y más allá de las neoplasias hematológicas.

2. El linfocito T con receptores quiméricos antigénicos (CAR-T)

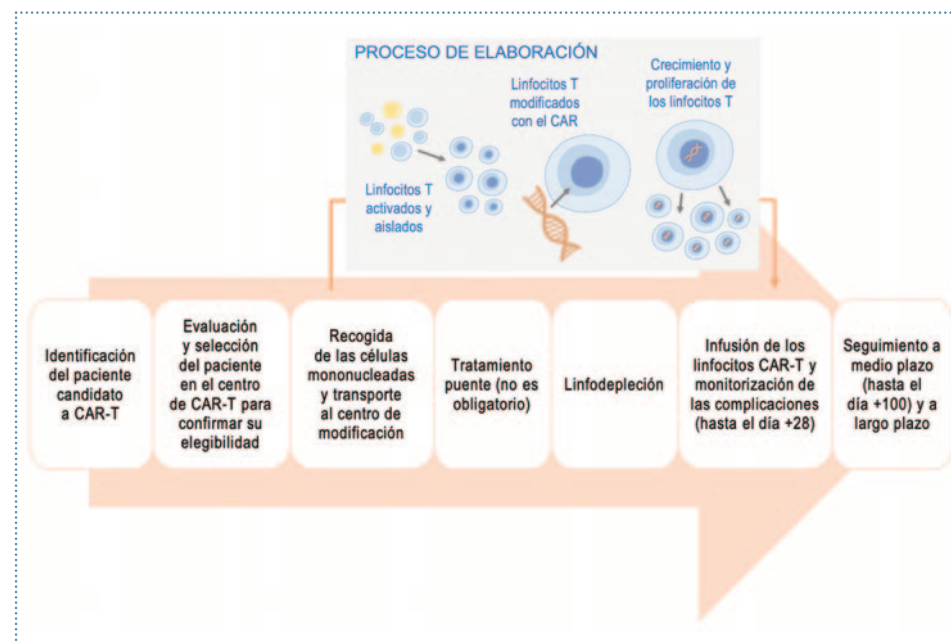
La estructura de un CAR consiste en un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. El dominio extracelular es un fragmento variable de cadena única (*single-chain variable fragment*, scFV) para reconocer el antígeno en la superficie de la célula tumoral, lo que conlleva una activación del linfocito T, al que transmite señales de activación a través del dominio intracelular CD3z. Esa estructura fue la inicial, correspondiente al CAR de primera generación, que se ha optimizado con la inclusión de dominios transmembrana que actúan como coestimuladores para aumentar la capacidad proliferativa. Los más frecuentes en la actualidad son los coestimuladores CD28 o 4-1BB, que cons-

tituyen los linfocitos CAR-T de segunda generación, que son los comercialmente disponibles en este momento. La construcción CAR de tercera generación incluye dos moléculas coestimuladoras, como CD28 y 4-1BB, y la cuarta generación, denominados TRUCK o CAR-T blindados (*armored CAR-T* en inglés), incluyen modificaciones para que los linfocitos T puedan secretar citocinas o expresar genes suicidas que permitan modular la respuesta inmunitaria.

El proceso de administración de la terapia CAR-T, una vez vista su estructura, requiere de los siguientes pasos (**figura 1**):

- Linfoaféresis, que consiste en la colecta de células mononucleadas de la sangre periférica del paciente y la posterior selección de los linfocitos T.
- Proceso de elaboración, que consiste en cultivar los linfocitos T con el CAR integrado en un vector viral, para que se produzca la expansión de los linfocitos T y lo que se produzca sean linfocitos T con el CAR.

Figura 1. Proceso de administración de la terapia CAR-T.



- c) Linfodepleción en el paciente para eliminar sus propios linfocitos T “no efectivos” mediante la administración de un régimen de quimioterapia no mieloblastivo, que consiste habitualmente en fludarabina y ciclofosfamida.
- d) Infusión de los linfocitos T con CAR ya modificados.
- e) Seguimiento para controlar tanto la eficacia como la toxicidad a corto, medio y largo plazo.

3. La terapia CAR-T en las neoplasias hematológicas

Cómo se ha comentado anteriormente, los antígenos CD19 y BCMA son las dianas utilizadas en la actualidad en la terapia CAR-T en hematología. La molécula CD19 se expresa en la superficie de la gran mayoría de los linfocitos B desde la etapa más inmadura hasta la etapas intermedia y madura, y solo se pierde al final de la diferenciación (células plasmáticas). La molécula BCMA, por el contrario, es prácticamente específica de la célula plasmática y tiene una función fisiológica en ella que es la de inducir la producción de inmunoglobulinas. En el mieloma múltiple, el BCMA promueve la proliferación tumoral y contribuye a crear un ambiente inmunosupresor que da ventaja proliferativa a la célula plasmática.

3.1. La terapia CAR-T en la leucemia linfoblástica aguda B del niño o el adulto joven

Aunque la leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) del niño o el adulto joven (<25 años) tiene una tasa alta de curación con tratamiento convencional, un 10-20% de los niños recaen o no responden al tratamiento de primera línea y presentan posibilidades muy bajas de curación, sobre todo aquellos en los que la recaída es precoz. Aunque existen tratamientos de rescate, algunos incluso aprobados, la terapia CAR-T se investigó desde el inicio en esta población de pacientes para mejorar su pronóstico.

El tisagenlecleucel (Kymriah®), también conocido como tisa-cel, está aprobado en Europa desde 2018 para niños y adultos menores de 25 años con LLA-B en recaída y refractaria.

El estudio que condicionó la aprobación fue un estudio multicéntrico de fase II de un solo grupo que incluyó a un total de 92 pacientes tras una mediana de tres líneas de tratamiento previas y el 61% había fracasado tras un trasplante alogénico de un donante emparentado o no emparentado. En el análisis de actualización de 75 pacientes infundidos con una mediana de seguimiento de 13,1 meses, la

tasa de respuesta a los 28 días, que incluye la tasa de respuesta completa y la tasa de respuesta completa con recuperación hematológica incompleta, fue del 81%. La mediana de supervivencia libre de evento aún no se ha alcanzado a los 29 meses y la supervivencia global a los 24 meses es del 66%.

Tras la aprobación de tisa-cel, diferentes grupos cooperativos en todo el mundo han reportado la experiencia de su uso en vida real en la indicación aprobada, y los resultados son similares. Se ha observado cómo la presencia de una carga tumoral baja en el momento de la administración de la terapia CAR-T se asocia con una mayor probabilidad de respuesta y una duración de esta más prolongada.

Aunque hay pocos pacientes con LLA-B infantil tratados con tisa-cel en el ensayo de registro por estar excluidos los niños menores de 3 años, no debe ser un impedimento para su uso. La linfoaféresis en estos niños es un reto debido a su pequeño tamaño, pero los datos de los estudios en vida real han mostrado que es factible y que presenta una eficacia similar.

En cuanto al uso asistencial dentro del Sistema Nacional de Salud, se ha establecido un protocolo farmacoclínico con unos criterios de selección de los pacientes. En cuanto a la enfermedad, debe tratarse de una LLA-B pediátrica CD19+ en niños o adultos menores de 25 años, en alguna de las siguientes situaciones: segunda o posterior recaída de la enfermedad tras el tratamiento con dosis convencionales de quimioterapia o anticuerpos monoclonales, cualquier recaída que ocurra tras un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, enfermedad refractaria tras no lograr respuesta completa tras la segunda línea de quimioterapia estándar, enfermedad refractaria secundaria tras no lograr una respuesta completa después de un ciclo de quimioterapia en casos de LLA-B en recaída y cualquier recaída en pacientes que no son candidatos por criterio clínico a un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, pero que están en un estado funcional adecuado para la infusión de linfocitos CAR-T.

3.2. Terapia CAR-T en la leucemia linfoblástica aguda B del adulto

Al igual que se ha mencionado para la LLA-B del niño y el adulto joven, en el caso de los adultos, diferentes estudios han demostrado cómo en las recaídas, sobre todo si son precoces, y en los pacientes refractarios al tratamiento de rescate quimioterápico convencional, se asocian tasas de respuesta completa bajas y supervivencia global de tan solo 4-8 meses.

Esta situación es una necesidad médica no cubierta y, por tanto, la población ideal para ensayar la terapia CAR-T.

El brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) ha sido la primera terapia CAR-T aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos para pacientes adultos con LLA-B en recaída o refractarios. La justificación ha sido el ensayo multicéntrico e internacional de fase 1-2 que reclutó a 55 pacientes con LLA-B en recaída o refractarios tratados con la terapia CAR-T frente a CD19 y en el que el 71% de los pacientes evaluables alcanzaron respuesta completa o recuperación hematológica incompleta. La mediana de supervivencia global para estos pacientes fue superior a 2 años (26,8 meses), y de casi 4 años (47 meses) en quienes alcanzaron respuesta completa. En los pacientes evaluables que respondieron, la duración fue de aproximadamente 18 meses.

Además, y esto es muy relevante en nuestro país, los resultados del ensayo clínico académico CART19-BE-01 con el CAR-T ARI-0001, fabricado en Barcelona, han llevado en febrero de 2021 a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a autorizar el uso mediante exención hospitalaria del varnimbtagene autoleucel (ARI-0001) para pacientes mayores de 25 años con LLA-B en recaída y refractarios. Dicho producto se ha convertido de esta forma en el primer producto académico de producción no industrial en conseguir este tipo de aprobación en el continente europeo. Los resultados de este ensayo académico han sido comparables a los de los anteriores, aunque cabe destacar que la tasa de respuesta completa y ausencia de enfermedad residual medible fue del 85%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 13,5 meses y una mediana de supervivencia global de casi 30 meses.

3.3. Terapia CAR-T en pacientes con linfoma no Hodgking

Los linfomas agresivos de linfocitos B constituyen la principal indicación para la terapia CAR-T en el momento actual en nuestro país, y más en concreto el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). El LBDCG es una neoplasia que, por un lado, es potencialmente curable con quimioterapia convencional, pero, por otro lado, es muy difícil curar en los casos en los que dicho tratamiento fracasa; así, en estudios realizados con tratamiento diferente al CAR-T, la supervivencia global al año tras la recaída era inferior al 30%. Hay tres productos que tienen ya desarrollo comercial y que están aprobados por las autoridades: axicabtagén cilo-leucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) y lisocabtagén maraleucel (liso-cel). Todos ellos tienen como diana el antígeno CD19 y la indicación para LBDCG en recaída o refractarios. Aunque cada uno de los productos es diferente, los ensayos que condicionaron su aprobación se realizaron en pacientes con LBDCG en recaída tras una mediana de 2 líneas previas y la tasa de respuesta completa fue

de entre el 40% y el 58%. Aunque inicialmente la supervivencia libre de progresión parecía ser de unos pocos meses, aproximadamente 6 meses, en todos los estudios se ha observado un *plateau* en las curvas, y la supervivencia global es de en torno a 2 años en los tres estudios. Hay que destacar que el axi-cel se evaluó también en pacientes con linfoma no Hodgking (LNH) folicular transformado tras al menos tres líneas previas de tratamiento, así como LNH-B primario mediastínico tras dos líneas previas, y estas han sido también dos indicaciones específicas para esta terapia CAR-T. En el caso del liso-cel, también está aprobado en el LNH-B primario mediastínico y en el linfoma folicular grado IIIB tras al menos dos líneas previas.

Al igual que en el resto de las indicaciones, diferentes estudios observacionales han confirmado estos resultados en la vida real, lo que puede venir condicionado por el hecho que la terapia CAR-T se administra únicamente en centros especializados y previamente acreditados y cualificados para ello.

Basados en estos resultados, el siguiente paso fue evaluar el papel de la terapia CAR-T en líneas precoces, más concretamente en la primera recaída precoz o refractariedad a la primera línea. Los resultados de estos tres ensayos han sido positivos en dos casos (axi-cel y liso-cel) y negativos en el caso del tisa-cel. El axi-cel y el liso-cel, evaluados en dos ensayos aleatorizados, obtuvieron una tasa de respuesta global superiores al 80% y tasas de respuesta completa superiores al 65% con supervivencia libre de progresión de 8,3 y 10 meses, respectivamente; destaca que la mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo control de ambos estudios fue de 2 meses. La supervivencia global todavía es inmadura.

El axi-cel está ya aprobado en Europa para el tratamiento de los pacientes adultos con LBDCG y linfoma B de alto grado refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea. Una indicación similar tiene también el liso-cel, que incluye el LNH folicular grado IIIB y el LNH-B primario mediastínico.

Basándose en estos datos, el axi-cel ya ha sido evaluado también en pacientes con LGDCG en primera línea que presentaban características de alto riesgo, con una tasa de respuesta completa del 78%; el 80% de los pacientes que respondieron (89%), mantenían la respuesta a los 12 meses.

En referencia a otros tipos de linfoma agresivo, merece la pena destacar los resultados obtenidos con un fármaco muy similar antes mencionado para la LLA, Tecartus, en pacientes con linfoma de células del manto. La tasa de respuestas obtenidas

fue del 87%, con respuesta completa en el 62%, una mediana de supervivencia libre de progresión de casi 26 meses y una mediana de supervivencia global de 47 meses. Tecartus está aprobado también para pacientes en recaída con LNH del manto tras al menos dos líneas previas.

3.4. Terapia CAR-T en pacientes con mieloma múltiple

En relación con el mieloma múltiple, existen dos terapias CAR-T aprobadas por las autoridades para pacientes que hayan recibido al menos tres terapias previas y sean además refractarios a la última línea de tratamiento. El idecaptagen vicleucel (ide-cel) y el ciltacaptagen autoleucel (cilta-cel) se evaluaron en pacientes con mieloma tras una mediana de 6-7 líneas previas, y la tasa global de respuestas fue superior al 70%; destacaba que con el cilta-cel más del 80% alcanzaron respuesta completa. La mediana de supervivencia libre de progresión para el ide-cel fue de 8,9 meses y la supervivencia global de 24 meses, pero parecen ser superiores para el cilta-cel, y a los 27 meses, más del 50% de los pacientes permanecían vivos y libres de progresión, y más del 70% estaban vivos. Existe además un CAR-T de producción académica en Barcelona, ARI-0002H, que ha reportado también resultados similares en pacientes españoles, y la AEMPS acaba de conceder la posibilidad de solicitarlo para uso compasivo.

Al igual que en el caso de los LNH, el siguiente paso ha sido evaluar los dos productos comerciales en fases precoces de la enfermedad, en pacientes tras 1-3 líneas previas, así como también en la primera línea. Los estudios están en curso, pero en un futuro la elegibilidad a trasplante en los pacientes con mieloma podría cambiarse por elegibilidad para CAR-T. Todos ellos van contra la diana BCMA, que es muy específica de la célula plasmática.

4. Perfil de toxicidad

El perfil de toxicidad varía con cada terapia CAR-T, así como con cada patología, pero, dada la naturaleza de esta revisión, se mencionarán los acontecimientos adversos que merecen conocerse tras la administración de esta terapia:

- **Síndrome de liberación de citocinas (SLC):** Es el acontecimiento adverso más frecuente tras la administración de la terapia CAR-T como resultado de la expansión, proliferación y activación de los linfocitos T que liberan diferentes citocinas. Suele ocurrir a las horas o días tras la administración de la terapia, y hay que saber identificarlo y guardarlo adecuadamente, así como

pautar el tratamiento adecuado para bloquear las citocinas, fundamentalmente la interleucina 6 (IL-6). Estas estrategias hacen que en el momento actual pocos pacientes desarrollen un SLC grave. Es reversible en la gran mayoría de pacientes.

- **Neurotoxicidad:** Se conoce como ICANS (de *immune effector cell associated neurotoxicity syndrome*). Es mucho menos frecuente que el SLC, pero es crucial su detección precoz, y por ello hay que involucrar al servicio de Neurología, que debe valorar al paciente antes de la terapia CAR-T y durante los días siguientes a su administración. El cuadro puede ir desde convulsiones o confusión a edema cerebral, y por ello la importancia de la evaluación neurológica diaria, así como la profilaxis anticonvulsiva. Se resuelve en la mayoría de los pacientes mediante una detección e intervención tempranas. El tratamiento incluye mayoritariamente corticoides.
- **Toxicidad hematológica:** Es muy frecuente observar anemia, trombopenia y neutropenia condicionadas tanto por el acondicionamiento que se administra como linfodepleción como por la propia actividad de la terapia CAR-T; contribuye incluso la administración de tocilizumab para frenar el SLC. El manejo incluye el tratamiento de soporte y, aunque en algunos pacientes se requieren varias semanas para la recuperación, esta ocurre en la mayoría de los casos.
- **Infecciones:** Teniendo en cuenta los factores de riesgo antes indicados, la terapia CAR-T requiere de profilaxis antiviral y frente a *Pneumocystis carinii*, así como antibacteriana y antifúngica en casos seleccionados. Se debe prestar atención a la potencial aparición de infecciones oportunistas.
- **Otras:** Hay que considerar el síndrome de lisis si la carga tumoral es alta, así como las toxicidades que afecten a cualquier órgano. Es también obligatorio hacer un seguimiento a largo plazo prestando atención al desarrollo de segundas neoplasias.

5. Futuro de la terapia CAR-T

El futuro es muy prometedor para las neoplasias hematológicas antes descritas, así como para otras en las que se están ensayando todavía en fases precoces, como la leucemia linfocítica crónica o la leucemia mieloide aguda. Pero, más allá de la hematología, la terapia CAR-T se está ensayando también en tumores sólidos, y se están buscando estrategias para que el linfocito T con el CAR penetre de manera

efectiva en el tumor. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico de terapia CAR-T en el lupus eritematoso sistémico.

Por todo ello, en el futuro es posible que los servicios de Hematología, una vez más, puedan dar servicio a otras especialidades mediante la terapia CAR-T, que, como se ha mencionado, utiliza linfocitos T, aunque otras células del sistema inmunitario podrán utilizarse en el futuro, como es el caso de los linfocitos citolíticos naturales (*natural killer*, NK) o los macrófagos.

Es necesario seguir investigando para conocer, sobre todo, los mecanismos de resistencia a la terapia CAR-T, que pueden venir condicionados por el agotamiento del CAR-T o por su desaparición, o incluso por la pérdida del antígeno en la célula tumoral. Se ha hablado en este capítulo de los antígenos CD19 y BCMA, pero hay nuevas dianas en desarrollo, como CD22, GPRC5D, o el CAR frente a dos dianas, así como estrategias para seleccionar linfocitos T de la mejor calidad posible de modo que pueda redundar en una mayor expansión, una mayor persistencia y mejores resultados. Otra posibilidad que también está en desarrollo es utilizar linfocitos T de donantes sanos, que es lo que se conoce como terapia CAR-T alogénica.

Para finalizar, hay que mencionar que la terapia CAR-T en el momento actual se puede administrar solo en centros acreditados y cualificados para ello, lo que garantiza la seguridad del paciente. El proceso de la terapia CAR-T (véase la **figura 1**) incluye pasos esenciales como es la adecuada selección del paciente,

su referencia al centro especializado y elegir una terapia puente eficaz si es posible, sin olvidar nunca el seguimiento conjunto entre el centro que administra el CAR-T y el centro que refiere a corto, medio y a largo plazo. La terapia CAR-T representa, dentro de la hematología, un ejemplo más de trabajo en red entre los hospitales del sistema sanitario español que aportará conocimiento científico pero, sobre todo, un gran beneficio para los pacientes. Las respuestas son muy rápidas (infusión única), lo que se traduce en una calidad de vida para los pacientes muy positiva, como se ha reportado en los ensayos, casi siempre superior a la de los tratamientos anteriores.

Bibliografía

Haslauer T, Greil R, Zaborsky N, Geisberger R. CAR-T cell therapy in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 20;22(16):8996.

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018;379:64-73.

Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):85-96.

Preguntas de evaluación

1. Con respecto a la terapia CAR, señale la afirmación correcta:

- a) En la actualidad se utilizan linfocitos T.
- b) En el futuro se podrán utilizar linfocitos citolíticos naturales (NK).
- c) Se podrán utilizar macrófagos.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuesta correcta: *d*.

Aunque hoy en día la terapia CAR que se utiliza de manera comercial se basa en el uso de linfocitos T, existe investigación con otras células del sistema inmunitario, como las mencionadas en las otras opciones de respuesta.

2. ¿Cuál de los siguientes no es un paso obligatorio en la terapia CAR-T?

- a) Aféresis de células mononucleadas.
- b) Linfodepleción.
- c) Terapia puente.
- d) Evaluación exhaustiva del paciente.

Respuesta correcta: *c*.

La terapia puente mientras se produce la modificación del linfocito T no es obligatoria. Se utiliza cuando la enfermedad está activa con el objetivo de mantenerla bajo control para poder llegar en una situación óptima a la linfodepleción.

3. ¿Cuáles de las siguientes enfermedades hematológicas tienen aprobada la administración de terapia CAR-T, al menos por la Agencia Europea de Medicamentos?

- a) Leucemia aguda linfoblástica B del niño y el adulto.
- b) Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes.
- c) Mieloma múltiple.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuesta correcta: *d*.

En el momento actual todas las enfermedades mencionadas tienen aprobación por las autoridades sanitarias y se espera poder tener resultados positivos en otras enfermedades no hematológicas en el futuro.

Patrocinado por:

