

1

El papel del paciente y las asociaciones de pacientes en la investigación

Julián Isla
Yolanda Ludeña
Pablo Botas





Julián Isla

Fundación 29 de Febrero; Director Científico de la Federación Europea de Síndrome de Dravet; Miembro del Comité de Medicamentos Huérfanos de la Agencia Europea del Medicamento, Madrid.



Yolanda Ludeña

Fundación 29 de Febrero, Madrid.



Pablo Botas

Fundación 29 de Febrero, Madrid.

Índice

1. Introducción
2. Los inicios del movimiento de pacientes como colectivo
3. Las enfermedades raras
4. Primeros pasos en investigación
5. Investigación oportunista vs. investigación intencional
6. Dando los primeros pasos hacia los pacientes conectados
7. Fundación 29 de Febrero
8. Health29
9. Dx29
10. Conclusiones
11. Bibliografía

1. Introducción

La investigación médica tradicional ha pivotado a lo largo de los siglos sobre la figura del médico como principal agente de generación del conocimiento científico aplicado a la medicina. El papel de múltiples generaciones de médicos que han dedicado en muchas ocasiones su tiempo personal a la investigación ha permitido que la medicina actual haya alcanzado grandes hitos. A lo largo del último siglo, sin embargo, otros agentes, como por ejemplo biólogos, matemáticos, físicos o ingenieros, se han sumado al ecosistema de la investigación médica acelerando su desarrollo.

La elevada complejidad de la medicina y la generación de datos de forma masiva ha hecho necesaria también la incorporación de ingenieros, sobre todo del dominio de las tecnologías de la información, que se han sumado a este colectivo que realiza investigación. Se han creado también nuevas disciplinas, como la biomedicina, con profesionales que tienen experiencia en dos dominios de conocimiento diferentes. Podemos decir que actualmente el espectro de quienes trabajan en la investigación médica es más amplio que

nunca y que la práctica multidisciplinaria se ha convertido en un requisito a todas luces imprescindible en la medicina moderna.

Sin embargo, dos agentes que nunca han aparecido en este ecosistema hasta ahora son el paciente y, por extensión, las asociaciones de pacientes. Por simplicidad nos referiremos al conjunto de pacientes y los colectivos en los que están organizados como "paciente". Durante los últimos 15 o 20 años estamos viendo una eclosión de pacientes que han decidido tomar un papel activo en la investigación. Los pacientes resignados que se sentaban delante del médico con una actitud sumisa, esperando un juicio clínico y un tratamiento, están siendo sustituidos cada vez más por aquellos que se cuestionan las decisiones de su médico y que son capaces de buscar información por ellos mismos y organizarse generando inteligencia colectiva. Internet, como elemento vertebrador, ha sido el motor de este cambio. Además, la conexión casi instantánea que los pacientes realizan entre sí ha generado una nueva generación de pacientes que no son tales, sino que son más bien *impacientes*.

2. Los inicios del movimiento de pacientes como colectivo

Probablemente el viaje de los grupos de pacientes en el activismo moderno comenzó en las calles de Nueva York en los años 80. El virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome que causa generó un colectivo de pacientes afectados por una enfermedad sobre la que se conocía muy poco y que estaba causando estragos. En 1987, en el Centro para la comunicad lésbica, gay, bisexual y transgénero de Nueva York se fundó la primera organización de pacientes cuyo principal objetivo era el activismo. La organización se llamaba ACT UP (AIDS Coalition to Unleash Power).

En aquellos años, el único tratamiento posible para los pacientes con sida era la zidovudina. La empresa farmacéutica que la comercializaba había fijado un precio de 10.000 dólares por paciente al año. Era un precio que dejaba fuera del acceso a miles de pacientes. Las presiones de ACT UP en la bolsa de Nueva York hicieron que la empresa farmacéutica bajase el precio del producto y por primera vez un colectivo de pacientes organizado se erigió como un actor principal. ACT UP continuó con sus acciones de presión e incluso

llegó a cerrar la Food and Drug Administration durante un día, y en la década de 1990 siguió con sus acciones de presión y activismo social. Las tensiones internas terminaron por aniquilar la organización desde dentro y se escindió en dos facciones, pero las organizaciones de pacientes con sida son las heredadas de ese legado.

ACT UP demostró a la sociedad el gran poder de los pacientes. También en los años 80 otro colectivo se estaba preparando para aparecer en la escena del activismo: los pacientes con enfermedades raras y sus cuidadores. Si podemos comparar a ACT UP con un ejército numeroso y bien organizado, el movimiento de pacientes con enfermedades raras hizo una guerra de guerrillas. Ninguna enfermedad rara de forma individual podría tener un número de pacientes suficientes como para hacer un activismo de masas, pero los grupos de pacientes con enfermedades raras pronto descubrieron que su guerra era más bien de guerrillas y que la unión entre ellos era trascendental para conseguir mejores objetivos.

3. Las enfermedades raras

El concepto de medicina basada en la evidencia que se empezó a desarrollar en los años 70 asentó el concepto del ensayo clínico. Este se ha convertido, sin duda, en el método más efectivo para evaluar la efectividad y la seguridad de un tratamiento médico, y ha permitido el desarrollo de la medicina moderna. Actualmente, los ensayos clínicos se realizan sin tener en cuenta las especiales características genómicas y epigenómicas de los pacientes, y la eficacia de los fármacos se mide por métodos estadísticos. Si funciona para la mayoría, se deduce que tiene que funcionar para todos. A pesar del gran papel que este modelo ha tenido para el desarrollo de la medicina moderna, están apareciendo los primeros síntomas de agotamiento¹. Existen enfermedades, como el cáncer, en las que hay grupos de pacientes en los que la efectividad de los fármacos apenas es del 25%. Eso significa que hay poblaciones de pacientes de los que tres cuartas partes no tienen un tratamiento efectivo y además sufren todos los efectos adversos de estos fármacos poco precisos diseñados para la mayoría.

La medicina ha heredado esta distribución estadística hasta el punto de diferenciar las enfermedades comunes de las enfermedades raras. Recordemos que en Europa una enfermedad rara es la que afecta a menos de cinco pacientes por cada 10.000 habitantes, y la Comisión Europea es más precisa en su definición al indicar que la enfermedad tiene que ser potencialmente mortal o crónicamente debilitante de la vida del paciente. Este concepto de "rareza" apareció en los años 60 en los Estados Unidos con la Enmienda Kefauver-Harris, que exigió a las empresas farmacéuticas la realización de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de los fármacos. El detonante de esta enmienda fueron los problemas que generó la talidomida y sus horribles efectos secundarios en recién nacidos. La generalización de los ensayos clínicos mejoró la seguridad de los fármacos, pero encareció enormemente los costes de desarrollo de los nuevos productos. La industria farmacéutica reaccionó a ese problema concentrando sus esfuerzos en las enfermedades comunes y provocando que las



Imagen bajo licencia CC BY-NC-ND.

enfermedades menos comunes no tuviesen atención, quedando “huérfanas”.

NORD (National Organization for Rare Disorders), la federación norteamericana de pacientes con enfermedades raras², realizó un trabajo encomiable a principios de los años 80, reconociendo esta situación y consiguiendo los apoyos políticos que permitieron la aprobación de la *Orphan Drug Act* de 1983, con la que la Administración Reagan generó un marco de protección para el desarrollo de los productos farmacológicos para enfermedades raras. A pesar de las críticas, esta ley aceleró el desarrollo de muchos medicamentos huérfanos. La ley saltó a Europa a finales de siglo, permitiendo que los grupos de pacientes nacionales y europeos aparecieran en la agenda política y de esta forma pudieran influir en la regulación y en las políticas de investigación.

Más de la mitad de las enfermedades raras comienzan en la edad pediátrica. Desafortunadamente, esas enfermedades raras que se manifiestan en la infancia suelen ser graves, con mal pronóstico y sin un tratamiento efectivo. ¿Cuántos fármacos tenemos para tratarlas? Si estimamos que hay 7.000 enfermedades raras, nos sorprenderá saber que

actualmente solo hay un centenar de fármacos con autorización de comercialización y con designación de “huérfano”. Hay otro centenar que tuvo tal designación, pero su periodo de exclusividad terminó, con lo que el número total de fármacos para enfermedades raras apenas es de doscientos. Esto significa que solo el 2% de las enfermedades raras tienen un tratamiento con una indicación específica. Además, que exista un tratamiento no quiere decir que sea efectivo. De hecho, la mayoría son tratamientos sintomáticos y no modificadores de la enfermedad hasta el punto de ser curativos. Lamentablemente, si tienes una enfermedad rara, lo más probable es que no tengas un tratamiento efectivo.

La efectividad de los tratamientos es otro problema adicional relevante. La mayoría de las enfermedades raras son de origen genético, y el mecanismo de acción de la mayoría de los fármacos es convencional y poco innovador, por lo que su efectividad es cuestionable. Si nos centramos en España, la aparición cada vez mayor de informes de posicionamiento terapéutico negativos para los nuevos fármacos que aparecen es otro problema



Imagen bajo licencia CC BY-NC-ND.

que empieza a manifestarse. La evaluación económica y de beneficio significativo de los nuevos productos a veces es tan desfavorable que hay muchos fármacos que, a pesar de tener la aprobación europea, no están financiados por los sistemas de salud nacionales. Se puede citar el caso del atalureno³. A veces no merece la pena pagar un coste exagerado por un producto que tiene una efectividad real muy limitada.

El problema del desconocimiento de la patología tiene una importante incidencia en los

pacientes, ya que los clínicos, en la mayoría de las ocasiones, no tienen guías clínicas en las que apoyarse para la toma de decisiones. Si hacemos un análisis en Orphanet, el mayor portal de enfermedades raras, vemos que apenas un 5% de las enfermedades tienen una guía clínica asociada. La mayoría de los 30 millones de pacientes que hay en Europa viven un periplo de desatino en el diagnóstico, y cuando este por fin llega, el riesgo de tener un tratamiento médico no consensuado y potencialmente no efectivo es ciertamente muy alto.

4. Primeros pasos en investigación

Las enfermedades raras son uno de los campos en los que se han visto más iniciativas de investigación lideradas por pacientes. La aparición de las enfermedades raras en una edad pediátrica y su carácter grave, debilitante y muchas veces mortal han motivado estas iniciativas.

La incorporación de los pacientes en el desarrollo farmacológico empezó por un proceso natural de incorporación en los ensayos clínicos, no tanto como sujetos pasivos del ensayo, sino como un agente en su diseño. El área del ensayo clínico ha sido una de las predominantes en las que los pacientes han estado más involucrados en investigación. Las primeras publicaciones que hicieron este análisis aparecieron en 2012^{4,5} y pusieron de manifiesto la inclusión de los pacientes en el diseño de los ensayos clínicos. En estos artículos ya se ponía de manifiesto que entre los principales obstáculos que se encontraban los grupos de pacientes estaban el diagnóstico, la falta de tratamientos efectivos y el desconocimiento de los tratamientos por parte de los médicos. Sin embargo, sin duda,

los grandes problemas a los que había que enfrentarse eran el desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la mayoría de las enfermedades raras y los pocos datos sobre la evolución natural de estas enfermedades.

La propia naturaleza de las enfermedades raras, con un número de pacientes reducido, ha hecho que el activismo de los pacientes se haya realizado en red, con Internet actuando como el sistema nervioso central que ha conectado estas redes de pacientes. En Europa no podemos dejar de mencionar el papel de EURORDIS (Rare Diseases Europe) como federación europea. EURORDIS participó en el diseño y la puesta en marcha de la regulación europea para medicamentos huérfanos EC. 141/2000 (2000). Desde su creación, EURORDIS ha asumido un papel vertebrador de la actividad de los grupos de pacientes en Europa.

EURORDIS realizó una encuesta⁶ entre sus organizaciones afiliadas a finales de 2009 sobre sus actividades de investigación. En esta encuesta se halló que el 37% de los grupos de



Imagen bajo licencia CC BY-NC.

pacientes habían financiado proyectos de investigación básica. La mayoría de los grupos de pacientes indicaban que una gran parte de su presupuesto se dedicaba a proyectos de investigación. Esta encuesta encontró también una correlación entre la madurez de los grupos de pacientes y su capacidad para financiar proyectos de investigación. También halló una correlación entre la capacidad de estos grupos de pacientes de integrar asesores científicos en sus estructuras de gobierno y la propia madurez de las organizaciones.

En esta misma encuesta se hacía un análisis del tipo de investigación que se financiaba. El 81% de los proyectos eran de investigación básica, un 57% tenía un foco de investigación terapéutica, un 56% de diagnóstico y un 54% de epidemiología y de evolución natural de la enfermedad. Realmente, sorprende ver un porcentaje tan alto de proyectos dedicados a financiar ciencia básica. ¿Es esa el área donde en verdad pueden influir los grupos de pacientes? ¿A qué se debe este fenómeno?

5. Investigación oportunista vs. investigación intencional

Realizar investigación no es una tarea sencilla. La gran cantidad de conocimientos necesarios para tener una visión estratégica y la falta de roles dedicados a proporcionar este soporte hacen que los primeros esfuerzos de los grupos de pacientes por fomentar la investigación sean actividades oportunistas. La gran mayoría de los grupos de pacientes surgen como iniciativas de pacientes o de sus cuidadores, y en muchos de los casos las habilidades y las competencias necesarias para realizar un proceso de análisis, diseño de estrategia, plan y ejecución simplemente no existen en los órganos de gobierno de estos grupos de pacientes. Las asociaciones de pacientes pequeñas o las de reciente creación son en particular vulnerables a este fenómeno que hace que la mayor parte de las iniciativas de investigación sean para proyectos de ciencia básica, muy alejados de un objetivo terapéutico.

La ciencia básica es necesaria. Es el pilar sobre el que se construye el conocimiento, y cuestionar su necesidad es un ejercicio absurdo. Nuestra reflexión es si esta ciencia básica

tiene que financiarse con el presupuesto de organizaciones de pacientes que en la mayoría de los casos tienen que hacer grandes esfuerzos personales para recaudar fondos. En muchas ocasiones, las organizaciones de pacientes reciben estímulos por parte de los investigadores para financiar proyectos de investigación que están muy alejados de tener una consecuencia práctica. Esto no debería ser un problema si los grupos de pacientes son informados de esta situación y se les dibuja la trayectoria que el proyecto de investigación que están financiando necesita recorrer hasta llegar a un resultado que los pacientes puedan ver, pero en muchas ocasiones esto no es así y las expectativas de los pacientes están en riesgo de no ser cumplidas.

Si el objetivo que queremos conseguir es desarrollar un fármaco, tenemos que saber que no es una tarea sencilla. Para las aproximadamente 7.000 enfermedades raras que conocemos apenas hay unos 160 productos terapéuticos con autorización de comercialización, y muchos de ellos son para la misma

indicación, con lo que la variedad de enfermedades raras a las que podemos dar respuesta terapéutica es claramente limitada⁷. Si a esta escasez de opciones terapéuticas unimos los plazos largos de desarrollo, lo complejo y caro que es hacer ensayos clínicos, y las pocas posibilidades de que den un resultado, nos encontramos con un panorama desolador. ¿Qué hace que desarrollar un fármaco sea tan complejo y tan caro?

Por un lado, tenemos el manejo de la incertidumbre. Hay muchos procesos biológicos sobre los que nuestro conocimiento es limitado, y a pesar de desarrollar modelos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* que ayuden a reducir esa incertidumbre, el riesgo está ahí. Y ese riesgo es un escollo muy grande de salvar para la industria, que tiene que invertir mucho dinero en manejarlo de forma efectiva. ¿Cómo pueden contribuir los pacientes a reducir este riesgo y ayudar a que la incertidumbre, y con ello el riesgo y el coste asociados, sean menores?

El arma principal de los pacientes y su gran activo son los datos que tienen. Los modelos biológicos, matemáticos y físicos que pueden predecir la eficacia de un tratamiento, los efectos adversos y la gestión de los riesgos asociados pueden beneficiarse en gran medida si la captura de datos de los pacientes se hace al mismo nivel al que puede realizarse

en otras industrias. Pongamos como ejemplo la aeronáutica, en la que la alta sensorización de los aviones hace que los posibles problemas en los motores o en la estructura del avión puedan detectarse mucho antes de que aparezcan los problemas. Cuando volamos en un avión moderno, el avión está generando gigas de información que se analizan en tiempo real y que generan alertas que los centros de control, el avión y los ingenieros pueden manejar para evitar un accidente.

Lamentablemente, en medicina, la información de la que disponemos acerca de los pacientes es escasa, en muchos casos desactualizada y con un coste de adquisición muy alto. Esto se debe a que el flujo tradicional de captura de datos ha pasado por el médico. En el pasado esto ha permitido que la medicina haya evolucionado de forma increíble, pero estamos llegando a un punto en que el modelo ya no da más de sí y está alcanzando sus límites. Los sistemas de información que usan los clínicos en el día a día están lejos de ser herramientas de digitalización de información biomédica y de alimentación de sistemas biológicos. Tenemos la información en computadoras, pero solo tenemos el texto y no disponemos de información estructurada de calidad. Esta falta de información estructurada que permita alimentar un sistema de toma de decisiones más complejo es el primer problema que hay que resolver.

6. Dando los primeros pasos hacia los pacientes conectados

Con este panorama no es de extrañar que la voz de los pacientes se levante cada vez con más fuerza exigiendo soluciones. La solución ciertamente es compleja y exige cambios radicales en varios frentes. El primero de todos es, sin duda, el diagnóstico. Son necesarios planes nacionales y europeos que diseñen una estrategia común para el diagnóstico genético. Los pacientes ahora están perdidos entre diversas pruebas genéticas, además de que el acceso a los genetistas es visiblemente deficiente. Las pruebas genéticas son interpretadas por clínicos con formación en genética limitada. Con la generalización de la NGS (*Next Generation Sequencing*) como prueba de diagnóstico y con la capacidad de hacer paneles dirigidos, exomas médicos y genomas experimentales, es necesario pensar en un nuevo modelo en el que la información genómica del paciente se extraiga una vez, se guarde en un entorno confiable y se reanalice de forma periódica según se descubran nuevas funciones en nuevos genes.

La información médica de los pacientes tiene que digitalizarse de manera urgente. No nos

referimos a introducir texto plano en un sistema electrónico sanitario; nos referimos a codificar la información en entidades médicas, farmacológicas y biológicas que permitan la generación de bases de datos extensas que preparen los datos para movernos a entornos analíticos de interpretación, predicción y automatización. Tenemos que diseñar sistemas de información que permitan capturar los datos de los pacientes de forma continua. Este cambio es realmente complicado de implementar, ya que históricamente el acto médico se ha considerado un hecho concreto y acotado en el tiempo. Las nuevas tecnologías y el concepto de *continuum* en medicina pronto derribarán esta convención.

Necesitamos nuevas formas de manejar los datos y de trazar la creación de valor, su origen, custodia y usos secundarios. La capacidad de acceder a grandes conjuntos de datos será clave para que los sistemas expertos se desarrollen. No obstante, el acceso a estos conjuntos de datos tiene que hacerse protegiendo los derechos de los pacientes y preservando su anonimato. La nueva política



Imagen bajo licencia CC BY-NC-ND.

europea de protección de datos (Reglamento General de Protección de Datos) otorga un poder sin precedentes a los pacientes en cuanto a los derechos sobre sus datos. Tenemos que aprovechar esta oportunidad y generar nuevos mecanismos que permitan que los datos pueden fluir de un modo segura. El modelo antiguo, en el que el hospital era el principal responsable de la custodia de los datos, va a desaparecer, pues los pacientes podrán ir a su centro de atención y reclamar los datos de forma inmediata en formato digital.

Necesitamos nuevas estrategias para que la innovación terapéutica se produzca. El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso lento y caro, ahora mismo solo al alcance de la industria farmacéutica que tiene acceso a financiación privada. Este modelo apenas ha sido capaz de producir un par de centenares de fármacos en veinte años y es poco probable que consiga escalar para dar respuesta a los pacientes que todavía no tienen

tratamiento. Además, aunque escalase, los sistemas de salud públicos no podrían pagar fármacos con el rango de precios que se maneja ahora mismo, con los que un tratamiento puede llegar a costar un millón de euros por paciente al año. Quizás la esperanza esté en la terapia génica, en la cual la tecnología terapéutica es claramente transversal al mecanismo fisiopatológico.

Y, por último, necesitamos un cambio de roles. El avance médico ha recaído tradicionalmente en los profesionales médicos. Tenemos que agradecer el esfuerzo de los médicos que han realizado investigación; en muchas ocasiones, ese esfuerzo ha sido poco reconocido y casi siempre realizado de forma adicional a sus tareas clínicas. Sin ellos, la medicina no estaría en el nivel que está. Sin embargo, la cantidad de información médica que hoy se produce es enorme y la complejidad aumenta de manera exponencial. Quizás sea el momento de abrir el mundo médico a otras disciplinas, como las matemáticas, que

generen modelos; científicos de datos que diseñen sistemas predictivos; bioinformáticos que implementen soluciones clínicas; e ingenieros que resuelvan problemas como hacen en otras industrias. No nos olvidemos de los pacientes, los generadores de información y los receptores de los tratamientos, que cada vez más reclaman un papel mucho más activo y quieren dejar de ser pacientes que esperan para ser pacientes que actúan. La combinación de varias disciplinas se antoja como un cambio necesario para que la sanidad se abarate y pueda ser realmente universal.

A medida que todos estos cambios se implementen y conozcamos más en profundidad a cada individuo, la medicina personalizada se impondrá. Seremos capaces de realizar actos médicos adaptados a cada individuo, ya que nuestros sistemas tendrán tanta información que harán que cada individuo sea único. Y cuando llegue este momento, la frontera entre las enfermedades mayoritarias y las enfermedades raras se diluirá, porque es una división artificial nacida de nuestras limitaciones para clasificar las patologías.

7. Fundación 29 de Febrero

Foundation29

Better medicine
based on data

La Fundación 29 de Febrero (en adelante, Fundación 29) nace como una organización especializada en crear soluciones tecnológicas centradas en inteligencia artificial orientadas a los pacientes con enfermedades raras. Esta misión fundacional puede simplificarse en que Fundación 29 ayuda a los pacientes a realizar la tan deseada transformación digital. Los esfuerzos de la fundación se centran en mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Para ello, se trabaja dos líneas principales de actuación. El primero de dichos esfuerzos, en cooperación con asociaciones de pacientes, trata de ordenar y sistematizar los datos de los pacientes creando servicios de *contenedores de datos* hechos a medida para cada condición dentro de un ecosistema bautizado como Health29. El segundo esfuerzo, en cooperación con grupos de investigación, desarrolla una herramienta, Dx29, de apoyo al diagnóstico basada en inteligencia artificial y *big data* para mejorar dicho proceso.

Fundación 29 tiene como base un grupo de gente con amplia experiencia internacional

en el activismo de grupos de pacientes, que detecta la necesidad de conformar estándares a través de la prestación de servicios para mejorar todos los aspectos que rodean las enfermedades raras. Las dos líneas principales de trabajo de la fundación, mencionadas en el párrafo anterior, ven sus objetivos interconectados, puesto que los datos introducidos por pacientes en Health29 pueden mejorarse usando Dx29, y los algoritmos usados en Dx29 pueden entrenarse con los datos de Health29. El objetivo último es que estas dos herramientas mejoren la calidad de vida de los pacientes. Health29 facilita la comprensión de la patología basada en datos bien estructurados, tanto por los pacientes como por organismos regulatorios, facultativos, compañías farmacéuticas, investigadores y demás partes. Dx29 simplifica y mejora el proceso de diagnóstico usando datos y algoritmos públicos, empoderando a médicos y pacientes. Es importante explicar las ideas subyacentes a cada uno de estos proyectos porque forman parte de la vanguardia de un cambio sistémico global en la medicina.

8. Health29

Health29 es una plataforma creada por Fundación 29 que alberga datos de salud de los pacientes, posicionándolos en el centro del sistema de salud. El objetivo de Health29 es doble: facilitar nuevas estrategias para que la innovación terapéutica se produzca a través de la digitalización de los datos de los pacientes, y empoderar a los pacientes para que tomen el control sobre su condición y sus datos.

La plataforma captura y almacena conjuntos de datos biomédicos, tales como información de registro, datos clínicos y otros datos complejos, como fenotipo (síntomas codificados) e información genética. Para no limitar a los pacientes dentro de las fronteras de Health29, la plataforma interactúa con sistemas de salud externos, completando así el perfil del paciente y proporcionando a los profesionales de la salud, los investigadores y los pacientes una visión profunda de las características relacionados con cada enfermedad. Al permitir el intercambio de datos con repositorios internacionales, mientras permanecen bajo el control del paciente, es de

suma importancia mantener la privacidad y la seguridad de los datos de salud. Por ello se trabaja en implementar las mejores estrategias para obtener consentimientos explícitos del paciente y no solo mantenerle informado del destino de sus datos, sino que el destino dependa de sus decisiones. Asimismo, la entrada de datos debe ser sencilla para los usuarios, ya que las vidas de los pacientes con enfermedades raras son difíciles por la carga que soportan debido a ellas. Creemos que las herramientas basadas en la tecnología deben ayudar al paciente a aliviar esta carga. Por lo tanto, se facilita la captura de datos con telemetría, interfaces de conversación, procesamiento de lenguaje natural e inteligencia artificial.

La calidad de vida de los pacientes aumenta con mejores tratamientos, más conocimiento y ayuda diaria para controlar la enfermedad. Actualmente, la información a la que tienen acceso está dispersa en diferentes páginas web, redes sociales y grupos privados de conversación. Cada vez que un paciente es diagnosticado se suceden una y otra vez las

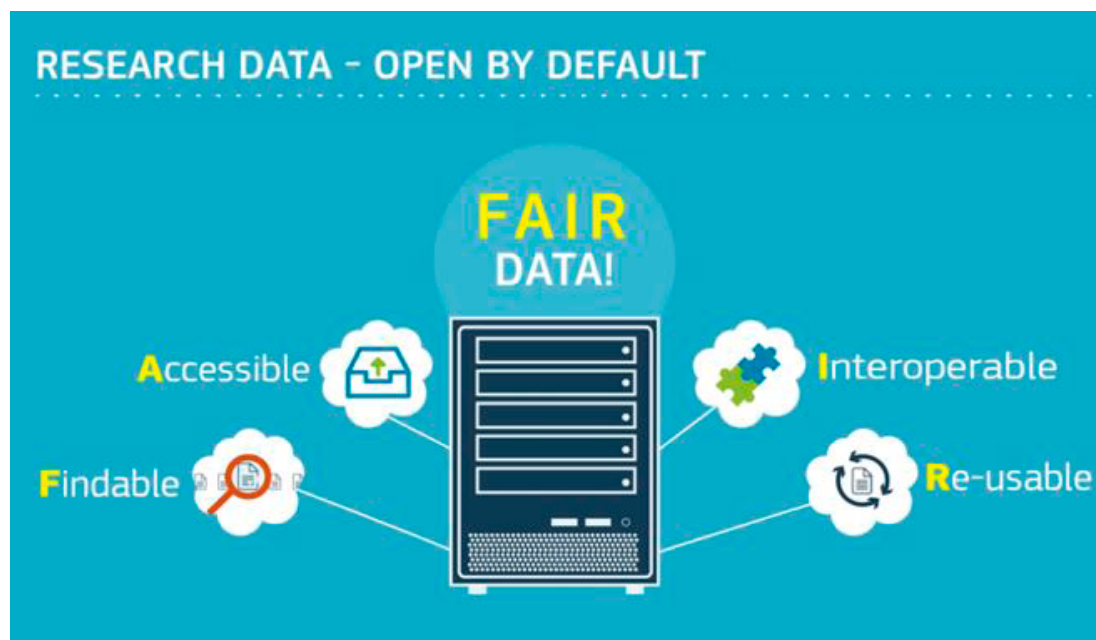


Imagen bajo licencia CC BY-NC-ND.

mismas preguntas. Atendiendo a la necesidad de aglutinar una información accesible y de calidad, Health29 actúa también creando un sistema social de conocimiento que responde a las preguntas más inmediatas de los pacientes sobre su enfermedad mediante el uso de interfaces conversacionales para interactuar con ellos. El contenido es generado y curado por las organizaciones de pacientes, y puede incorporar *feedback*, por lo que las preguntas que aún no se han resuelto son recibidas por los administradores del sistema e incorporadas. Trabajando bajo la premisa de involucrar a diferentes actores en la construcción de sistemas de salud, en la creación de Health29 ha intervenido un grupo multidisciplinario de profesionales: ingenieros de *software*, genetistas, médicos, científicos e ingenieros de datos. Más importante aún, y diferenciando esta plataforma de otros sistemas, es que también los pacientes son parte del proceso de creación, aportando su visión y experiencia.

El concepto fundamental sobre el que pivota Health29 es el de contenedor de datos. El Reglamento General de Protección de Datos supone un cambio radical en cómo los datos pasan a ser propiedad de los ciudadanos, pero si no somos capaces de capacitar a los ciudadanos para que almacenen esos datos y habilitamos mecanismos para ponerlos en valor de forma segura, no conseguirá realizar cambios profundos a corto plazo. Health29 intenta ocupar este espacio dando un servicio de contenedor para los datos de los pacientes de modo que ellos son los dueños soberanos de los datos y de su uso. Health29 también permite la agregación de datos con el fin de generar sistemas expertos, ya que los datos individuales de una persona tienen poco valor de forma aislada.

El gran desafío al que nos enfrentamos y que todavía tenemos que resolver es cómo esos datos se agregan, se consolidan y se exponen con seguridad. Estamos trabajando en dife-

rentes estrategias para conseguir este objetivo, y siempre bajo la premisa de que los datos deben ser FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable and Reusable*)⁸.

En 2016 se publicaron los principios FAIR para la gestión y la administración de datos científicos. Los autores tenían la intención de proporcionar directrices para mejorar la localización, la accesibilidad, la interoperabilidad y la reutilización de los activos digitales. Los principios enfatizan la capacidad de acción de las máquinas (es decir, la capacidad de los sistemas computacionales para encontrar, acceder, interoperar y reutilizar datos sin intervención humana o con una intervención mínima), porque los seres humanos dependen cada vez más del apoyo computacional para manejar los datos como resultado del aumento en su volumen, complejidad y velocidad de creación.

Desglosando el acrónimo:

- Localizables: el primer paso para (re) utilizar los datos es encontrarlos. Los metadatos y los datos deben ser fáciles

de encontrar tanto para los humanos como para los ordenadores. Los metadatos legibles por máquina son esenciales para el descubrimiento automático de conjuntos de datos y servicios, por lo que este es un componente esencial del proceso de *FAIRificación*.

- Accesibles: una vez que el usuario encuentra los datos requeridos, necesita saber cómo puede acceder a ellos, posiblemente incluyendo autenticación y autorización.
- Interoperables: por lo general, los datos tienen que integrarse con otros datos. Además, los datos deben interoperar con aplicaciones o flujos de trabajo para su análisis, almacenamiento y procesamiento.
- Reutilizables: el objetivo final de FAIR es optimizar la reutilización de los datos. Para lograrlo, los metadatos y los datos deben estar bien descritos con el fin de que puedan ser replicados o combinados en diferentes entornos.

9. Dx29

El proceso de diagnóstico convencional parte de una consulta clínica en la que se solicitan pruebas genómicas. El médico que solicita la prueba genómica es la única persona con acceso al paciente real y a la información almacenada en sus registros médicos. ¿Cómo se pone esta información en manos de las personas que realizan el análisis genético?

Actualmente, el médico y los especialistas que realizan el análisis genético están desconectados. Cuando el médico envía el formulario solicitando una prueba genética, el proceso es transparente hasta que recibe el informe final con una lista de potencial genes implicados. Este aislamiento crea un *vacío de información* porque los especialistas que realizan el filtrado de genes solo tienen información fenotípica parcial, sin la posibilidad de recolectar más. Nuestro enfoque utiliza la inteligencia artificial para reducir la carga de trabajo de análisis sistemáticos y de informes para los bioinformáticos y los especialistas en mutaciones bien conocidas. Esta actividad de bajo nivel puede realizarse automáticamente utilizando un enfoque basado en la inteli-

gencia artificial. El papel del médico regresa al núcleo del proceso como la persona que realiza la identificación de los síntomas y el diagnóstico diferencial. Los bioinformáticos y los especialistas pueden centrarse en los casos en que la especificidad y el diagnóstico no están claros.

Es necesario volver a imaginar y democratizar el proceso de diagnóstico. Dx29 es una herramienta para capacitar a los médicos que acelera el proceso de diagnóstico. La falta de diagnóstico es una situación estresante para los profesionales de la salud, porque sin diagnóstico no es posible un tratamiento adecuado. Nuestro objetivo es capacitar a los médicos con la herramienta adecuada para ayudarles a proporcionar un diagnóstico preciso, permitiéndoles identificar y codificar los síntomas de manera automática a partir de las pruebas médicas, y facilitándoles la navegación a través de la complejidad de la identificación de genes con solo hacer un diagnóstico clínico. Dx29 no es una herramienta para hacer diagnósticos; es una herramienta para aumentar las habilidades de los médicos. Con

Dx29, los médicos tienen acceso a un sistema que "aumenta sus capacidades" al eliminar la complejidad de la genómica y centrarse en el diagnóstico clínico.

El camino hacia el diagnóstico es una combinación de dos procesos. Por un lado, es necesario realizar una evaluación clínica del paciente e identificar los diferentes síntomas. Por otro lado, es necesario obtener la información genómica del paciente y realizar un análisis para conocer las variantes genéticas particulares de ese paciente. Dx29 utiliza los recursos recomendados por el IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium)⁹ para el diagnóstico de enfermedades raras. Como tal, se utilizan las siguientes codificaciones:

- Los fenotipos se codifican utilizando la Ontología de Fenotipo Humano (HPO)¹⁰, que proporciona un vocabulario estandarizado de las anomalías fenotípicas encontradas en las enfermedades humanas.
- Los genotipos se codifican utilizando la nomenclatura HGVS (Human Genome Variation Society)¹¹, que es un conjunto de recomendaciones para describir una variante de secuencia de forma coherente e inequívoca para facilitar la comunicación y el intercambio de información sobre el análisis de un genoma.

El proceso comienza con la identificación de los síntomas más significativos del paciente. Los síntomas principales son los cebadores para el proceso, porque el fenotipo inicial se utiliza para la clasificación de los genes mediante *machine learning*. La identificación de

nuevos síntomas es un proceso manual en el cual el médico debe utilizar su ojo clínico para "descubrir" nuevos síntomas. Dx29 guía al médico a través de este proceso sugiriéndole nuevos síntomas basados en los posibles genes causantes y en el fenotipo que se ha identificado. Cuando el médico ha identificado el primer síntoma, puede seguir dos vías:

- Ruta basada en la genética del paciente: si el médico tiene información genómica del paciente, esta es la vía preferida. El VCF del paciente se utiliza para calcular una lista de genes causales. Con esta lista, la herramienta calcula las condiciones y los síntomas asociados a estas condiciones. Cuando se obtienen las posibles condiciones, Dx29 busca los posibles síntomas de estas y los presenta al usuario, quien solo tiene que seleccionar los síntomas del paciente, con lo que el tiempo de diagnóstico se reduce de días a minutos.
- Ruta basada en los síntomas: puede utilizarse si el usuario no tiene información genómica del paciente. En este caso, los mapas de enfermedades (asociaciones entre genes, condiciones y síntomas) se utilizan para crear un conjunto de genes relacionados con el fenotipo del paciente, que se utiliza para construir una lista de condiciones y sus genes asociados, y seguir el mismo proceso indicado en la ruta anterior.

Cuando se seleccionan los síntomas, Dx29 está construyendo dinámicamente una lista de condiciones potenciales. Los médicos usarán esta lista para hacer una evaluación clínica y confirmar el diagnóstico.

10. Conclusiones

En este artículo hemos repasado el papel de los pacientes en la investigación centrándonos sobre todo en el campo de las enfermedades raras, que es donde han sido mucho más activos. También hemos visto la importancia de los datos para que se produzca innovación científica y médica; hemos visto los retos que la captura de datos genera; y hemos visto el ejemplo de la Fundación 29, una organización sin ánimo de lucro promovida por pacientes que intenta dar respuestas a este problema.

Realmente no sabemos cómo será el futuro de la práctica científica y médica. Lo que sí podemos asegurar es que es necesario crear

plataformas y sistemas basados en la experimentación, en los que la tecnología puede probarse de diferentes formas en el ámbito científico y médico. Todavía tenemos muchos problemas por resolver y en los años venideros aparecerán corrientes tecnológicas que cambien la forma en la que actuamos y hacemos ciencia. Pero no tenemos que olvidar que, en un mundo cada vez más global, el principal activo que tenemos los ciudadanos es la información, sobre todo la información sobre nuestro cuerpo y, por extensión, sobre nuestra salud. Preservar esta información, a la vez que la usamos para generar nuevo conocimiento, va a ser un viaje fascinante.

11. Bibliografía

1. Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ*. 2014; 349:g6802.
2. NORD. National Organization for Rare Disorders. <http://www.rarediseases.org/>
3. Informe de posicionamiento terapéutico de ataluren (Translarna®) en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ataluren-Translarna-distrofia-muscular-Duchenne.pdf>
4. Kaye J, Curren L, Anderson N, Edwards K, Fullerton SM, Kanellopoulou N, *et al*. From patients to partners: participant-centric initiatives in biomedical research. *Nat Rev Genet*. 2012;13:371-6.
5. Polich GR. Rare disease patient groups as clinical researchers. *Drug Discov Today*. 2012;17:167-72.
6. EURORDIS. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe ('EurordisCare2'). Disponible en: <https://www.eurordis.org/publication/survey-delay-diagnosis-8-rare-diseases-europe-%E2%80%98eurordiscare2%E2%80%99>
7. Woert V, Melvin H. Profitable and nonprofitable drugs. *N Engl J Med*. 1978;298:903-6.
8. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, *et al*. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data*. 2016;3:160018.
9. IRDIRC. Recursos recomendados por IRDIRC para el diagnóstico de enfermedades raras. Disponible en: <http://www.irdirc.org/research/irdirc-recognized-resources/>
10. Köhler S, Carmody L, Vasilevsky N, Jacobsen J, Danis D, Gourdine JP, *et al*. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D1018-27.
11. Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott D, Hart R, Greenblatt M, McGowan-Jordan J, *et al*. HGVS Recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37:564-9.