

MEDICINA DE PRECISIÓ: DE LA POBLACIÓ AL INDIVIDUO

Silvia Fernández García,¹ Mercè Obach Cortadellas,² Pau Riera Armengol³

¹ Médica especialista en farmacología clínica y medicina familiar y comunitaria. Programa de armonización farmacoterapéutica. Gerencia del Medicamento. Servei Català de la Salut.

² Farmacéutica y doctora en biomedicina. Programa de armonización farmacoterapéutica. Gerencia del Medicamento. Servei Català de la Salut.

³ Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Doctor en biomedicina. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Resumen

La medicina de precisión tiene como reto utilizar el medicamento adecuado, en la persona concreta y en el momento apropiado, lo que supone un cambio de enfoque en la medicina: de una visión poblacional a una visión individual.

La variabilidad interindividual de la respuesta a un fármaco puede implicar el fracaso terapéutico, hecho que supone una disminución en la calidad de vida de los pacientes y un alto impacto económico para el sistema sanitario. La respuesta a la terapia farmacológica viene determinada en buena parte por los factores genéticos, los cuales explican gran parte de la variabilidad interindividual.

La farmacogenómica, las terapias avanzadas o la nanomedicina son tres áreas que se engloban dentro de la medicina de precisión. La farmacogenómica permite la detección de biomarcadores que nos pueden predecir la respuesta o toxicidad de un determinado tratamiento. Esta área es muy utilizada en oncología dada la base genética de las neoplasias malignas. También se utiliza en otras patologías, como en determinados fármacos para la fibrosis quística, el uso de la codeína para la tos o en fármacos antidepresivos. Las terapias avanzadas son medicamentos que se basan en la terapia génica, la terapia de células somáticas, la terapia de ingeniería de tejidos y los medicamentos combinados de terapias avanzadas para el manejo de determinadas enfermedades. El desarrollo de estos medicamentos es muy complejo como consecuencia de la propia naturaleza de estas terapias. Actualmente en España hay tres comercializadas. Por último, la nanomedicina estudia y desarrolla nanomateriales para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de los trastornos a escala celular o molecular. Hoy en día disponemos de nanomateriales que se utilizan en la práctica clínica diaria, como los biosensores de glucosa, y también de nanofármacos ya comercializados en nuestro país.

Estas tres áreas han supuesto grandes avances que han permitido mejorar el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades de forma "individual", sobre todo en el ámbito de la oncología y de las enfermedades minoritarias.

Palabras clave: medicina de precisión, farmacogenómica, terapias avanzadas, nanomedicina.

Introducción

La medicina de precisión tiene como objetivo utilizar el fármaco correcto, en la persona correcta y en el momento correcto. Este desafío comporta una evolución de la medicina y de la atención sanitaria actual, dado que se cambia de una visión poblacional a una visión individual centrada en un determinado paciente¹.

Desde el inicio de la medicina, se conoce el hecho de la variabilidad interindividual a la respuesta a los fármacos, tanto en su efectividad como en su seguridad. Una de las principales causas de variabilidad interindividual son las variaciones genéticas que se traducen en un fenotipo concreto, que puede hacer que el individuo sea más susceptible a padecer una enfermedad en concreto, o que bien responda de una determinada manera a un tratamiento farmacológico. Gracias a los adelantos en el campo de las ómicas durante los últimos años, hemos adquirido más conocimientos y más técnicas que nos han permitido mejorar el proceso diagnóstico y dirigir el tratamiento farmacológico hacia una diana terapéutica de forma más específica. Esta mejora en el diagnóstico y tratamiento, que a menudo se denomina medicina personalizada, tiene como objetivo reducir el fracaso terapéutico^{2,3}. Hay que tener en cuenta que la medicina personalizada no tiene una definición universal y no es un sinónimo de medicina de precisión; en este sentido, los profesionales sanitarios argumentan que siempre han tratado a sus pacientes a un nivel personalizado⁴.

La farmacogenómica, las terapias avanzadas o la nanomedicina son tres disciplinas que se engloban dentro de la medicina de precisión. La farmacogenómica estudia la influencia de las variaciones en el ADN y el ARN en la respuesta farmacológica⁵. Las terapias avanzadas son medicamentos dirigidos específicamente a mejorar la expresión de un gen determinado (terapia génica), o bien a diagnosticar, prevenir o tratar una patología mediante células (terapia celular) o a la reparación de tejidos (ingeniería tisular)⁶. Por último, la nanomedicina estudia y desarrolla nanomateriales para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de la dolencia a escala celular o molecular⁷. Todas estas áreas se centran sobre todo en el ámbito de la oncología y de las enfermedades minoritarias, aunque también se utilizan en otros campos, como por ejemplo, las enfermedades neurológicas, endocrinas o cardiovasculares.

A continuación, se describen estas disciplinas y, además, se presentan algunos ejemplos de uso de medicina de precisión en la práctica clínica habitual.

Farmacogenómica en oncología

Según la definición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la farmacogenómica estudia la influencia de las variaciones en el ADN y el ARN en la respuesta farmacológica, con el objetivo de identificar biomarcadores de respuesta y/o toxicidad que permitan contribuir a la individualización de la terapia y a un uso más coste-efectivo de los medicamentos⁵.

El cáncer es una enfermedad de base genética, puesto que el proceso de oncogénesis se produce por la aparición de mutaciones en genes claves (protooncogenes y genes supresores tumorales) implicados en el control de la división celular. Teniendo en cuenta esta premisa, es lógico que sea en la terapia

del cáncer donde la farmacogenómica tenga un papel más destacado y esté altamente implementada en la actualidad^{8,9,10}.

Para seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente oncológico, la farmacogenómica plantea el estudio tanto de las mutaciones somáticas en el propio tumor como de los polimorfismos/mutaciones en la línea germinal. Algunas de las mutaciones tumorales se utilizan en la práctica clínica diaria a causa de su correlación con la respuesta antitumoral a diferentes tratamientos. Es el caso de las mutaciones activadoras de los oncogenes *RASO* (*KRAS* o *NRAS*) para la selección del tratamiento con anticuerpos anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico¹¹. Si el tumor presenta mutaciones en estos genes, el tratamiento con anti-EGFR no sería efectivo. De forma complementaria, polimorfismos en genes que codifican proteínas diana o enzimas involucradas en la farmacocinética pueden alterar la expresión de la proteína codificada y/o su funcionalidad. Por ejemplo, el polimorfismo rs8175347 del gen *UGT1A1* (alelo *UGT1A1*28*), que disminuye la transcripción de este gen, es un marcador validado de toxicidad en el irinotecán^{12,13}. La tabla 1 muestra diversos biomarcadores validados para fármacos ampliamente utilizados en el manejo del paciente oncológico, todos ellos de determinación obligatoria previamente a la administración del fármaco correspondiente.

Ejemplo práctico de implementación de la farmacogenómica en la práctica clínica diaria: el caso del cáncer colorrectal

Ejemplo práctico de implementación de la farmacogenómica en la práctica clínica diaria: el caso del cáncer colorrectal

Para comprobar qué relevancia tiene la farmacogenómica en oncología veremos un ejemplo práctico, en concreto el de un paciente diagnosticado de un cáncer colorrectal metastásico irreseccable. En primera línea de tratamiento, este paciente ha de ser tratado con un esquema quimioterápico (QT) que contenga fluoropirimidinas (5-fluorouracil o capecitabina) en combinación con oxaliplatino (esquema FOLFOX) o irinotecán (esquema FOLFIRI). La QT se puede administrar conjuntamente con un agente biológico, ya sea un fármaco antiangiogénico (bevacizumab) o un anticuerpo anti-EGFR (cetuximab o panitumumab).

La farmacogenómica tiene un papel clave para seleccionar las dosis más adecuadas para un determinado esquema terapéutico. Tal como se muestra en la tabla 2, si en el tumor se identifican mutaciones en *RASO*, no es posible utilizar los anticuerpos anti-EGFR, ya que el paciente no respondería al tratamiento¹¹. Además, si el paciente presenta el alelo *UGT1A1*28* en homocigosis, habría que considerar una reducción en la dosis de irinotecán para disminuir el riesgo de aparición de toxicidad grave¹⁴. En cuanto a la dosis de fluoropirimidinas, si el paciente es portador en heterocigosis de mutaciones en el gen *DPYD* se tendría que considerar una reducción del 25-50% en la dosis de fluoropirimidina, mientras que si es portador en homocigosis habría que considerar un tratamiento alternativo¹⁵. Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado una alerta recomendando la genotipificación de la *DPYD* antes de prescribir una fluoropirimidina y ajustar la dosis en función de su resultado¹⁶.

Tabla 1. Biomarcadores de interés para diferentes fármacos utilizados en oncología.

Fármacos	Indicación	Biomarcadores
Erlotinib, gefitinib, afatinib		Mutación L858R (gen <i>EGFR</i>) Deleción del exón 19 (gen <i>EGFR</i>)
Osimertinib	Cáncer de pulmón no microcítico	Mutación T790M (gen <i>EGFR</i>)
Crizotinib, ceritinib, alectinib		Presencia de reordenamientos en <i>ALK</i> (también <i>ROS1</i> para crizotinib)
Pembrolizumab		Expresión de PD-L1
Cetuximab, panitumumab	Cáncer colorrectal	Mutaciones en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 (gens <i>KRAS</i> y <i>NRAS</i>)
Anastrozol, letrozol, exemestano		Expresión de receptores hormonales (RH)
Trastuzumab, pertuzumab	Cáncer de mama	Expresión de HER2 (ERBB2)
Palbociclib, ribociclib, abemaciclib, everolimús, fulvestrant		Expresión de RH, no expresión de HER2
Dabrafenib, vemurafenib, encorafenib, binimetinib, trametinib, cobimetinib	Melanoma	Mutaciones V600 (gen <i>BRAF</i>)
Olaparib, niraparib, rucaparib	Cáncer de ovario	Mutaciones en el gen <i>BRCA</i>

Tabla 2. Biomarcadores de interés para el manejo del cáncer colorrectal metastásico.

Fármacos	Gen	Biomarcadores predictivos	Efecto
Fluoropirimidinas (5-fluorouracil y capecitabina)	<i>DPYD</i>	c.1905+1G>A (rs3918290, <i>DPYD</i> *2A, IVS14+1G>A)	Toxicidad grave
		c.2846A>T (rs67376798, D949V)	
		c.1679T>G (rs55886062, <i>DPYD</i> *13, I560S)	
		c.1236G>A (rs56038477, E412E, en el haplotipo B3)	
Irinotecán	<i>UGT1A1</i>	<i>UGT1A1</i> *28 (rs8175347)	Toxicidad grave
Anticuerpos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab)	<i>KRAS</i> <i>NRAS</i>	Mutaciones <i>missense</i> en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146	Falta de respuesta

Farmacogenómica en otras patologías

La farmacogenómica también tiene un papel destacado para varios medicamentos utilizados en otras patologías, a pesar de que su implementación es considerablemente inferior. La tabla 3 contiene algunos de los biomarcadores descritos hasta ahora. Algunos son de determinación obligatoria según la ficha técnica, como por ejemplo el estudio mutacional del gen *CFTR* para la prescripción de ivacaftor o lumacaftor, indicados para el tratamiento de la fibrosis quística. Otros no son obligatorios según la ficha técnica, pero pueden comportar consecuencias graves, como por ejemplo el uso de codeína en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6, que suscitó la publicación de una alerta de la AEMPS¹⁷. Esto se debe al hecho de que la codeína se metaboliza en morfina a través del CYP2D6. En

el supuesto de que el paciente sea metabolizador ultrarrápido del CYP2D6, se incrementa sustancialmente la probabilidad de intoxicación por morfina, que puede ser grave e incluso, letal, particularmente en pacientes pediátricos. Por este motivo, se recomienda evitar el uso de codeína en pacientes menores de 12 años. La actividad enzimática del CYP2D6 también es relevante en el metabolismo de varios fármacos antidepresivos (tanto inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como antidepresivos tricíclicos) y neurolépticos. Otras enzimas, como por ejemplo la CYP2C19 y la CYP1A2, también son relevantes en el metabolismo de estos fármacos. De esta manera, la actividad del CYP2D6 tiene relevancia en el metabolismo de risperidona, aripiprazole, haloperidol, paroxetina, fluoxetina, etc., la del CYP2C19 afecta el metabolismo de citalopram, sertralina, etc., y la del CYP1A2 es destacable para el metabolismo de clozapina y olanzapina, entre otros.

Tabla 3. Biomarcadores de interés para diferentes fármacos no oncológicos.

Fármacos	Indicación	Biomarcadores
Clopidogrel	Síndrome coronario agudo	Actividad de la enzima CYP2C19
Azatioprina	Artritis reumatoide	Actividad de la enzima TPMT
	Enfermedad inflamatoria intestinal	
Ivacaftor, lumacaftor	Fibrosis quística	Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Depresión mayor	Actividad de las enzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6
Neurolépticos	Esquizofrenia, trastornos bipolares	Actividad de las enzimas CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6
Carbamazepina	Crisis epilépticas	HLA-B*1502
Acenocumarol, warfarina	Profilaxis/tratamiento de tromboembolismos	Variantes a los genes <i>CYP2C19</i> , <i>VKORC1</i> , <i>CYP4F2</i>
Abacavir	Tratamiento antirretroviral	HLA-B*5701
Codeína	Tos - analgesia	Actividad de la enzima CYP2D6
Simvastatina	Hipercolesterolemia	rs4149056 (<i>SLCO1B1</i>)

Tabla 4. Terapias avanzadas autorizadas por la Comisión europea.

Medicamento	Fecha de autorización	Tipo de terapia	Indicación	Estado actual
ChondroCelect®	2009	Ingeniería de tejidos	Reparación de lesiones de cartílago	Retirada de la autorización
Glybera®	2012	Terapia génica	Déficit de proteína lipasa hereditaria	Retirada de la autorización
MACI®	2013	Ingeniería de tejidos	Reparación de lesiones de cartílago	Retirada de la autorización
Provenge®	2013	Terapia celular	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración	Retirada de la autorización
Holoclar®	2015	Ingeniería de tejidos	Quemaduras oculares por agentes químicos o físicos	Decisión de no financiación
Imlygic®	2015	Terapia génica	Melanoma irsecable metastásico	Decisión de no financiación
Strimvelis®	2015	Terapia génica	ADA-SCID*	No disponible actualmente
Zalmoxis®	2015	Terapia celular	Tratamiento adjuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas	Decisión de no financiación
Spherox®	2017	Ingeniería de tejidos	Reparación de lesiones de cartílago	No disponible actualmente
Alofisel®	2018	terapia celular	Fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn	Comercializado en España
Kymriah®	2018	Terapia génica	Leucemia linfoblástica aguda de células B. Linfoma B difuso de células grandes	Comercializado en España
Yescarta®	2018	Terapia génica	Linfoma B difuso de células grandes. Linfoma B primario mediastínico de células grandes	Comercializado en España
Luxturna®	2018	Terapia génica	Distrofia retinal	No disponible actualmente
Zynteglo®	2019	Terapia génica	Talasemia beta dependiente de transfusión	No disponible actualmente
Zolgensma®	2020	Terapia génica	Atrofia muscular espinal	No disponible actualmente

*Inmunodeficiencia combinada grave debida al déficit de adenosina desaminasa.

Terapias avanzadas

Las terapias avanzadas son una categoría de productos biológicos que en la mayoría de los casos requieren un desarrollo clínico extenso y complejo. A pesar de que se trata de terapias innovadoras, desde hace décadas se prevé la posibilidad de transferir material genético para curar enfermedades causadas por la mutación de un gen concreto. El retraso entre este concepto teórico, que surgió a mediados del siglo XX, hasta la autorización de la primera terapia avanzada en 2009, pone de manifiesto los múltiples retos que se han tenido que sortear a lo largo del tiempo: retos científicos y técnicos, por la propia naturaleza de las terapias avanzadas, así como retos desde el punto de vista regulador.

En paralelo a la realización de los primeros ensayos clínicos se desarrolló el Reglamento Europeo 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada, por el cual se modifica la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) 726/2004⁶. Es en este marco legal donde se definen las siguientes cuatro categorías: la terapia génica, la terapia de células somáticas, la terapia de ingeniería de tejidos y los medicamentos combinados de terapias avanzadas.

Terapia génica

Para que un medicamento se considere una terapia génica ha de presentar las siguientes características:

- Estar constituido o incluir un ácido nucleico recombinante que se administre a un paciente con el objetivo de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica.
- El efecto del medicamento depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante o del producto que se derive (la proteína o enzima que se traduce) y este puede ser terapéutico, profiláctico o diagnóstico.

En la mayoría de los casos, el vehículo que se utiliza para la administración de la terapia génica es un vector viral. Este vector utiliza la capacidad infectiva de los virus para transducir el gen terapéutico a su lugar de acción. Esta transducción se puede realizar con una infusión directa al paciente (*in vivo*), o bien fuera del organismo humano (*ex vivo*) para después infundirlo.

En Europa, se han autorizado 8 terapias génicas, de las cuales dos están disponibles en España: el tisagenlecleucel (Kymriah[®]) y el axicabtagén ciloleucel (Yescarta[®]), ambos llamados medicamentos CAR-T^{18,19}. El Kymriah[®] y el Yescarta[®] son dos terapias que contienen linfocitos T del mismo paciente manipulados previamente *ex vivo* para que expresen, en su membrana, un receptor quimérico o CAR. Este receptor permite identificar el antígeno linfocitario CD19 de aquellas células que lo expresan y así ejercer su efecto antineoplásico. Las dos terapias CAR-T han sido autorizadas en Europa para el tratamiento de enfermedades oncohematológicas como algunos linfomas y la leucemia linfoblástica aguda.

Terapia celular somática

Para que un medicamento se considere una terapia de células somáticas ha de presentar las siguientes características:

- Contener o estar constituido por células o tejidos que se han manipulado sustancialmente de tal manera que se han alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales originales para su uso clínico previsto.
- Contener o estar constituido por células o tejidos cuya función sea diferente en el donante que en el receptor.
- Tener el objetivo de tratar, prevenir o diagnosticar una dolencia mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

De las tres terapias celulares autorizadas en Europa, solo darvadstrocel (Alofisel[®]) está disponible en nuestro entorno para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn²⁰. El darvadstrocel es un medicamento que consiste en células madre alogénicas expandidas de origen mesenquimático obtenidas a partir del tejido adiposo de donantes sanos. Estas células tienen una función diferente entre el donante y el receptor, y su actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria se utiliza para curar los tejidos circundantes de la fístula.

Terapia de ingeniería de tejidos

Se describe como terapia de ingeniería de tejidos aquellos productos que presenten las siguientes características:

- Contener o estar formados por células o tejidos convenientemente manipulados por ingeniería.
- Para regenerar, reemplazar o restaurar un tejido humano.

Es importante destacar la diferencia en el objetivo del tratamiento entre la terapia de ingeniería de tejidos respecto a la terapia de células somáticas. Un producto de ingeniería de tejidos puede contener células o tejidos de origen humano o animal o ambos, y pueden ser tanto viables como no viables.

Además, estas células o estos tejidos se han de haber manipulado de manera sustancial para obtener características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales diferentes a las originales para ejercer el objetivo establecido. Estas funciones pueden ser diferentes entre el donante y el receptor.

A pesar de que se han autorizado 4 productos de ingeniería de tejidos en Europa, ninguno de ellos se encuentra actualmente disponible en nuestro entorno.

Medicamento combinado de terapia avanzada

Es aquel medicamento que se describe de la siguiente manera:

- Ha de incorporar uno o más dispositivos médicos como parte integral del producto.
- Ha de contener células o tejidos viables.
- Puede contener células o tejidos no viables que ejerzan una función en el organismo humano que se considere fundamental.

Actualmente, no se dispone de ningún medicamento combinado disponible en nuestro entorno.

La clasificación de una terapia avanzada puede ser un proceso complicado y se aconseja realizar asesoramiento en la Agencia Europea del Medicamento a través de su Comité de Terapias Avanzadas o CAT²¹. La correcta clasificación del producto determina de manera relevante el desarrollo clínico de la terapia avanzada para lograr una autorización final.

Los datos actuales indican que hay más de 2.000 ensayos clínicos iniciados para el desarrollo de terapias avanzadas y se estima que en los próximos cinco años se lanzarán al mercado, aproximadamente, 20 productos de terapia génica o celular^{22,23}. El ritmo de incorporación de estas terapias en los próximos años requerirá de la anticipación, preparación y planificación de los sistemas de salud para asumir los cambios asistenciales, organizativos y de gestión que permitan la incorporación de aquella innovación disruptiva de manera segura, eficiente, equitativa y sostenible. A pesar de esto, uno de los mayores retos a los que se enfrentan los sistemas de salud es al tipo de evidencia científica generada y el elevado coste de estos tratamientos que crean una gran incertidumbre en la toma de decisiones. La gestión de esta incertidumbre requiere la adaptación de la evaluación del valor aportado por las terapias avanzadas a sus peculiaridades y a la implementación de modelos de pago y financiación adaptados a estas circunstancias. Por otra parte, es de gran importancia la realización del seguimiento de resultados en salud a través de registros de pacientes y tratamientos. La integración de los resultados en salud a los procesos de evaluación y decisión es crucial para la adaptación del acceso a los medicamentos en caso necesario. En este sentido, desde el Ministerio de Sanidad se ha creado un registro de pacientes y tratamientos denominado VALTERMED para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de tratamientos de alta complejidad²⁴. El objetivo principal es disponer de información óptima para una adecuada toma de decisiones. Igualmente, en el Servei Català de la Salut se dispone del Registro de pacientes y tratamientos (RPT), desde el año 2012, a partir del cual se realizan informes de utilización y seguimiento de resultados en salud que se pueden consultar [aquí](#).

Nanomedicina

La nanotecnología incluye aquellas áreas científicas y técnicas que utilizan el material a una escala de una millonésima parte de un milímetro (10⁻⁹ metros)⁷. Es decir, permite manipular y trabajar el material a escala de átomos y moléculas, lo que le proporciona diferentes propiedades físicas y químicas de los materiales que se trabajan a gran escala. Existen diferentes clasificaciones de los nanomateriales: según el número de dimensiones, su tamaño, su naturaleza orgánica o inorgánica y el momento en que han surgido durante su desarrollo, entre otros.

Una de las áreas de la nanotecnología es la nanomedicina, que consiste en la aplicación de la nanotecnología al ámbito de la salud. Aprovecha las mejoras físicas, químicas y biológicas de los materiales a nanoescala. La nanomedicina tiene un potencial impacto en la prevención, el diagnóstico precoz y fiable y el tratamiento de las enfermedades²⁵.

Los avances en nanomedicina se han aplicado en diferentes ámbitos de la salud⁷:

- Biofarmacia, con la liberación de principios activos o la terapia génica, entre otros.
- Materiales implantables, para la reparación y el reemplazo tisular y materiales de implante estructural.
- Dispositivos implantables, como pueden ser los dispositivos para la evaluación y tratamiento o los dispositivos sensoriales, como, por ejemplo, los implantes cocleares.
- Instrumental de quirófano.
- Diagnóstico mediante pruebas genéticas o de imagen.

La nanomedicina se puede agrupar en tres grandes áreas de trabajo: el diagnóstico, la liberación controlada de fármacos y la medicina regenerativa²⁶.

Diagnóstico

Consiste en el desarrollo de sistemas de análisis y de imágenes para la detección temprana de las enfermedades, lo cual permitiría la posibilidad de tratamiento de la enfermedad en etapas iniciales.

En esta categoría encontramos dispositivos de diagnóstico *in vitro*, como las micromatrices o los microarrays de ADN, que es un apoyo donde se fijan una serie de oligonucleótidos o fragmentos de ADN para hacer análisis simultáneos de miles de genes, y los biosensores de glucosa Accu-Chek® Activo System, por ejemplo²⁶. También encontramos agentes de contraste para la realización de pruebas de imagen como la Optison®. Este último producto consiste en microesferas que contienen perflutren, un gas que produce un efecto de contraste por la generación de ecos aumentados que se utiliza en las ecografías^{27,28}.

Liberación controlada de fármacos

Es el uso de nanopartículas como transportadoras de fármacos que permiten la liberación y actuación del principio activo transportado en un lugar concreto del organismo en la cantidad apropiada. Esto permite minimizar los efectos adversos, acelerar la absorción y poder incrementar la selección de la zona de actuación del fármaco en órganos o células específicas²⁹.

Los nanomedicamentos se someten al mismo procedimiento de evaluación y autorización, como el resto de los productos farmacéuticos de la Unión Europea. En la tabla 5 se describen ejemplos de nanomedicinas comercializadas^{28,30}.

Medicina regenerativa

Se focaliza en la reparación o sustitución de tejidos u órganos dañados, y se basa en los métodos que provienen de la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería de tejidos, anteriormente descritos.

Tabla 5. Ejemplos de nanofármacos comercializados^{23,25}.

Medicamento	Indicación	Sustancia activa y plataforma/tecnología
Abraxane®	Cáncer de mama Adenocarcinoma de páncreas Cáncer de pulmón no microcítico	Suspensión coloidal sin disolvente de paclitaxel ligado a albúmina en forma de nanopartícula esférica
Caelyx®	Cáncer de mama metastásico Cáncer de ovario avanzado Sarcoma de Kaposi Mieloma múltiple	Doxorrubicina liposómica pegilada
Myocet®	Cáncer de mama metastásico	Doxorrubicina encapsulada en liposomas
MEPACT®	Osteosarcoma	Mifamurtida encapsulada en liposomas
AmBisome®	Micosis sistémicas graves Micosis en pacientes con neutropenia grave Leishmaniosis visceral	Anfotericina B encapsulada en liposomas
CosmoFer®	Anemia	Nanopartículas de hierro recubiertas de dextrano para la administración parenteral
Rapamune®	Profilaxis para el rechazo de órganos en pacientes trasplantados renales	Partículas de sirolimús en una nanodispersión coloidal nanocristalina estabilizada para reducir el tamaño de la partícula
Onpattro®	Amiloidosis hereditaria por transtiretina	Patisirán formulado en forma de nanopartículas lipídicas
Visudyne®	Degeneración macular asociada a la edad exudativa con neovascularización coroidea subfoveal predominantemente clásica Neovascularización coroidea subfoveal secundaria a miopía patológica	Verteporfina liposómica

Puntos clave

La variabilidad interindividual de la respuesta a un fármaco puede implicar el fracaso terapéutico, con consecuencias tanto para el paciente como para el sistema sanitario. La respuesta a la terapia farmacológica viene determinada en buena medida por los factores genéticos, los cuales explican gran parte de esta variabilidad.

La farmacogenómica estudia la influencia de las variaciones en el ADN y el ARN en la respuesta farmacológica, con el objetivo de identificar biomarcadores de respuesta y/o toxicidad que permitan contribuir a la individualización de la terapia y a un uso más coste-efectivo de los medicamentos. Dado que el cáncer se considera una enfermedad de base genética, la farmacogenómica tiene un papel importante y está altamente implementada en este ámbito.

Las terapias avanzadas son medicamentos dirigidos específicamente a mejorar la expresión de un gen determinado (terapia génica), o bien a diagnosticar, prevenir o tratar una patología mediante células (terapia celular) o con la reparación de tejidos (ingeniería tisular). El desarrollo clínico y la autorización de las terapias avanzadas son procedimientos complejos, razón por la cual se aconseja el asesoramiento al Comité de Terapias Avanzadas de la EMA.

La nanomedicina es el uso de la nanotecnología en el ámbito de la salud. Aprovecha las mejoras físicas, químicas y biológicas de los materiales a nanoescala para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. La nanomedicina la podemos utilizar para el diagnóstico en los sistemas de análisis o de imagen, en la liberación de fármacos y en la medicina regenerativa.

El ritmo de incorporación de estas terapias en los próximos años requiere la anticipación, preparación y planificación de los sistemas de salud para asumir los cambios asistenciales, organizativos y de gestión que permitan su incorporación de manera segura, eficiente, equitativa y sostenible.

Bibliografía

1. Kohler S. Precision medicine - moving away from one-size-fits-all. *Acad Sci South Africa*. 2018;14(3):12-5.
2. Relling M V, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015 Oct;526(7573):343-50.
3. Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL, Mason NT, Eng C, Hicks JK. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(2):91-9.
4. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp M V. What is precision medicine? *Eur Respir J*. 2017;50(4):1-12.
5. ICH. ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. ICH Top E15 Defn genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data sample coding Categ [Internet]. 2007. Fecha de consulta octubre 2017. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
6. European Union. Regulation EC No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. [Internet]. 2007. Fecha de consulta octubre 2020. Disponible en: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>
7. Morales C. Nanotecnología en Medicina. Vol. 4, UBO Healt Journal. 2017. 44-46 p.
8. Rodríguez-Vicente AE, Lumbreras E, Hernández JM, Martín M, Calles A, Otín CL, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics as tools in cancer therapy. *Drug Metab Pers Ther*. 2016 Jan;31(1).
9. Hertz DL, Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs. *Annu Rev Med*. 2015 Jan;66(1):65-81.
10. Carr DF, Turner RM, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of anticancer drugs: Personalising the choice and dose to manage drug response. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;362(March):1-19.
11. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009 Apr;27(12):2091-6.
12. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004 Aug;91(4):678-82.
13. Rouits E, Boisdrón-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug;10(15):5151-9.
14. Marcuello E, Páez D, Paré L, Salazar J, Sebío A, del Rio E, et al. A genotype-directed phase I-IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 Jun;105(1):53-7.
15. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Dec;28(12):2915-22.
16. Nota de seguridad de la AEMPS (Referencia: MUH (FV) 8/2020). Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosa en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Fecha de consulta octubre 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x27361.
17. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC. Codeína: Nuevas restricciones de uso como antitusígeno en Pediatría. Fecha de consulta octubre 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_03-codeina/
18. EMA - European Medicines Agency. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Kymriah. 2019;1-27.
19. EMA - European Medicines Agency. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Yescarta. 2019;1-27.
20. EMA - European Medicines Agency. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Alofisel. 2018.
21. Therapies A. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products Table of contents. *Therapy*. 2012;44(April):1-19.
22. Massachusetts Institute of Technology. MIT NEWDIGS Research Brief. Projections from the existing pipeline of cell and gene therapies: Launches and patient numbers. 2018.
23. Alliance for Regenerative Medicine. Clinical Trials in Europe: Recent Trends in Atmp Development. 2019;(October);13. Fecha de consulta octubre 2020. Disponible en: www.alliancerm.org
24. Ministerio de Sanidad C y BS. Preguntas y respuestas frecuentes sobre el sistema de información para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el Sistema Nacional de Salud (VALTERMED). 2019;1-9.
25. Boisseau P, Loubaton B. Nanomedicine, nanotechnology in medicine. *Comptes Rendus Phys [Internet]*. 2011;12(7):620-36.
26. González JM, López M, Ruiz G. Informe de vigilancia tecnológica en nanomedicina. *Circ Innovación en Biotecnol*. 2007;123.
27. European Medicines Agency (EMA). Optison. Ficha técnica o resumen de las características del producto. *Agencia Eur Medicam*. 2008;1-33.
28. Anselmo AC, Mitragoti S. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med*. 2019;4(3):1-16.
29. EUON - European Union Observatory for nanomaterials [Internet]. Fecha de consulta octubre 2020. Disponible en: <https://euon.echa.europa.eu/es/how-are-nanomaterials-used>
30. EUON - European Union Observatory for nanomaterials [Internet]. Fecha de consulta octubre 2020. Disponible en: <https://euon.echa.europa.eu/es/nanomaterials-on-the-eu-market>

Fecha de redacción: **Octubre 2020**

En el próximo número: **Profilaxis de la malaria en viajeros**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dirección: Marta Chandre

Subdirección: Pilar López

Coordinación editorial: Laura Diego i Laia Robert

Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica: Núria Escoda Geli

Comité científico: Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Andrea Molina, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

Secretaria Técnica: Ester Saperas

Soporte técnico: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butllet-i-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

