

LA BURBUJA DE LA MEDICINA PERSONALIZADA. Por Galo Sánchez

Misión del Grupo Evalmed-GRADE

LA MISIÓN (telos) DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS

Nosotros la hemos formulado así:

La misión de toda intervención sanitaria es disminuir en una magnitud relevante los riesgos[1, 2] basales graves y moderados de un individuo[3], sin que, como consecuencia de esa intervención, se le añada un daño tal que iguale o supere el de su situación inicial. El resultado del balance entre los Beneficios (riesgos evitados) y los Riesgos añadidos además debe justificar los Inconvenientes y los Costes (BRIC), en el marco de los valores y preferencias del individuo autónomo. El interés primario de toda intervención sanitaria es “el bien último del individuo sano o enfermo” al que va dirigida.

Los clínicos, además de tener como misión la general de todas las intervenciones sanitarias, también deben acompañar al enfermo grave o moderado, especialmente cuando la mejor intervención tiene un beneficio cero o no compensa los riesgos añadidos.

MISIÓN DE LAS INTERVENCIONES DE EVALUACIÓN, INFORMACIÓN Y FORMACIÓN DEL GRUPO evalmed-GRADE.

En tanto que nuestras evaluaciones, informaciones y formación son intervenciones sanitarias, nuestra misión específica es que los profesionales sanitarios trasladen los resultados en salud procedentes de la mejor evidencia disponible a su práctica para cumplir con la misión.

Los medios que utilizamos para esta misión son:

- poner en práctica la metodología GRADE para buscar, calcular, reunir y proporcionar los resultados en salud procedentes de la investigación científica en un formato de Beneficios y Riesgos añadidos que justifiquen los Inconvenientes y los Costes (BRIC).
- enseñar a los profesionales a calcular por sí mismos en unos pocos segundos la relevancia clínica o poblacional de los resultados que leen en las publicaciones científicas cuando éstas no se los ofrecen, y mejorar con ello su autonomía (libertad y responsabilidad) autoeficacia (competencia) y autoconfianza.

[Galo Sánchez](#) coordinador del magnífico [proyecto de revisiones independientes EVALMED](#) (arriba su Misión) nos manda esta mini-revisión sobre medicina personalizada que le pidió algún “capitoste” de su comunidad

NOTAS PARA ARGUMENTAR EVIDENCIAS ACTUALES SOBRE LA MEDICINA PERSONALIZADA

26-ene-2017

RESUMEN: A día de hoy no se ha logrado un avance real en este campo, sino modestísimos logros que se magnifican mediante la propaganda para generar una “ilusión de la verdad” y se reciben con el irreflexivo agrado y fervor que sustenta la “ilusión terapéutica” y la “ilusión del control”.

Estimada/o....., con la intención de colaborar en la preparación de tu exposición sobre medicina personalizada dentro de tres días, y en vista de la falta de tiempo, me he permitido hacer unas búsquedas para poner en orden ciertos conocimientos e ideas respecto a la medicina personalizada.

Actualmente se está hablando de una manera interesada de la medicina personalizada en los términos de que *“está transformando la práctica de la medicina pues permitirá a los agentes sanitarios: Cambiar de la medicina reactiva a la preventiva. Predecir la susceptibilidad a las enfermedades, mejorar la detección y anticiparse a la progresión de la enfermedad. Personalizar las estrategias de prevención de enfermedades. Prescribir medicamentos más eficaces y evitar la prescripción de fármacos con efectos secundarios previsibles. Reducir el tiempo, el coste, y la tasa de fracaso de los ensayos clínicos farmacéuticos. Eliminar las ineficiencias de ensayo y error que inflan los costes de la atención sanitaria y socavan la atención al paciente.....”*.

De este modo se está abonando el terreno para iniciar una era de explotación del código genético con el fin de promocionar la medicina personalizada. Se pretende así seguir abriendo más líneas de investigación con las que, mediante la expresión genética, conocer qué fármacos de los que actualmente existen y los futuros, son útiles al paciente, ya que, según esta corriente, la variedad genética individual es la que determina si este será o no útil a un individuo concreto. Pero esta premisa adolece de una debilidad, y es que los mejores fármacos actuales tienen altas cotas de ineffectividad.

Esto abre unas perspectivas de negocio pues, por ejemplo, tenemos un fármaco clásico como warfarina: intentarán explotar estudios que pretenderán predecir, mediante un test genético comercial, las personas a las que no será eficaz clínicamente.

Sin embargo, como más abajo resumimos, las promesas no se están cumpliendo como se esperaba, y aún en 2016 los resultados no han pasado de ser modestos (o insignificantes) pero que se inflan y seguirán inflando por “la ilusión terapéutica”, en cuyo origen está la angustia por la muerte, explotada por empresas comerciales e instituciones públicas, que prometen evitar las causas de muerte, ocultando la verdad suprema de que la muerte no se puede evitar [\[1\]](#).

Como consecuencia, las sobrias expectativas premodernas van sustituyéndose por otras: a) la salud, es decir la reducción de todos los riesgos, es un fin; b) el sufrimiento es inaceptable; y c) son inagotables los recursos para conseguir más salud y menos sufrimiento.

Realmente esto es una visión reduccionista de la realidad.

El enfrentar una molécula a un test de sensibilidad genética es imaginar que esta molécula cuando entra en el organismo humano no interacciona con nada excepto con su receptor en un lugar remoto de la membrana celular de un órgano en concreto, y que en todo ese recorrido se mantiene inmutable. Esto no es más que una reducción del modelo explicativo de una ruta molecular aislado en un laboratorio de farmacología, que no contempla las infinitas rutas metabólicas restantes que se dan en los organismos vivos.

Conjunto de guías ESMO para los pacientes
ESMO Medicina personalizada

“¿Qué es la
medicina
personalizada?”

“Le ayudaremos
a entenderla”



ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

En este sentido la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha salido a los medios para desmitificar las expectativas que se están creando con la medicina personalizada y ha elaborado un documento del que te mando el enlace por si le quieres echar un ojo.

<https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/file/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf>

Galo y yo hemos mantenido una larga conversación en la que

me aclaró algunas lagunas, y ha ido mandando una serie de estudios publicados y revisados por él, que ofrecen un panorama más conforme a una realidad entre muy modesta e insignificante clínicamente que las promesas propagadas, y las expectativas e ilusiones generadas.

THE LANCET
Oncology

Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia About the Journal

All Content Search Advanced Search

< Previous Article Volume 17, No. 2, e81–e86, February 2016

Personal View

Precision oncology: origins, optimism, and potential

Vinay Prasad, MPH, Prof Tito Fojo, PhD, Prof Michael Brada, DSc

Published: February 2016

[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00620-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00620-8/fulltext)

20160228-RevNar, Oncología personalizada, origen, optimismo y potencialidad. Prasad

Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):e81-6.

Imatinib, la primera y posiblemente la mejor terapia dirigida, se convirtió en el punto de partida para el desarrollo de fármacos dirigidos a dianas moleculares, considerada crucial para los tumores. A medida que el desarrollo se desplegaba, se producía una revolución en la velocidad y el coste de la secuenciación genética. El resultado -un arsenal de fármacos y una serie de dianas moleculares- sentó las bases para la oncología de precisión, una hipótesis de que el tratamiento del cáncer se podría mejorar notablemente si las terapias fueran guiados por las alteraciones genómicas de un tumor.

Tras extraer lecciones de las bases biológicas del cáncer y las investigaciones empíricas recientes, Prasad y col proporcionan una visión más moderada de la promesa de precisión en la oncología. En última instancia, lo importante no es la promesa, sino el umbral en el que los hechos pueden declararse como éxitos reales. Los autores revisan los informes de oncología de precisión, de diagnósticos de precisión y nuevos enfoques de radioterapia. Aunque la evidencia confirmatoria es escasa, estas intervenciones han sido ampliamente fomentadas y apoyadas. Los autores llegan a la conclusión de que la ruta actual probablemente no será exitosa o, como mínimo, tendrá que someterse a ajustes sustanciales antes de que pueda tener éxito.

Por el bien de los pacientes con cáncer, sería deseable que la oncología de precisión pudiera cumplir sus promesas. Sin embargo, hasta que no haya estudios que lo confirmen, en febrero de 2016 la oncología de precisión permanece en el estatus de no demostrada, y como tal es una hipótesis que necesita rigurosas pruebas.

[Eur Heart J. 2017 Mar 1;38\(9\):648-660. doi: 10.1093/eurheartj/ehw543.](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw543)

Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial.

[Bartunek J¹](#), [Terzic A²](#), [Davison BA³](#), [Filippatos GS⁴](#), [Radovanovic S⁵](#), [Beleslin B⁶](#), [Merkely B⁷](#), [Musialek P⁸](#), [Wojakowski W⁹](#), [Andreka P¹⁰](#), [Horvath IG¹¹](#), [Katz A¹²](#), [Dolatabadi D¹³](#), [El Nakadi B¹³](#), [Arandjelovic A¹⁴](#), [Edes I¹⁵](#), [Seferovic PM¹⁶](#), [Obradovic S¹⁷](#), [Vanderheyden M¹](#), [Jagic N¹⁸](#), [Petrov I¹⁹](#), [Atar S^{20,21}](#), [Halabi M²¹](#), [Gelev VL¹⁹](#), [Shochat MK²²](#), [Kasprzak JD²³](#), [Sanz-Ruiz R²⁴](#), [Heyndrickx GR¹](#), [Nyoelczas N²⁵](#), [Legrand V²⁶](#), [Guédès A²⁷](#), [Heyse A²⁸](#), [Moccetti T²⁹](#), [Fernandez-Aviles F²⁴](#), [Jimenez-Quevedo P³⁰](#), [Bayes-Genis A³¹](#), [Hernandez-Garcia JM³²](#), [Ribichini F³³](#), [Gruchala M³⁴](#), [Waldman SA³⁵](#), [Teerlink JR³⁶](#), [Gersh BJ²](#), [Povsic TJ³⁷](#), [Henry TD³⁸](#), [Metra M³⁹](#), [Hajjar RJ⁴⁰](#), [Tendera M⁹](#), [Behfar A²](#), [Alexandre B⁴¹](#), [Seron A⁴¹](#), [Stough WG⁴²](#), [Sherman W⁴¹](#), [Cotter G³](#), [Wijns W^{1,43}](#); CHART Program.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025189>

20161223 - ECA CHART - 1 39w, InsCard [CélMadrCardiopoy vs sham], =Filkenstein. Bartunet

Bartunek J, Terzic A, Davison BA, et al. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial. Eur Heart J. 2016 Dec 23. pii: ehw543.

OBJETIVOS: Las células cardiopoyéticas, producidas mediante condicionamiento cardiogénico de las células madre mesenquimales de los pacientes, han mostrado alguna eficacia preliminar. El estudio CHART-1 (Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy) tuvo como objetivo validar la eficacia y seguridad de la bio-terapia basada en la cardiopoyesis en una amplia cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca.

MÉTODOS: Este ensayo clínico multinacional, doble ciego (con control simulado) se llevó a cabo en 39 hospitales. Se seleccionaron 484 pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica sintomática en terapia previamente guiada por un protocolo, de los que 348 se sometieron a crecimiento de células madre mesenquimatosas por cultivo de médula ósea. Los 315 que alcanzaron >24 millones de células madre mesenquimatosas fueron aleatoriamente asignados al grupo de células cardiopoyéticas implantadas endomiocárdicamente mediante un catéter de retención mejorada (n= 157), o al grupo simulado, con el mismo procedimiento pero sin células cardiopoyéticas (n= 158). De los aleatorizados, los procedimientos se llevaron a cabo en 120 pacientes con células cardiopoyéticas y 151 pacientes con simulación.

La variable principal de eficacia fue la combinada jerárquica de Finkelstein-Schoenfeld (mortalidad por cualquier causa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, puntuación del cuestionario Minnesota Living with Heart Failure, distancia caminada en 6 minutos, fracción de eyección y volumen sistólico final del ventrículo) a las 39 semanas.

RESULTADOS: No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable primaria entre ambos grupos, pues el estimador de Mann-Whitney mostró que la terapia con células fue mejor que la simulación en un 54%, pero con un IC 95%, 47% a 61%, que atraviesa el 50%, $p = 0,27$.

Entre los varios análisis de subgrupos exploratorios se encontró que el subgrupo de pacientes que en el inicio tenían un volumen diastólico final 200-300 ml (60% de los pacientes) tenía menor resultado con la terapia que con la simulación, con un estimador Mann-Whitney 61% (IC 95%, 52% a 70%), $p = 0,015$.

No se observaron diferencias en los eventos adversos graves. Un paciente con terapia cardiopoyética (0,9%) y nueve en terapia simulada (5,4%) experimentaron una muerte abortada o súbita fatal.

CONCLUSIÓN: No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal entre ambos grupos, con una seguridad demostrada en toda la cohorte. Se justifica una posterior evaluación de la terapia con células madre cardiopoyéticas en pacientes con un volumen diastólico final elevado.

Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study

BMJ 2016 ; 354 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5014> (Published 30 September 2016)

Cite this as: *BMJ* 2016;354:i5014

<http://www.bmj.com/content/354/bmj.i5014>

20160930-EstRet 2,2y, tamox +ISRS inhib CYP2D6 [sí fluo paro vs no], =0,6pc Mort.

Donneyong MM, Bykov K, Bosco-Levy P, Dong YH, Levin R, Gagne JJ. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. *BMJ*. 2016 Sep 30;354:i5014.

En septiembre de 2016 Donneyong y col publicaron un estudio retrospectivo de bases de datos 14.500 mujeres de 55 años (DE 13) con cáncer de mama, que habían tomado tamoxifeno más un antidepresivo ISRS. El tamoxifeno es un profármaco se convierte por la citocromo P450 en dos metabolitos activos, uno de los cuales, endoxifeno, lo hace por medio de su isoenzima CYP2D6. Dado que fluoxetina y paroxetina son potentes inhibidores del isoenzima CYP2D6, esto puede interferir en la biodisponibilidad de endoxifeno, lo cual podría traducirse en más mortalidad, al compararlo con ISRS que no inhiben la citada isoenzima.

Con una media de 2,2 años de seguimiento, y tras los ajustes por las covariables de las que dispusieron los autores, encontraron una similar tasa de mortalidad de 5,8% por año en ambos grupos, que fue consistente tras los análisis de sensibilidad que practicaron.

Thromb Haemost. 2016 Aug 1;116(2):241-50. doi: 10.1160/TH15-11-0910. Epub 2016 May 12.

A randomised, double blind comparison of tecarfarin, a novel vitamin K antagonist, with warfarin. The EmbraceAC Trial.

Whitlock RP¹, Fordyce CB, Midei MG, Ellis D, Garcia D, Weitz JI, Canafax DM, Albrecht D, Milner PG.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27173100>

20160512-ECA, [Tecarfarina vs WARF], =TRT con y sin Mtos interacc CYP2C9. Whitlock

Whitlock RP, Whitlock R, Fordyce CB, et al. A randomised, double blind comparison of tecarfarin, a novel vitamin K antagonist, with warfarin. The EmbraceAC Trial. Thromb Haemost. 2016 May 12;116(2).

Warfarina se metaboliza principalmente a través del sistema enzimático del citocromo P-450 hepático. Su más activo S-enantiómero S más se aclara mediante la isoenzima CYP2C9. Estudios recientes han descubierto que los polimorfismos genéticos de CYP2C9, específicamente los

alelos CYP2C9 * 2 y CYP2C9 * 3, que se encuentran en aproximadamente el 30% de los caucásicos, contribuyen a disminuir el porcentaje de Tiempo en Rango Terapéutico (TRT del INR entre 2 y 3) con warfarina y peores resultados clínicos, con un riesgo más de dos veces mayor de Hemorragia mayor en comparación con los alelos del tipo salvaje.

Tecarfarina es metabolizada por la carboxilesterasa humana 2 (hCE2), que es una enzima abundante presente en microsomas hepáticos, suero y muchos tejidos. Debido a que su metabolismo es independiente del citocromo, la actividad anticoagulante de tecarfarina no se ve afectada por las variaciones genéticas en CYP2C9.

Tomada como biomarcador la isoenzima CYP2C9 para una medicina personalizada, se puede esperar que los medicamentos cuyo metabolismo esté mediado por la citada isoenzima, potencialmente ofrecerán peor resultado con warfarina que con tecarfarina, cuyo metabolismo no está mediado por ningún isoenzima del citocromo P-450. En 2016 Whitlock y col publicaron un ensayo clínico en que se aleatoriamente se asignó tecarfarina a un grupo de pacientes con indicación de anticoagulación y warfarina al otro similar. Tras la exposición o no exposición concomitante a fármacos que interaccionan con la CYP2C9, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el 72% y 70% de Tiempo en Rango Terapéutico. En un subgrupo de pacientes con válvulas mecánicas cardíacas, no hubo diferencias entre el 76% y 69% de TRT ($p= 0,09$).

[J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 24;50\(4\):291-5. Epub 2007 Jul 10.](#)

Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial.

[Saw J¹, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, Topol EJ; CHARISMA Investigators.](#)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659194>

20070424-Reanál ECA CHARISMA, no confirm

interac ex vivo CLOP y Estat CYP3A4 Saw

Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, on behalf of the CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 24;50(4):291-5.

Estudios mecanísticos farmacodinámicos de agregación plaquetaria ex vivo habían mostrado una interacción mediada por la metabolización a través de la isoenzima CYP3A4 de determinadas estatinas y también del clopidogrel. La interacción ex vivo podría darse o no también in vivo. Por esa razón, Saw y col hicieron un reanálisis del ensayo CHARISMA. Después de 28 meses de seguimiento no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la variable compuesta Infarto de miocardio, Ictus o Mortalidad CV entre el subgrupo de clopidogrel más estatinas metabolizadas por la CYP3A4 y el subgrupo de clopidogrel más estatinas no metabolizadas por la CYP3A4.

20101220- RevSist, Interacción CLOP e IBP inhibidores de la CYP2C9. Oficina Eval Mtos del SES

Ante las controversias que provocó la alerta de la interacción en la agregación plaquetaria ex vivo entre clopidogrel y los IBP omeprazol, lansoprazol y esomeprazol, dado que éstos son inhibidores de la CYP2C19 (isoenzima mediante la cual también se metaboliza clopidogrel), el 20-dic-2010 la Oficina de Evaluación de Medicamentos del Servicio Extremeño de Salud publicó una revisión titulada "Interacción clopidogrel e IBP y su relevancia clínica" (disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/interaccin-de-clopidogrel-e-inhibidores-de-la-bomba-de-protones-y-su-relevancia-clnica>).

La revisión concluyó que en esa fecha no había evidencias

concluyentes que demostraran peor resultado de eventos cardiovasculares con clopidogrel más los IBP inhibidores de CYP2C19 (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol) respecto a clopidogrel más los no inhibidores (pantoprazol).

[\[1\]](#) Zigmunt Bauman. Mortalidad, inmortalidad y otras estrategias de vida (del original: Mortality, immortality and other life strategies, 1992). Traducción de Javier Eraso Ceballos. Ed Sequitur. 2014. Madrid. Cap 4: La modernidad o deconstruyendo la muerte. p. 179-216.