

UNIVERSIDAD TORCUATO DI TELLA

ESCUELA DE NEGOCIOS

EMBA 2019

Convergencia de conocimiento médico, tecnología y ciencia de datos en la atención al paciente.

El futuro de la Medicina Personalizada en oncología en Argentina

Autor: Mariano Nicolas Carrizo

Tutor: Dr. Augusto Pich Otero

Abril 2021

Buenos Aires - Argentina

“VIVE COMO SI FUERAS A MORIR MAÑANA. APRENDE COMO SI FUERAS A VIVIR PARA SIEMPRE”

Gandhi

AGRADECIMIENTOS

A mi hijo Dante que sacrifico horas de compartir juntos, a mi madre que desde donde este siempre estuvo presente alentándome en lo momento donde me sentí más débil, a mi padre y mi otra madre por su apoyo incondicional ante cada una de mis decisiones, mis hermanas Analia, Lorena y Maria Itatí por exactamente lo mismo. A Laura por creer en mi mucho más de lo que yo mismo creo. Agradezco a cada uno de los profesores del EMBA19 porque cada uno de ellos planto una semilla en mí, la cual no deja de crecer. A mi tutor de tesis Augusto Pich Otero por sus invaluables recomendaciones, agradezco enormemente a cada uno de mis compañeros EMBA en este hermoso viaje de conocimiento y crecimiento personal, muchos de ellos hoy amigos, y por último agradezco al grupo 7 la furia, mi grupo: Laura Rodriguez, Leandro Linarello, Graciela Álvarez, Milton Mataloni, Gastón Albello y Leandro López, hoy mi familia. ¡¡¡Sin ustedes no hubiese podido!!! Gracias, por tanto.

RESUMEN

La medicina en oncología siempre ha sido personalizada. Sin embargo, hoy hay t desarrollos que están aumentando radicalmente la capacidad de los médicos para ofrecer planes de prevención, diagnóstico y tratamiento cada vez más personalizados. Estos son:

1. Una capacidad creciente para reunir y almacenar información de manera integrada
2. Una capacidad creciente para reunir información de los pacientes a nivel molecular
3. Herramientas analíticas cada vez más poderosas para filtrar esta información

Estos avances no solo se aplican a la etapa de atención medica sino también en etapas del desarrollo de nuevos medicamentos donde el diseño actual de los estudio preclínicos y clínicos están evolucionando gracias la revolución de los datos como también la aplicación de inteligencia artificial para producir las moléculas que serán las mejores candidatas a pasara a la etapa de desarrollo clínico, buscando con esto reducir no solo las tasas de fracasos sino también las cantidades inmensas de dinero necesarias a invertir en estas etapas, el cual representa un costo que luego se traduce en el precio del medicamento que finalmente se comercializa y que por lo general no solo refleja el costo del desarrollo del mismo sino también se le suma el costo de aquellos que fracasaron.

Para poder introducir estas tecnologías en los sistemas de salud con el objetivo de beneficiar a todos, los países deben crear un marco que respalde la personalización en general, con un enfoque de referencia en todas las áreas involucradas desde el estado con voluntad política, estrategias y normativas; habilidades en la fuerza del trabajo generalmente referida al personal de salud; empoderamiento de los pacientes y la población a través del conocimiento; contar con una infraestructura adecuada en cuanto a tecnología para métodos diagnósticos, sistemas de información y recopilación de datos, como asi también la factibilidad de acceso a los mismo por aquellos que lo necesiten; y por ultimo una administración financiera capaz de reconocer el valor de cada componente necesario para que la oncología de precisión sea una realidad.

Las intervenciones en salud personalizada están aumentando en número y disponibilidad en una buena parte del mundo, existen países desarrollados donde la mayoría de los componentes ya forman parte de los sistemas de salud como una estrategia a largo plazo, ya habiendo

reconocido el valor de este concepto en el sentido del mejor cuidado de la salud como así también del mejor cuidado de los aspectos financieros relacionados.

En este trabajo de tesis se pretende comparar y analizar la situación a nivel de países desarrollados, como se comportan los países de Latinoamérica y principalmente como está posicionada Argentina en la oncología de precisión, cuán cerca o lejos estamos de los países punteros en esta materia, por lo que se hace un análisis comparativo incluyendo los principales componentes necesarios a tener en cuenta.

Del análisis realizado veremos que Argentina se encuentra en un momento podríamos decir propicio para impulsar la oncología de precisión y llevarla al siguiente nivel, aunque existen obstáculos importantes a sortear:

- 1- Se necesita un enfoque de estado sobre la oncología de precisión para que se puedan aplicar las intervenciones apropiadas con facilidad y rapidez.
- 2- Es necesario fomentar la educación de calidad hacia los médicos especialistas y de la población en general (con foco en pacientes oncológicos) sobre este concepto y también sobre sus derechos como pacientes y seres humanos.
- 3- Argentina tiene que mejorar la información médica y la infraestructura de laboratorio para facilitar la adopción de intervenciones personalizadas. Como así también revisar la ley de protección de datos para permitir un uso racional de los mismos.
- 4- Los funcionarios y principalmente los financiadores deben dejar de lado prejuicios sobre que la medicina personalizada es demasiado costosa e invertir en procesos de evaluación de tecnologías sanitarias para asegurar una toma de decisiones informada, para dejar de hablar de costo y hablar de valor.
- 5- La construcción de un marco de referencia donde todos los involucrados aporten sus conocimientos y experiencia no solo servirá de base para que la oncología de precisión sea una realidad en Argentina, sino que también mejorará la función del sistema de salud en su conjunto, el cual hoy no puede considerarse como un sistema sustentable.

Índice de Contenidos

MARCO TEORICO.....	11
CAPITULO 1: INVERSION EN SALUD A NIVEL MUNDIAL, REGIONAL Y EN ARGENTINA.	12
Estructura del financiamiento de la salud en America Latina.....	14
Gasto público en salud y peso en el gasto total.....	15
Desafíos del financiamiento para los países: Aumentar la inversión pública, una necesidad prioritaria.	16
Cuánto gasta Argentina en Salud: un análisis de las cuentas en el sector público, privado y de la seguridad social	18
CAPITULO 2: GENOMICA	20
¿Qué es Genómica?.....	20
Procesos mutacionales en cáncer	21
Oportunidades de secuenciación del genoma para el manejo del cáncer.....	22
Prediciendo el futuro riesgo de cancer desde el genoma germinal.	23
Epidemiología y Salud Pública.	24
Estrategias para la intervención en las etapas premalignas.....	24
Diagnóstico de cáncer.	25
Clasificación del tumor.	26
Predecir el resultado del paciente.....	26
Tratamiento de precisión en cáncer.....	27
Monitoreo del cáncer.....	28
Personalización de la atención en cáncer.	29
CAPITULO 3: TRANSFORMACION DIGITAL Y TECNOLOGICA EN ONCOLOGIA.....	32
Desafíos para la gestión de Big Data: datos genómicos y clínicos.	33

Oportunidades para la inteligencia artificial (IA) en la medicina de precisión avanzada.	36
Habilitación de sinergias entre la inteligencia artificial y la patología digital.	37
Inteligencia artificial en informática química y descubrimiento de fármacos.	38
CAPITULO 4: ROL DE ACTORES INVOLUCRADOS EN MEDICINA DE PRECISION. ...	40
Vinculación de la perspectiva de las partes interesadas con la evaluación del valor de la medicina de precisión.	40
Hacia la integración de la medicina de precisión en los marcos de evaluación de valor existentes	48
Incorporación del rendimiento del mecanismo de "precisión"	49
CAPÍTULO 5: DESARROLLO	51
Medicina personalizada en América Latina. Universalizar la promesa de innovación	51
Evaluación de las intervenciones personalizadas.	66
Comparación entre países. Tres grupos en la ruta hacia la medicina personalizada.	67
El camino a seguir	75
CAPITULO 6: DISCUSION Y CONCLUSIONES.	79
ANEXO 1:	104
Referencias.....	106

Índice de Tablas

TABLA 1: PERSPECTIVA DEL PACIENTE.....	41
TABLA 2: PERSPECTIVA DEL SISTEMA.....	42
TABLA 3: PERSPECTIVA SOCIAL	46
TABLA 4: ORGANIZACIONES ALIADAS	93

Índice de Imágenes

IMAGEN 1: SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL GENOMA (HTTPS://WWW.MERIEUXNUTRSCIENCES.COM , 2020)	21
IMAGEN 2: OPORTUNIDADES DE SECUENCIACIÓN DEL GENOMA PARA EL MANEJO DEL CÁNCER. (JYOTI NANGALIA, 2019)	23
IMAGEN 3: FUTURO REPORTE GENÓMICO DEL CÁNCER. (JYOTI NANGALIA, 2019)	30
IMAGEN 4: ÁMBITOS CLAVES EN LOS SISTEMAS DE SALUD PARA EL PROGRESO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA. (MEDICINA PERSONALIZADA EN AMÉRICA LATINA, 2020)	52
IMAGEN 5: COMPONENTES DEL MARCO EIU. (MEDICINA PERSONALIZADA EN AMÉRICA LATINA, 2020).....	58
IMAGEN 6: EJEMPLOS DE BUENAS PRÁCTICAS EN PAÍSES CON MAYOR DESARROLLO. (MEDICINA PERSONALIZADA EN AMÉRICA LATINA, 2020)	58
IMAGEN 7: FINANCIAMIENTO EN SALUD CON APORTES GUBERNAMENTALES Y OBLIGATORIOS COMO UN PORCENTAJE DEL PBI, 2017. (MEDICINA PERSONALIZADA EN AMÉRICA LATINA, 2020)	64

INTRODUCCION

¿De qué hablamos cuando nos referimos a la medicina de precisión o medicina personalizada? Una de las principales revoluciones en el tratamiento de los pacientes con cáncer ha sido el poder establecer decisiones terapéuticas de forma personalizada, es decir, en función de las características genómicas y moleculares del tumor de cada paciente. Esto es lo que se denomina medicina de precisión. La medicina de precisión permite que un porcentaje de pacientes con diferentes tumores puedan recibir tratamientos dirigidos (personalizados, dirigidos a estas alteraciones moleculares o genómicas que provocan el desarrollo del tumor) los cuales tienen una mayor especificidad y por tanto una mayor eficacia y menor toxicidad comparados con los tratamientos convencionales. Es importante resaltar que a pesar de que se evalúa si los pacientes con cáncer son candidatos o no a recibir tratamientos personalizados mediante test genómicos realizados en el tumor o en sangre periférica, todavía es un porcentaje limitado los pacientes que se pueden beneficiar de esta estrategia terapéutica. Esto es debido a que no todos los tumores expresan alteraciones potencialmente tratables; porqué existen alteraciones para las que actualmente no hay tratamientos dirigidos; o bien porqué los medicamentos para determinadas alteraciones están aún en fase de desarrollo y experimentación. En este último escenario, la medicina de precisión permite que estos pacientes puedan beneficiarse de la inclusión en ensayos clínicos que evalúan la eficacia de terapias dirigidas contra dichas alteraciones. Esta revolución ha supuesto un cambio en el enfoque terapéutico del paciente oncológico y una reorganización de los Servicios de Oncología Médica.

Todos los análisis genómicos y moleculares realizados ayudan a obtener un mejor conocimiento acerca de la naturaleza de los diferentes tipos de tumores. Además, toda la información genómica, así como la respuesta a los tratamientos dirigidos puede compartirse con otros investigadores, generando un conocimiento oncológico global que ayuda al desarrollo científico. Finalmente, la medicina de precisión permite impulsar la investigación clínica al determinar el porcentaje de pacientes con una determinada alteración que podrían beneficiarse de un tratamiento dirigido, fomentando el desarrollo de nuevos fármacos.

Sin embargo, la medicina de precisión es un reto, un reto necesario si queremos estar a la vanguardia de la atención médica, que requiere de planes estratégicos nacionales que fomenten

su implementación para evitar inequidades diagnósticas y terapéuticas. Además, la implementación de esta estrategia debe venir acompañada de proyectos de investigación, indicadores de calidad, historias clínicas electrónicas que integren los datos de los pacientes y que permitan compartir la información generada, todo ello bajo un marco regulatorio que asegure el tratamiento de los datos y la confidencialidad de la información. Sumado a lo anteriormente listado debe también producirse un cambio a determinadas políticas públicas que acompañe a todos los actores involucrados. Todo ello va a fomentar el conocimiento necesario que permitirá una mejor atención al paciente con cáncer de una manera sustentable para el estado y el sistema de salud, ya que todo esto si bien genera valor, tiene un costo económico asociado que pocos están dispuestos a pagar actualmente. (Margaret A. Hamburg, 2010)

En la siguiente tesis se plantean un objetivo general y tres objetivos específico:

A. Objetivo General

1. Análisis comparativo de la situación argentina en relación los países más desarrollados en el concepto y aplicación de medicina personalizada en Oncología. ¿Cuán lejos o cerca estamos?

B. Objetivos Específicos

1. ¿Cómo es el ecosistema de medicina personalizada en Argentina y qué factibilidad existe para identificar socios estratégicos que pueden impulsar la visión de esta?
2. ¿Cuáles son los aspectos críticos necesarios por trabajar para modificar el ecosistema local para acompañar la evolución de la medicina personalizada en oncología?
3. ¿Cómo hacer a la medicina personalizada en oncología una realidad sustentable en Argentina?

MARCO TEORICO

El presente marco teórico brindara a lector entendimiento de los pilares sobre los que hoy se apoya el concepto de medicina personalizada, y como la integración de los mismos entre ellos es fundamental para que la misma sea una realidad equitativa para los pacientes oncológicos en los diferentes países, los cuales se encuentran en distintas etapas de compresión y/o aplicación de cada uno de estos pilares, como así también comprender la importancia de que el entorno socio económico del país debe acompañar esta transformación, y todos los involucrados velar porque esto se realice de una manera sustentable para todos y cada uno de ellos.

CAPITULO 1: INVERSION EN SALUD A NIVEL MUNDIAL, REGIONAL Y EN ARGENTINA.

El gasto en salud está creciendo más rápidamente que el resto de la economía mundial, y representa el 10% del producto interno bruto (PIB) mundial. Un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra una rápida trayectoria ascendente del gasto sanitario mundial, que es particularmente notable en los países de ingresos bajos y medianos, donde el gasto sanitario está aumentando en promedio un 6% anual en comparación con un 4% en los países de ingresos altos.

El gasto sanitario se compone de gasto público, pagos directos (esto es, los pagos realizados por las personas para sufragar los costos de la atención recibida) y fuentes como el seguro médico voluntario, los programas de salud proporcionados por los empleadores y las actividades de las organizaciones no gubernamentales.

Los gobiernos se hacen cargo en término medio del 51% del gasto sanitario de un país, mientras que más del 35% del gasto sanitario por país se sufraga mediante pagos directos. Una consecuencia de ello es que cada año 100 millones de personas se ven sumidas en la pobreza extrema. (ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, 2019)

Con US\$ 9.055 per cápita, Noruega es el país del mundo que más invierte en salud. El segundo lugar lo ocupa Suiza, con US\$ 8.979 per cápita, y tercero se ubica Estados Unidos, con US\$ 8.895, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), procesados por el Banco Mundial, que contabiliza tanto el gasto público como el privado.

En el otro extremo, países como Eritrea, República Democrática del Congo y Etiopía invierten menos de US\$ 20 anuales por habitante en el sistema de salud. “Los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) en su conjunto gastan una media de US\$ 3600. En el otro extremo de la escala de ingresos, algunos países presentan dificultades para garantizar el acceso incluso a los servicios más básicos”, señalaba un informe de 2010 de la OMS.

La Argentina ocupa el puesto 44 de este ranking, con una inversión de US\$ 995 per cápita (de acuerdo a datos de 2012), y se ubica en el cuarto lugar entre los países sudamericanos, detrás de Uruguay, Chile y Brasil. La cifra lo ubica por encima del promedio de América Latina y el Caribe, que registró un gasto de 729 dólares per cápita.

La estructura de atención pública de la salud en la Argentina se concentra principalmente en aquellos que no disponen de cobertura formal y que ingresan al sistema a través de los Centros de Atención Primaria de la Salud y los hospitales. (CHEQUEADO, 2014)

Los países más desarrollados que actualmente entienden que el gasto en salud no es tal, sino más bien una inversión, son aquellos que destinan mayor porcentaje de su Producto Bruto Interno a salud.

El principal problema en América Latina es que las inversiones para reformar y mejorar los sistemas de salud no siempre se han orientado a afrontar los nuevos desafíos, relacionados en gran medida con la transición demográfica y epidemiológica, así como con las expectativas de la población. Está comprobado que cuando existen barreras de acceso a los servicios (ya sean económicas, geográficas, culturales, demográficas, u otras) el deterioro de la salud no solo implica mayores gastos, sino también la pérdida de ingresos. La inexistencia de mecanismos de protección contra el riesgo financiero de la enfermedad origina y perpetúa un círculo vicioso de enfermedad y pobreza. La insuficiencia de financiamiento y la ineficiencia en la asignación y el uso de los recursos disponibles para la atención de la salud representan retos importantes para el avance hacia la equidad y la protección financiera. En efecto, el promedio de gasto público en salud en la Región de las Américas se encuentra alrededor del 4% del producto interno bruto, un nivel muy bajo en comparación con el 8% que en promedio destinan los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) a esta partida. El pago directo (o gasto de bolsillo) en el momento de la prestación de los servicios, la fuente de financiamiento más ineficiente y regresiva representa un flujo inestable de recursos financieros y constituye una barrera de acceso que impide o retrasa la atención y la hace más costosa para las personas y el sistema; tiene además un impacto relativamente mayor en las personas con

menores recursos, para quienes el más mínimo pago puede representar una fracción importante de su presupuesto.

Estructura del financiamiento de la salud en América Latina

Los arreglos institucionales en las decisiones del financiamiento son cruciales. En el ámbito de la recaudación y la definición y estructuración de las fuentes de origen de los recursos, se trata de decisiones que pertenecen a la política fiscal y se han construido históricamente, y que en ausencia de un cambio o reforma importante no se relacionan directa o exclusivamente con el sector de la salud, sino que se refieren al conjunto del Estado y del gobierno. En la mayoría de los países las decisiones operativas de financiamiento, año a año, se toman en los ministerios de hacienda y de salud como parte de un proceso de planificación, con el involucramiento del sistema político democrático, ya que en la mayoría de los casos la principal fuente de recursos (o una parte importante de ella), en forma de presupuesto, es aprobada por los parlamentos. Otras fuentes de financiamiento las define el propio mercado a través del gasto privado.

La Región dispone mayoritariamente de sistemas segmentados en los que varias entidades realizan esta función de manera estanca y, por lo tanto, con poca o ninguna solidaridad, de la misma forma que es posible caracterizar el financiamiento a partir de sus funciones, también se puede agregar el factor de desarrollo y cambio de los sistemas. En efecto, la estrategia de salud universal caracteriza como un gran problema la segmentación y fragmentación de los sistemas de salud. Los países emprenden caminos de transformación, reforma o cambios continuamente, y estos esfuerzos definen también estrategias en relación con el financiamiento.

Por ejemplo, cuando Chile emprendió la reforma de las garantías explícitas de salud en el año 2005, se manifestó como un avance contra los problemas de acceso y fragmentación del sistema de atención de salud, pero no abordó los problemas de segmentación de los diversos fondos de riesgos existentes. Por otra parte, el seguro popular mexicano, por su diseño, dio lugar a un nuevo esquema de asistencia en el intento de dar cabida a un grupo poblacional que estaba excluido respecto del acceso a la salud, lo que a su vez supuso mayor equidad, pero no menor

segmentación. Algo similar ocurrió en Perú, con la creación e implementación paulatina del Seguro Integral de Salud, aunque en este caso parece que el aumento de cobertura no ha conducido a mayor equidad. La reforma uruguaya, con un recaudador y pagador único (FONASA), aborda con decisión la segmentación, implementa la mancomunación y promueve la solidaridad del financiamiento. Sin embargo, se enfrenta al desafío de reducir la fragmentación, lo que podría abordarse tal vez usando las formas del financiamiento en la compra que permitan un avance hacia el sistema integral, integrado y basado en la atención primaria.

En los Estados Unidos, entre los años 2010 y 2016 se implementó el Affordable Care Act (ACA), una reforma sustantiva para el contexto de ese país, que ha promovido la incorporación de importantes grupos de personas al aseguramiento y la cobertura, a través de tres líneas de trabajo: 1) universalidad y seguro obligatorio, de manera que todos los ciudadanos estén asegurados; 2) regulación de las primas comunitarias y afiliación abierta para impedir la discriminación de las personas mayores y evitar el rechazo de los asegurados por parte de los seguros; y 3) subsidios a quienes cumplen los requisitos (bajos ingresos) para beneficiarse de la cobertura, a la par de una ampliación importante de los programas nacionales Medicare y Medicaid.

Gasto público en salud y peso en el gasto total

Si observamos lo que sucede con el gasto total en salud (GTS) y su composición público-privada, destaca que en aquellos países que superan el umbral del 6% el Gasto Público en Salud representa más de un 70% del GTS, con excepción de Estados Unidos. Además, para los casos de Bolivia, Canadá, Colombia, Costa Rica, Panamá y Uruguay dicho balance se asemeja al promedio de los países que componen la OCDE (73%). El GTS en relación con el Producto Bruto Interno en el caso de Estados Unidos, que se sitúa en el 17%, es conocido por ser el más alto del mundo, sin que se dé una correspondencia proporcional en cuanto a resultados en salud. Esto permite advertir que no solo se requieren más recursos, sino que hay que procurar su empleo con eficiencia.

Cabe advertir que estos indicadores no ofrecen información respecto de la calidad del gasto, que solo se podría obtener comparándolos con los resultados en salud poblacionales. Una forma de hacerlo sería comparar el gasto en salud con la esperanza de vida y con la mortalidad.

El gasto farmacéutico total representa una proporción creciente del Gasto Total en Salud, desde el 17% registrado en el 2010 hasta la tercera parte que se ha proyectado para el 2017. Los gastos farmacéuticos per cápita en el 2015 se calcularon en US\$ 176 nominales (US\$ 264 ajustados por paridad de poder adquisitivo), donde el 25% de los gastos los asume el sector público, y el 75% restante, los seguros privados y los hogares (estos últimos mediante pagos directos). En el 2010, el gasto total en productos farmacéuticos fue de 94 000 millones de dólares, el 1,2% del PIB, y en el 2015 esta partida ascendió a 167 000 millones de dólares, el 1,8 por ciento del PIB.

Se prevé que esta tendencia aumente y que en el 2017 alcance el 2,2%. Entre el 2010 y el 2015, la participación de los productos farmacéuticos en el valor global del comercio aumentó un 15%, desde el 1,2% al 1,38% del PIB.

Desafíos del financiamiento para los países: Aumentar la inversión pública, una necesidad prioritaria.

La situación del financiamiento de la salud en la Región está lejos de alcanzar los objetivos establecidos por los países en el 2014 al suscribir la estrategia de salud universal. De hecho, solo un grupo reducido de países ha alcanzado el 6% del PIB en gasto público en salud, y el gasto directo en la Región es el 33% del Gasto Total en Salud. La historia de aumento del gasto público per cápita tiene un crecimiento moderado, con elasticidades relativamente bajas del gasto en salud respecto del crecimiento económico (por debajo de 1 en muchos países). Incluso el punto más alto de Gasto Publico en Salud del año 2009 fue producto del impacto de la crisis en el Producto Bruto Interno de los países de la Región, y no de un aumento absoluto de dicho gasto. Sin embargo, a pesar de que el Producto Bruto Interno en promedio recupera su ritmo de crecimiento ya en 2010, y lo mantiene hasta el 2014, las situaciones particulares en la Región en respuesta a la crisis mundial hacen que varios países mantengan la caída del Gasto Publico en Salud sobre el Producto Bruto Interno.

Existe eficiencia en la asignación de recursos en un sistema de salud cuando se logra una combinación óptima de reducción de la morbilidad y la mortalidad y de aumento en la protección financiera de los hogares, que permita el acceso equitativo a los servicios de salud con unos recursos dados. En este caso, los esfuerzos están destinados a producir lo que la sociedad necesita y espera, en términos de salud y bienestar, y en la tarea se ven implicados el conjunto del Estado y la sociedad. El grado de eficiencia productiva y de eficiencia técnica que se alcance dependerá de cómo se gestionen los servicios de salud o, dicho de otro modo, de cómo se consiga la mejor capacidad resolutive a través de mejoras en la coordinación y la articulación entre niveles y redes asistenciales.

A modo de síntesis podríamos decir que la Región presenta una situación bastante definida en términos de financiamiento de la salud. El gasto público aumentó entre el 2010 y el 2015, pero lo hizo a un ritmo muy lento, y el gasto de bolsillo cayó, pero no lo suficientemente rápido. En este contexto, se producen avances sustantivos en algunos casos, con aumentos decididos del gasto público en salud en Uruguay, y la sostenibilidad de la meta en los casos de Canadá, Costa Rica, Cuba y Estados Unidos, que la habían logrado previamente. Se producen aumentos muy relevantes, considerando el nivel de gasto público en el pasado, en Bolivia, Ecuador, Nicaragua y Perú, junto a tendencias claras de disminución de los pagos directos, como ocurre en los casos de Bolivia, Brasil, Colombia, El Salvador y Perú. Las políticas relacionadas con la presión fiscal podrían jugar un papel importante en Bolivia, Brasil, Ecuador y Nicaragua, de manera que alcancen la meta referencial del 6% del PIB pronto. Por otra parte, el grado en que se ha priorizado el gasto en salud en muchos países no ha sido suficiente, aun en un contexto de crecimiento económico. A modo de ejemplo, y considerando solo los países de mayor población de cada subregión, se pueden citar los casos de Argentina, Guatemala, Jamaica, Las Bahamas, México, Panamá y Venezuela, que mostraron elasticidades de gasto en salud respecto del aumento del PIB negativas. Con todo, los países constatan avances en materia de eficiencia en la integración asistencial y el fortalecimiento de la atención primaria a través de iniciativas de distinto tipo, en algunos casos con importantes niveles de éxito en sus indicadores de salud. (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, s.f.)

Cuánto gasta Argentina en Salud: un análisis de las cuentas en el sector público, privado y de la seguridad social

El gasto de Argentina en salud alcanzó en 2017 el 9,4% del Producto Bruto Interno (PBI), de acuerdo con los resultados de un trabajo realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, con la cooperación de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), que llevó más de un año de desarrollo.

De la cifra total del gasto, el 2,7% corresponde al Gasto Público; el 3,9%, al Gasto de la Seguridad Social -incluyendo PAMI, la obra social de los jubilados y pensionados del país-, mientras que el Gasto Privado representó en 2017 el 2,8% restante, según el análisis iniciado en 2018. (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, s.f.)

De todo lo antes descripto se desprende un desafío importante para poder financiar los distintos componentes necesarios, y que serán descriptos a lo largo de esta tesis, para poder llevar adelante una oncología de precisión en Argentina, ya que hoy sabemos cuantos es el gasto publico en los distintos países, pero es muy difícil discriminar y conocer como son destinados o distribuidos en lo referente a las distintas patologías y a los servicios necesarios para una adecuada atención en salud.

Para empezar los estados deberían dejar de llamar gasto publico y en su lugar hablar de inversión en salud pública, y entender que una población sana y menos pacientes oncológicos representa un negocio para muchos actores, pero principalmente para los estados.

El Laboratorio AstraZeneca invirtió cerca de u\$s 80 millones, en argentina como hub de investigación para que se trabaje en el desarrollo de medicamentos y soluciones de medicina de precisión, un enfoque que busca adaptar las drogas a las necesidades específicas de grupos seleccionados de pacientes, y este es uno de los pocos daots numéricos de inversión en mediciona de precision que tenemos actualmente ya que no hay desglose numerico de la inversión requerida

en cada actividad necesaria desde secuenciación genómica, inversión en historias clínicas electrónica, digitalización de sistemas de salud, recursos humanos necesarios, inversión en capacitación sobre tecnologías de salud, bioinformática, evaluaciones de tecnologías sanitarias, etc, todos estos puntos serán detallados conceptualmente en la tesis, sin contar con datos de inversión requerido en cada aspecto dado la dificultad de obtener esa información en este momento.

CAPITULO 2: GENOMICA

¿Qué es Genómica?

Estudio de un conjunto completo de ADN (con todos sus genes) de una persona u otro organismo. Casi todas las células del cuerpo de una persona tienen una copia completa del genoma. El genoma contiene toda la información necesaria para el desarrollo y el crecimiento de una persona. El estudio del genoma ayuda a los investigadores a entender la interacción de los genes entre sí y con el entorno, así como la manera en que surgen ciertas enfermedades, como el cáncer, la diabetes y las afecciones del corazón. Es posible que esto lleve a nuevas maneras de diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades. (Instituto Nacional del Cancer, s.f.)

El cáncer se deriva de un clon de células somáticas que ha escapado de las restricciones incorporadas que gobiernan la función celular saludable, lo que lleva a una proliferación incontrolada, invasión de tejidos, evasión inmune y la remodelación del microambiente de tejido local. Muchas de estas propiedades celulares surgen de mutaciones somáticas que se acumularon en el clon del cáncer a lo largo de la vida. Los métodos modernos de secuenciación de ADN han permitido la caracterización genómica completa de los cánceres en una escala sin precedentes, lo que conduce inicialmente a una mejor comprensión de la biología del cáncer y, más recientemente, a las aplicaciones clínicas. Estos incluyen mejoras en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer, la identificación de nuevos objetivos terapéuticos, el apoyo a la toma de decisiones terapéuticas y las aplicaciones en el monitoreo de enfermedades.

Los métodos de secuenciación de ADN masivamente paralelos, también llamados "secuenciación de próxima generación", permiten el análisis simultáneo de millones de fragmentos de ADN. Una muestra del tumor de un paciente puede secuenciarse junto con una muestra de tejido normal, generalmente sangre, del mismo paciente, lo que permite identificar variantes genéticas y clasificarlas como mutaciones somáticas, encontradas solo en la muestra del tumor o polimorfismos heredados (línea germinal), también presente en la muestra normal. Los estudios de prueba de principio mostraron la viabilidad de identificar todas las mutaciones somáticas adquiridas por el clon del cáncer, como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (Meriux Nutrisciences, s.f.) . Estos estudios han sido seguidos ahora

por análisis de datos de decenas de miles de pacientes, generando una amplia visión de la biología del cáncer

De la cepa aislada al informe final

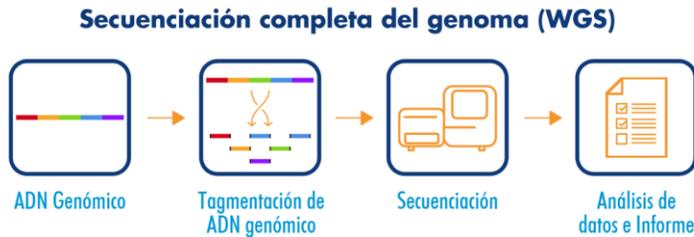


Imagen 1: Secuenciación completa del Genoma (Meriux Nutrisciences, s.f.)

Ecuación La implementación clínica inicial de la secuenciación masiva paralela típicamente ha implicado la denominada secuenciación dirigida, seleccionando ya sea para los aproximadamente 300 a 600 genes que se sabe que causan cáncer o para todos los genes que codifican proteínas, que representan aproximadamente el 1% del genoma. Las principales ventajas de la secuenciación dirigida son costos más bajos y un análisis más profundo de regiones específicas del genoma que se sabe que son más importantes para la biología del cáncer. Sin embargo, a medida que los costos de secuenciación disminuyan aún más, la secuenciación de los 3 mil millones de pares de bases del genoma probablemente surgirá como el estándar, ya que esto permitiría identificar todos los tipos de mutación en todas las regiones del genoma. (Jyoti Nangalia, 2019)

Procesos mutacionales en cáncer

La mutación somática puede surgir de procesos mutacionales endógenos y exógenos. Los mutágenos exógenos incluyen productos químicos (p. Ej., Tabaco, aflatoxina B1 y agentes quimioterapéuticos), radiación ionizante y luz ultravioleta, todos los cuales dañan el ADN y generan mutaciones cuando las bases dañadas se reparan o copian incorrectamente. Las mutaciones también pueden surgir de procesos intrínsecos a las células, como los errores que ocurren durante la replicación del ADN, las especies reactivas de oxígeno, la reparación deteriorada del ADN y la actividad de los virus. Muchos de estos procesos intrínsecos a las células ocurren a un ritmo constante a lo largo de la vida, lo que lleva a una acumulación lineal de mutaciones con el aumento de la edad.

El daño en el ADN que surge de los procesos mutacionales a menudo enriquece secuencias de ADN particulares, creando firmas distintivas en el genoma del cáncer. Se han identificado más de 30 de estas firmas, algunas entendidas, otras misteriosas. Estas firmas mutacionales pueden especificar si se produjo un cáncer de pulmón de un fumador o no fumador, si un carcinoma hepatocelular surgió a través de la exposición al carcinógeno aflatoxina B1, cómo la luz ultravioleta ha moldeado un melanoma, y si las mutaciones en BRCA1 o BRCA2 causaron un cáncer de ovario. También hay muchas firmas de anomalías cromosómicas a gran escala, que nuevamente surgen de una combinación de procesos externos y endógenos.

Clínicamente, las firmas mutacionales pueden ayudar a la toma de decisiones terapéuticas. Una deficiencia en la reparación de desajustes aumenta enormemente las tasas de mutación, generando variantes reconocidas por el sistema inmune. Como resultado, estos tumores, que tienen firmas mutacionales características pueden tener respuestas impresionantes a la inmunoterapia. Una deficiencia en la recombinación homóloga a través de la pérdida de BRCA1 o BRCA2 hace que las células cancerosas se vuelvan dependientes de otras vías de reparación del ADN, lo que lleva a firmas mutacionales distintivas y la vulnerabilidad a la inhibición de esas otras vías de reparación. Los inhibidores de la poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa (PARP), que matan las células con roturas de ADN, tienen actividad en los cánceres de mama, ovario y páncreas entre los portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2. Se observan firmas mutacionales de deficiencia de recombinación homóloga en estos tipos de tumores más allá de aquellos con pérdida de BRCA1 o BRCA2, lo que sugiere que otros pacientes también pueden beneficiarse de dicha terapia.

Oportunidades de secuenciación del genoma para el manejo del cáncer.

El papel causal que juega la mutación en la biología del cáncer significa que la secuenciación del genoma ofrece oportunidades para dar forma a la terapia contra el cáncer en múltiples puntos de tiempo durante la vida de un paciente como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

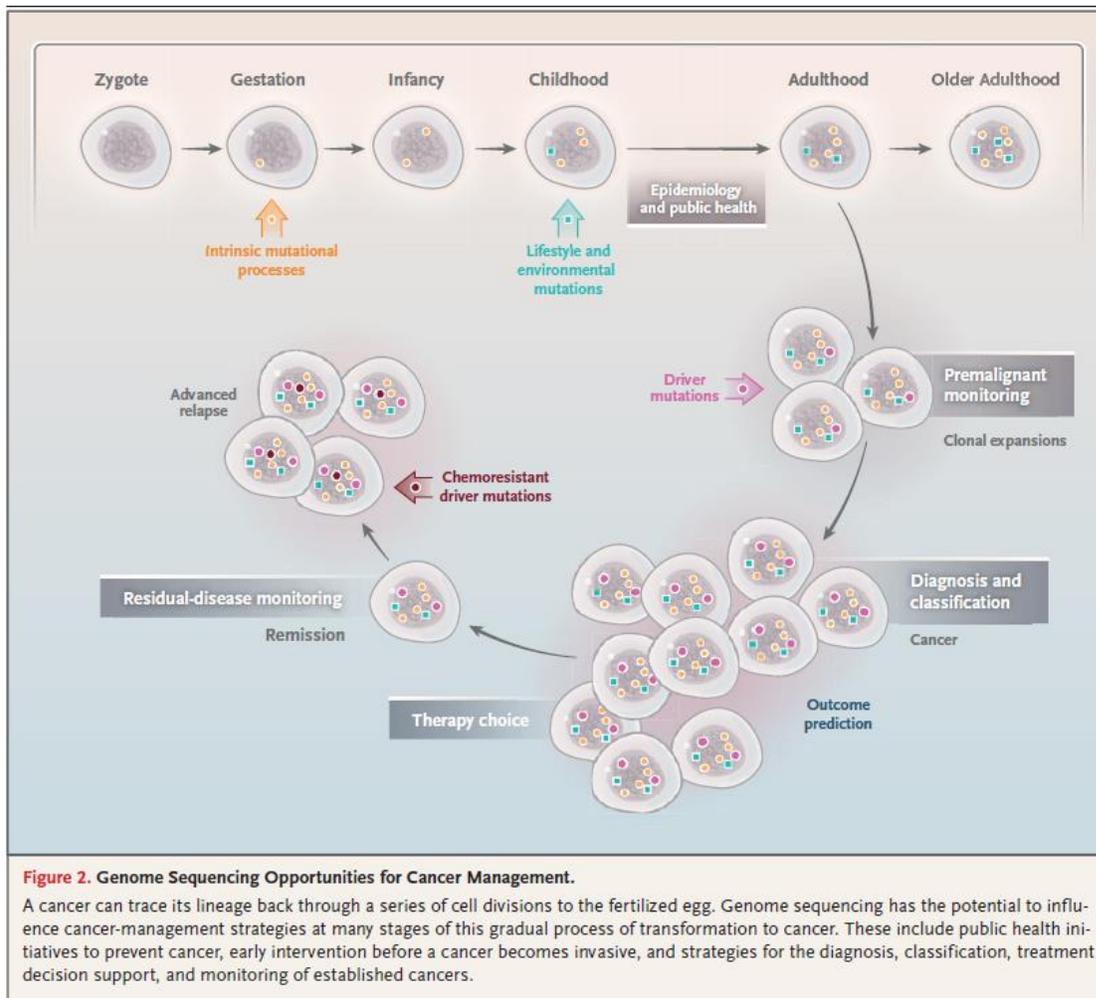


Imagen 2: Oportunidades de secuenciación del genoma para el manejo del cáncer. (Jyoti Nangalia, 2019)

Prediciendo el futuro riesgo de cáncer desde el genoma germinal.

El genoma heredado (línea germinal) se puede determinar en cualquier etapa de la vida, lo que permite predecir el riesgo de una persona de tener cáncer en el futuro. Actualmente, la detección de variantes heredadas de alta penetrancia se lleva a cabo en familias con grupos de tipos de tumores particulares, con más de 100 genes de predisposición al cáncer de alta penetración. Muchos causan síndromes tumorales específicos, como mutaciones de VHL que provocan hemangioblastomas y cánceres renales, pero muchas variantes de línea germinal de alta penetrancia aumentan el riesgo de una gama más amplia de cánceres que la descrita clásicamente. Se encuentran variantes patogénicas de alta penetrancia en 5 a 10% de los pacientes con cáncer no seleccionados, pero la mayoría de la predisposición hereditaria se puede atribuir a miles de

alelos comúnmente presentes en la población que individualmente proporcionan un riesgo ligeramente mayor de cáncer. Los cánceres mejor caracterizados ahora tienen más de 100 regiones genómicas asociadas con el riesgo, lo que representa más del 15 al 20% del riesgo relativo familiar. El genoma de la línea germinal también se puede utilizar para identificar a los pacientes con riesgo de efectos tóxicos por la quimioterapia debido a la variación en las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Saber que un paciente tiene una variante de alta penetrancia generalmente desencadenará programas intensivos de detección, cirugía profiláctica o ambos; tales estrategias han mejorado los resultados en pacientes con síndrome de Li-Fraumeni o BRCA1 o BRCA2 heredado. (Jyoti Nangalia, 2019)

Epidemiología y Salud Pública.

El hecho de que las firmas mutacionales pueden actuar como una huella digital para carcinógenos exógenos anuncia una nueva ola de "epidemiología molecular". Las tasas de incidencia para muchos tipos de cáncer varían globalmente por orden de magnitud, aunque la causa de esta variabilidad no está clara. Los genomas de tumores de regiones de alta y baja incidencia pueden revelar exposiciones ocupacionales o de estilo de vida responsables de esta variación. Este potencial se ejemplifica con datos emergentes que muestran el efecto mutágeno del ácido aristolóquico en regiones con alta incidencia de cáncer renal y hepático. La planta de aristolochia, de la que deriva el ácido aristolóquico, se usa como medicina herbal, especialmente en el este de Asia, y crece en forma silvestre a lo largo de la cuenca del Danubio, donde contamina las cosechas de trigo. La mayoría de los tumores renales en Rumania tienen miles de mutaciones con una firma mutacional exactamente replicada al exponer las células al ácido aristolóquico in vitro. Junto con los datos epidemiológicos, el caso del ácido aristolóquico como un agente causal importante de cánceres en estas regiones está estimulando al público iniciativas de salud para reducir la exposición. (Jyoti Nangalia, 2019)

Estrategias para la intervención en las etapas premalignas.

Muchos cánceres pasan por etapas tempranas reconocibles de la enfermedad: el objetivo de los programas de detección es identificar y tratar dichos cánceres antes de que se vuelvan incurables.

Sin embargo, no todas las lesiones en etapa temprana acortarán la vida de un paciente, por lo que existe el riesgo de sobretreatment. La secuenciación del genoma de las lesiones de cáncer tempranas puede ayudar a estratificar qué lesiones tienen más probabilidades de progresar y cuáles podrían controlarse de forma segura sin una intervención inicial. Por ejemplo, aproximadamente la mitad de las displasias escamosas de alto grado y los carcinomas in situ del bronquio progresan a carcinoma invasivo, pero una tercera regresa espontáneamente. Aquellos que progresan tienen una carga de mutación más alta, más cambios en el número de copias y más mutaciones impulsoras que aquellos que regresan, lo que sugiere que puede ser posible identificar qué lesiones necesitan intervención temprana. Del mismo modo, aproximadamente del 10 al 20% de las personas sanas mayores de 70 años tienen clones en la sangre que tienen las primeras mutaciones impulsoras de un cáncer mielóide: la integración de las características clínicas, de laboratorio y genómicas puede sugerir cuáles de estos pacientes es más probable que tenga progresión a leucemia mielóide aguda. Se están realizando estudios a gran escala para evaluar el valor predictivo de los cambios genómicos observados en otras neoplasias tempranas, como el esófago de Barrett, cáncer de próstata de riesgo intermedio, y carcinoma ductal de mama. Estos estudios de prueba de principio, aunque todavía no están listos para la implementación clínica, presagian una era de intervención temprana más personalizada para el cáncer. (Jyoti Nangalia, 2019)

Diagnóstico de cáncer.

Ciertas mutaciones somáticas son patognomónicas. se abre en una nueva pestaña para cánceres específicos, lo que sugiere que pueden usarse con fines de diagnóstico. Las pruebas clínicas para tales mutaciones se ejemplifican mejor en hematología oncológica, en la que la identificación de mutaciones como la mutación JAK2 V617F o una translocación BCR-ABL en los análisis de sangre confirma una neoplasia mielóide subyacente, lo que simplifica las vías de diagnóstico y a menudo evita la biopsia invasiva. Para los tumores sólidos, la secuenciación del genoma puede facilitar la interpretación de pequeñas biopsias prequirúrgicas, especialmente las aspiraciones con aguja fina en las que el análisis histológico puede no ser concluyente.

Clasificación del tumor.

Los sistemas de clasificación se esfuerzan por agrupar los cánceres en categorías, de modo que se definan distinciones claras y se definan similitudes dentro de los subgrupos individuales. En la práctica clínica actual, los tumores se clasifican según el tejido de origen, la categoría histológica y el estadio; estas clasificaciones proporcionan un lenguaje universal para describir el cáncer y las cohortes de un paciente individual en ensayos clínicos. A medida que se completa el catálogo de mutaciones que conducen a los cánceres comunes, anticipamos que los cánceres recibirán una categorización de acuerdo con sus características genómicas, junto con su tipo histológico y el estadio tumor-ganglio-metástasis. (

Una clasificación genómica tiene la ventaja de que agrupa los tumores en función de las mutaciones impulsoras que causan la enfermedad y, por lo tanto, está inherentemente vinculada a la biología de la enfermedad, lo que garantiza la estabilidad a largo plazo y la reproducibilidad de la clasificación. Las pacientes con características genómicas similares tienden a tener características clínicas y respuestas terapéuticas similares, evidenciadas por mejores resultados para la leucemia mieloide aguda PML-RARA-positiva y el cáncer de mama HER2-positivo con terapias dirigidas a sus mutaciones impulsoras definitorias. (Jyoti Nangalia, 2019)

Predecir el resultado del paciente.

Dado su papel causal en la biología de la enfermedad y la considerable variabilidad en la distribución entre los pacientes, las mutaciones impulsoras contienen mucha información sobre el futuro curso clínico de un cáncer. Gran parte de esta información es ortogonal a las variables clínicas y, por lo tanto, la precisión del pronóstico aumenta al combinar datos clínicos y genómicos. Las asociaciones pronosticas de genes individuales tienden a ser específicas para tipos de tumores particulares, como las mutaciones SF3B1 que confieren un buen pronóstico en la mielodisplasia, pero un mal pronóstico en la leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, surgen algunos principios generales, por ejemplo, las mutaciones TP53 generalmente empeoran el pronóstico, la inestabilidad genómica y la amplia variación en el número de copias generalmente se asocian con tumores más agresivos o resistentes al tratamiento, y la supervivencia generalmente se deteriora con un número cada vez mayor de mutaciones del conductor.

En la práctica clínica actual, muchas decisiones de tratamiento se basan en los resultados pronosticados por los pacientes, ya sea que se juzgue de acuerdo con la etapa, el grado o la genética: por ejemplo, las decisiones sobre si usar quimioterapia adyuvante para el cáncer colorrectal según la etapa; la vigilancia activa o la cirugía para el cáncer de próstata localizado según el puntaje de Gleason, y el trasplante de células madre o la quimioterapia intensiva para la leucemia mieloide aguda, dependiendo de si hay mutaciones conductoras de alto riesgo. La estimación del pronóstico respalda estas elecciones terapéuticas debido al cálculo implícito sobre si la mejora en el pronóstico justifica el aumento de los riesgos de efectos tóxicos de un tratamiento más intensivo.

La secuenciación del genoma facilita las estimaciones de pronóstico que se adaptan personalmente al paciente individual. Dichas estimaciones dependerán de la creación de "bancos de conocimiento" que comprendan datos de pacientes individuales de grandes cohortes y que abarquen el perfil molecular, las variables clínicas, el análisis histológico y la estadificación, junto con los datos de tratamiento y resultados. Más allá de una predicción unidimensional de la probabilidad de supervivencia, tales predicciones personalizadas pueden asignar probabilidades a diferentes resultados clínicos, como recaída a distancia, recaída loco regional o supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y transformación leucémica o supervivencia a largo plazo en pacientes con neoplasias mielo proliferativas. Dicha información es particularmente útil en las decisiones sobre la intensidad del tratamiento: el trasplante alogénico de células madre en la leucemia mieloide aguda, por ejemplo, se puede ofrecer de manera más rentable a aquellos que tienen más probabilidades de beneficiarse si se utilizan pronósticos de precisión basados en la genómica. (Jyoti Nangalia, 2019)

Tratamiento de precisión en cáncer.

La identificación de alteraciones genéticas específicas en tumores ha ayudado a desarrollar y guiar la terapia. Los inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos a la proteína de fusión BCR-ABL1 mejoran drásticamente la supervivencia en pacientes con leucemia mieloide crónica. Vemurafenib, un inhibidor de BRAF, frecuentemente mutado en melanoma, ha mostrado respuestas impresionantes en pacientes con melanoma metastásico, aunque las respuestas son a menudo transitorias debido a la aparición de subclones resistentes. La resistencia es un tema que

emerge repetidamente en el campo de la terapéutica dirigida y está mediada por una gama de mecanismos, que incluyen mutaciones que anulan la unión del inhibidor de molécula pequeña, mutaciones adquiridas en la misma vía de señalización que omiten la proteína farmacológica, mutaciones que activan vías alternativas de señalización proliferativa, y el mantenimiento de una población de células quiescentes con tolerancia a fármacos determinada epigenéticamente. Conocer los probables mecanismos de resistencia puede permitir la terapia preventiva, evidenciada por respuestas más duraderas de melanoma metastásico a la terapia combinada con inhibidores e inhibidores BRAF de MEK1 y MEK2.

A pesar de la promesa de terapias dirigidas, la mayoría de los genomas del cáncer no tienen mutaciones impulsoras para las cuales se las entidades reguladoras hayan aprobado un agente dirigido molecularmente. Algunos tipos de tumores, como el mesotelioma y el carcinoma renal de células claras, están dominados por mutaciones impulsoras que inactivan los genes, un escenario notoriamente difícil para desarrollar terapias dirigidas. Atacar estos tumores depende de encontrar sus vulnerabilidades específicas: las pantallas in vitro de alto rendimiento de las bibliotecas de medicamentos y la edición del genoma revelan dependencias insospechadas de cánceres en genes particulares que podrían explotarse terapéuticamente.

Los nuevos enfoques en el diseño de ensayos clínicos, como los estudios de cesta y paraguas, en los que los pacientes son dirigidos a diferentes terapias en virtud de las mutaciones impulsoras de sus cánceres, han mostrado algunos éxitos ocasionales, pero en general han sido decepcionantes. Sin embargo, hasta ahora, tales estudios han involucrado cohortes relativamente pequeñas, y la utilidad clínica de las opciones terapéuticas guiadas por el genoma sigue sin demostrarse más allá de indicaciones específicas como las descritas anteriormente.

Monitoreo del cáncer.

Por supuesto, los tumores hematopoyéticos se pueden detectar directamente en la sangre, y también muchos tumores sólidos arrojan fragmentos de su genoma al torrente sanguíneo, como el llamado ADN tumoral circulante. Este desprendimiento es aproximadamente proporcional al volumen del tumor, lo que permite la detección y cuantificación de mutaciones específicas del tumor en muestras de plasma. Los métodos para cuantificar mutaciones puntuales conocidas y reordenamientos genómicos presentes en el cáncer permiten la detección temprana de clones

recurrentes, a menudo meses antes de la detección clínica. La secuenciación directa del ADN plasmático también puede identificar la evolución clonal y la aparición de mutaciones de resistencia mientras los tumores aún se encuentran en un estado de enfermedad residual mínima. La monitorización de los reordenamientos genómicos específicos del tumor es una piedra angular de la terapia de precisión para los cánceres hematológicos, lo que permite la intensificación temprana de la terapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que responde mal al tratamiento o el cambio de terapia para aumentar los niveles de BCR-ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica. Los ensayos clínicos han establecido los paradigmas de tratamiento apropiados con este monitoreo molecular, y los ensayos análogos aclararán el papel del monitoreo de ADN en plasma en el cuidado de pacientes con tumores sólidos. (Jyoti Nangalia, 2019)

Personalización de la atención en cáncer.

Actualmente, el acceso del paciente a la genómica moderna es irregular en todas las regiones y países, pero a medida que se establezcan los protocolos para el procesamiento de muestras y el análisis de datos, el acceso se ampliará. El debate sobre las pruebas de los paneles de genes en comparación con la secuenciación del genoma completo es transitorio y distractor; en última instancia, hay pocas dudas de que estaremos secuenciando genomas completos, y deberíamos construir la infraestructura logística para manejar esto en nuestros sistemas de salud. Esto tendría el beneficio adicional de reemplazar muchas pruebas independientes utilizadas en los diagnósticos de cáncer que se desarrollan, mantienen y estandarizan por separado.

Considerando esta aspiración de la genómica en oncología clínica, nos hemos imaginado un futuro informe de diagnóstico del genoma de un paciente con una neoplasia mielo proliferativa como se observa en la figura 3. Es probable que dichos informes tengan una página de resumen general con contenido interpretativo de alto nivel, que se vincule con datos de respaldo y evidencia.

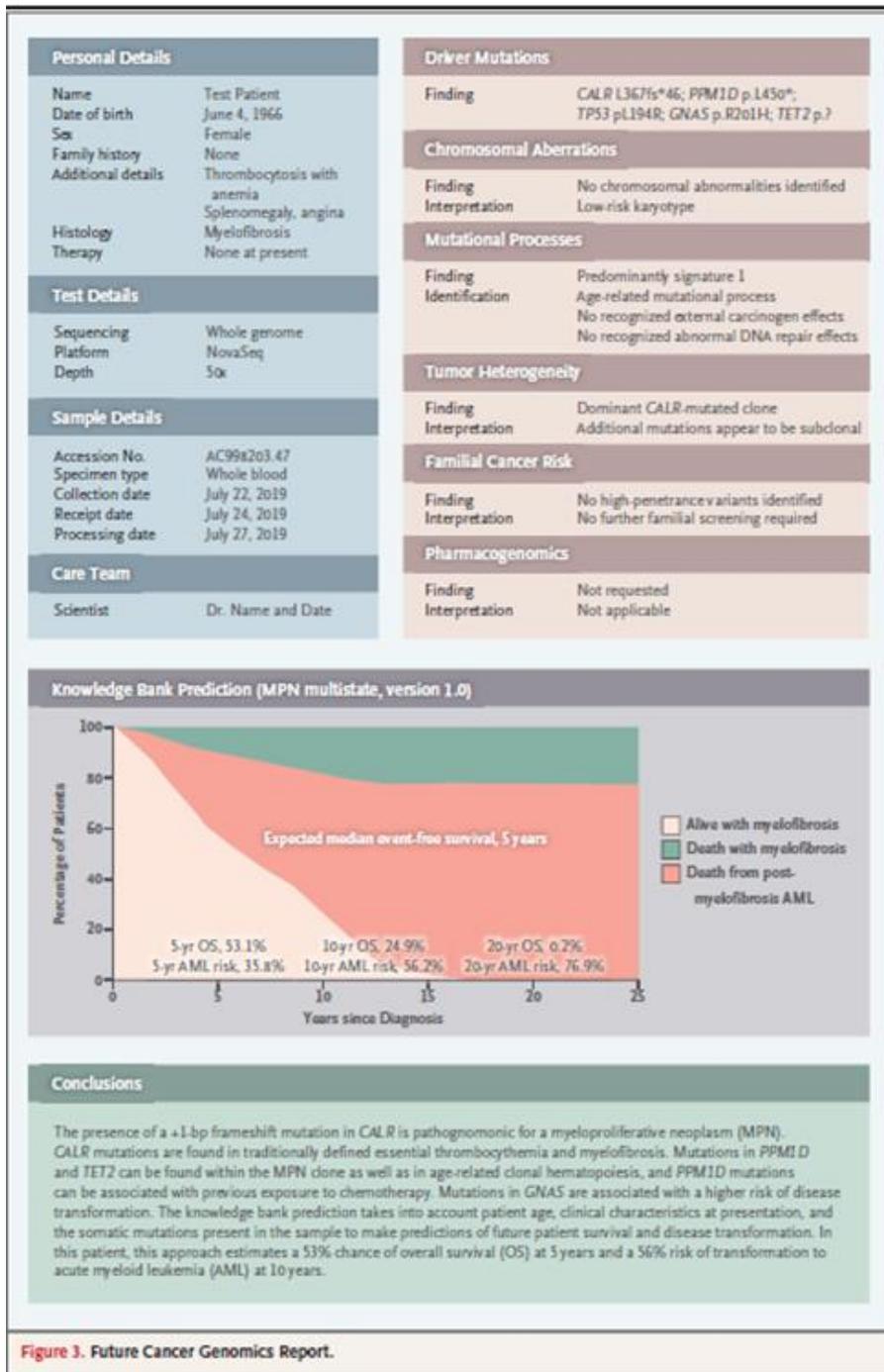


Imagen 3: Futuro reporte genómico del cáncer. (Jyoti Nangalia, 2019)

Maximizar la utilidad de estos informes requerirá mucha infraestructura de soporte, que incluye lo siguiente:

Una nueva generación de científicos genómicos los cuales comprenderán los aspectos técnicos de la secuenciación del genoma y además tendrán acceso inmediato a las bases de datos que contienen información genómica.

Programas integrales de garantía de calidad y mejora de la calidad. La secuenciación, el análisis y la interpretación de los genomas del cáncer es difícil, y existe una considerable variabilidad en los resultados entre los proveedores actuales, variabilidad que se puede mejorar con los programas nacionales de evaluación de la calidad.

Ensayos clínicos fase 4. Los ensayos pivótales aleatorios de fase 3 generalmente no tienen el poder de detectar beneficios específicos de genes de la terapéutica experimental, y debemos desarrollar sistemas para recopilar datos genómicos y de resultados clínicos detallados de pacientes que reciben medicamentos luego de su aprobación para la práctica clínica diaria.

Marcos para construir y mantener vías transparentes y bancos de conocimiento. La recopilación, la agregación y el intercambio de datos requerirán iniciativas nacionales o internacionales para recopilar datos de pacientes a partir de la atención clínica y la innovación en el almacenamiento y acceso de datos.

Desarrollo, prueba y mejora continua de algoritmos de soporte de decisiones. Los médicos integran intuitivamente el pronóstico y las opciones terapéuticas para un paciente determinado, un proceso que podría ser respaldado por predicciones precisas y actualizadas de bancos de conocimiento que contienen datos de pacientes similares.

Un marco ético para compartir y proteger datos genómicos. Se requerirá la participación del público y de los pacientes para garantizar que la gestión de los datos se realice de una manera transparente y responsable que proteja la identidad de los pacientes y respete los deseos individuales de privacidad.

Nada en esta lista de deseos es inalcanzable; de hecho, los prototipos de programas de vanguardia ya están operando a escala regional o nacional y están poniendo en práctica estos componentes básicos. Estos programas han comenzado el proceso de transición de la genómica del cáncer de la academia a una prueba de diagnóstico sostenible, rutinaria y, con el tiempo, universalmente accesible que respalde la atención del cáncer. (Jyoti Nangalia, 2019)

CAPITULO 3: TRANSFORMACION DIGITAL Y TECNOLOGICA EN ONCOLOGIA.

La búsqueda de objetivos de tratamiento y análisis predictivos ha alimentado la demanda de grandes conjuntos de datos, es decir, "big data". A pesar del uso generalizado actual del término, no se ha acordado una definición coherente o única de "big data". La definición en línea de los Diccionarios Oxford es: "conjuntos de datos extremadamente grandes que pueden analizarse computacionalmente para revelar patrones, tendencias y asociaciones, especialmente en relación con el comportamiento humano y las interacciones". En esencia, "big data" denota cualquier conjunto de datos lo suficientemente grande como para permitir el uso válido de métodos analíticos. El crecimiento en la adquisición y el uso de "big data" se debe a una variedad de factores que incluyen un aumento en la investigación y las aplicaciones clínicas de los hallazgos genéticos, el interés de las compañías farmacéuticas en grandes conjuntos de datos para desarrollar y aplicar tratamientos específicos, el interés del consumidor en las pruebas genéticas para la descendencia y aplicaciones médicas y un crecimiento en el mercado de pruebas genéticas directo al consumidor. "Big Data" ahora es un gran negocio y está creciendo. Se proyecta que el mercado de pruebas genéticas supere los \$ 22 mil millones para 2024.

El intercambio y la agregación de información genética en grandes conjuntos de datos puede ocultar el hecho de que la fuente básica subyacente de cada punto de datos es un individuo. Los individuos proporcionan los datos, los datos de muchos se agregan y, en última instancia, la información se traduce de nuevo a un individuo. Por lo tanto, analizar e interpretar grandes datos requiere reconocer la fuente individual de los datos, cómo se obtienen, almacenan, analizan y cómo, en última instancia, aplicarlos. En esencia, los datos siempre deben ser vistos y utilizados teniendo en cuenta la humanidad de las personas que proporcionan su material genético.

Los desafíos para analizar los datos genómicos para el descubrimiento del conocimiento comienzan en el laboratorio a nivel técnico en la elección y realización de enfoques específicos para la preparación de muestras y el análisis de laboratorio. Los desafíos continúan aguas abajo con las fases iniciales del pipeline bioinformático para la identificación de variantes clínicamente relevantes. Estos desafíos iniciales implican la selección de algoritmos para el filtrado óptimo de las variantes genéticas y se siguen a lo largo del pipeline a través de la selección de algoritmos

apropiados en todas las etapas informativas posteriores necesarias para identificar variantes significativas. (Kathy Helzlsouer 1, 2020)

Desafíos para la gestión de Big Data: datos genómicos y clínicos.

Desafíos éticos

Los investigadores, proveedores de servicios de salud y empresas deben abordar los problemas éticos que surgen de la acumulación de datos genéticos. El uso posterior de "big data" debe considerar la naturaleza selectiva de la fuente de datos, es decir, el paciente, y la generalización, así como la necesidad absoluta de evitar violaciones de datos y garantizar la seguridad de los datos. El consentimiento informado es una parte esencial de este proceso. El intercambio de información de grandes datos acumulados de miles de personas ha planteado durante mucho tiempo la preocupación por mantener la privacidad individual al tiempo que avanza nuestra comprensión de las asociaciones genéticas que promoverán la salud pública. El posible desprecio por mantener la privacidad genética ha generado ansiedad por las secuelas que involucran discriminación en múltiples aspectos de la vida, incluido el empleo y el seguro de salud. Si bien la Ley de No Discriminación de Información Genética () se promulgó para prohibir ese comportamiento discriminatorio, los dominios adicionales (por ejemplo, seguro de vida, discapacidad y cuidado a largo plazo) han permanecido vulnerables al uso indebido de información genética. Los problemas éticos que surgen de la necesidad de optimizar estos dos "bienes" - salud vs. privacidad - mientras se equilibran los riesgos y beneficios que surgen de este proceso constituyen una parte esencial de la humanización de los grandes datos.

Desafíos de seguridad

Aunque los desafíos de seguridad se superponen a los inherentes a las preocupaciones éticas que acabamos de describir, una serie de cuestiones relacionadas con la seguridad merecen una mención independiente. Los datos deben ser accesibles y al mismo tiempo seguros. La seguridad debe garantizar la privacidad de los datos relacionados con el individuo. Un conjunto real de criterios, FISMA (Ley Federal de Gestión de Seguridad de la Información), proporciona un marco para guiar la protección de cualquier información que involucre actividades gubernamentales. El paralelo del sector privado es la Ley de Responsabilidad y Portabilidad del Seguro de Salud, que se cumple ampliamente en los entornos de atención médica. Estas

preocupaciones de seguridad son cada vez más desafiantes debido a la explosión de big data y su almacenamiento en múltiples recursos en la nube.

Desafíos para la gestión del tamaño y el almacenamiento de datos (el problema del silo).

El gran tamaño de los grandes datos, exacerbado por su continuo crecimiento en volumen, plantea desafíos para el almacenamiento. Tradicionalmente, los datos se han generado y almacenado en compartimentos aislados que incluso pueden diferir cualitativamente entre sí. Como ejemplo, diferentes departamentos de la misma organización pueden almacenar datos en sus propias bases de datos, lo que resulta en "silos de datos". El contenido de los datos almacenados en diferentes departamentos puede superponerse, pero codificarse utilizando una terminología diferente, de modo que estos datos no puedan "comunicarse entre sí". Esto crea un serio impedimento para los análisis integrados de datos relacionados con la salud en los silos; dichos análisis son críticos para comprender los factores que afectan los resultados dirigidos a la salud, incluida la genética. Entre los conjuntos de datos en silos críticos se encuentran los registros electrónicos de salud o historias clínicas electrónicas (HCE), valiosos para generar tendencias y modelos predictivos, incluidos los marcadores genómicos y farmacogenómicos. El gran tamaño de ciertos tipos de datos, es decir, datos genómicos, que deben integrarse con otros tipos de datos de menor tamaño, pero con una complejidad mucho mayor, es decir, datos fenotípicos contenidos en la HCE, plantea desafíos adicionales, que se discutirán a continuación.

Desafíos para la gestión de datos en formatos no estructurados

Frecuentemente superpuesto al gran tamaño y al crecimiento continuo de los datos se encuentra la extrema complejidad arquitectónica de los datos. La complejidad de ciertos tipos de datos (por ejemplo, genómicos) plantea enormes desafíos para ser trasladados del almacenamiento doméstico a un entorno analítico. Los datos no estructurados no se ajustan a un marco y lenguaje accesible y consistente. Por lo tanto, debe convertirse a un formato legible estructurado para identificar información útil. En el contexto genómico clínico, esta conversión a un formato estructurado es esencial para descubrir variantes genéticas que sean clínicamente significativas y procesables. Históricamente, la historia clínica médica era completamente desestructurada, comprendía notas escritas a mano intercaladas con datos generados por máquinas, como los valores de laboratorio. La HCE representa un primer paso en la estructuración de dichos datos del paciente al proporcionar una plantilla consistente para las entradas de información médica.

Sin embargo, los datos derivados de HCE son de múltiples tipos. Una estimación tiene el 80% de los datos contenidos en HCE como no estructurados. Estas entradas variadas en la HCE tienen valor porque pueden usarse para formular clasificaciones fenotípicas de pacientes. Los desafíos técnicos para este proceso de conversión implican algoritmos sofisticados que utilizan el aprendizaje automático, el procesamiento del lenguaje natural (PLN) y la inteligencia artificial (IA). En el entorno genético clínico, los ejemplos de datos no estructurados que son difíciles de convertir a formatos estructurados incluyen HCE, genómica y otros conjuntos de datos únicos. Comúnmente, por ejemplo, la integración de HCE con genómica y otros tipos de datos clínicamente relevantes da como resultado diagnósticos fenotípicos cuestionables debido a correlaciones determinadas incorrectamente. En esencia, los desafíos a la calidad de los datos, la confiabilidad, la precisión y la integración siempre deben abordarse. El objetivo final es descubrir asociaciones entre las variaciones genéticas / genómicas y los fenotipos clínicos que sean precisos y clínicamente significativos, ya que pueden usarse para gestionar la atención del paciente, creando esencialmente modelos predictivos.

Desafíos para compartir datos

Es esencial para obtener información significativa y procesable de grandes conjuntos de datos, en cualquier contexto, es compartir datos entre los productores de datos. Dada la necesidad de la mayor cantidad de datos posible para deducir variantes genómicas clínicamente significativas, el intercambio de datos entre los sitios clínicos de origen es fundamental, especialmente para las enfermedades genéticas raras.

Se recomienda el asesoramiento previo a la prueba antes de proceder con las pruebas genéticas debido a la complejidad de la información genética y la necesidad de anticipar cómo se utilizará esa información para el manejo posterior del riesgo. El asesoramiento incluye varios componentes clave: historial médico y familiar, evaluación del riesgo, percepción del riesgo, discusión de la prueba más apropiada, beneficios y limitaciones de la prueba, comunicación con los miembros de la familia y gestión de seguimiento. Este enfoque centrado en el paciente propugna la toma de decisiones compartidas, un proceso mediante el cual el paciente tiene una discusión informada con el proveedor de atención médica sobre los problemas anteriores, teniendo en cuenta sus valores personales y si debe realizarse o no pruebas genéticas.

La aplicación de tecnologías para generar e interpretar grandes datos relacionados con las pruebas genéticas es prometedora para el futuro de la medicina contra el cáncer. La práctica de la "medicina de precisión", en la que las interacciones diagnósticas y terapéuticas se adaptan a un paciente determinado, debería beneficiarse considerablemente de las tecnologías genómicas modernas. Indudablemente, la comprensión genética es un componente clave de este enfoque para la atención al paciente, dado el papel fundamental que desempeñan las mutaciones somáticas acumulativas en la carcinogénesis. La medicina de precisión debe basarse en datos de precisión. Las fuentes de los datos utilizados en "big data" deben establecerse junto con la caracterización de la fuente de la población, la fuente de la muestra y la preparación, los ensayos utilizados y los métodos analíticos y algoritmos empleados. En la aplicación e interpretación de los datos, la "precisión" de la medicina de precisión se deriva tanto de la comprensión del entorno psicológico y social; las necesidades del paciente y de los atributos clínicos que llevaron al individuo al sistema médico como a la genética del cáncer o riesgo de cáncer. La combinación de todos estos atributos hace que el enfoque en un paciente determinado sea realmente preciso, humanizando el proceso de incorporación de contenido genético en la práctica de la medicina contra el cáncer.

El potencial de la tecnología para mejorar la salud pública es incuestionable. Sin embargo, comprender cómo las plataformas técnicas que analizan los datos a gran escala en la información clínicamente relevante pueden ser desalentador para los pacientes y los proveedores de atención médica sin capacitación genómica específica. (Kathy Helzlsouer 1, 2020)

Oportunidades para la inteligencia artificial (IA) en la medicina de precisión avanzada.

Inesperadamente, la conclusión del genoma humano no se tradujo en una explosión de nuevos medicamentos. La industria farmacéutica anunció más bien una disminución de la producción en términos de la cantidad de nuevos medicamentos aprobados a pesar de los crecientes esfuerzos comerciales de investigación y desarrollo de medicamento. En contraste, el aprendizaje automático (ML de sus siglas en inglés Machine Learning), así como la biología de redes y sistemas, están innovando con descubrimientos impactantes y ahora están comenzando a integrarse sin problemas en el pipeline de descubrimiento biomédico.

Una gran ambición de la inteligencia artificial médica (IA) radica en traducir los datos del paciente a terapias exitosas. Los modelos de aprendizaje automático enfrentan desafíos particulares en biomedicina, como el tamaño de la biblioteca para entrenar el modelo, problemas de conversión de entrada de datos, transferencia, sobreajuste, ignorancia de factores de confusión y muchos más. Es posible que requieran nuevas infraestructuras, mientras que posiblemente hagan que los flujos de trabajo recientemente establecidos sean obsoletos. Por otro lado, los enfoques de redes neuronales profundas (DNN de sus siglas en inglés Deep Neural Network) pueden ofrecer beneficios distintos. Tales oportunidades para el aprendizaje profundo (DL de sus siglas en inglés Deep Learning) en biomedicina incluyen la escalabilidad, el manejo de la heterogeneidad extrema de datos y la capacidad de transferir el aprendizaje, o si se desea, incluso la posibilidad de no depender en absoluto de la supervisión de datos.

El reconocimiento digital de imágenes, el análisis unicelular y las pantallas virtuales demuestran la amplitud y el poder de ML en biomedicina. (Filipp, 2019)

Habilitación de sinergias entre la inteligencia artificial y la patología digital.

Los avances en el reconocimiento de patrones y el procesamiento de imágenes han permitido sinergias entre la tecnología de IA y la patología moderna. En particular, las arquitecturas DL, como las redes neuronales profundas, han logrado un rendimiento sin precedentes en la clasificación de imágenes. La expresión "patología digital" se acuñó al referirse a técnicas avanzadas de escaneo de diapositivas en combinación con enfoques basados en IA para la detección, segmentación, puntuación y diagnóstico de imágenes digitalizadas de diapositivas completas.

En patología, cuantificar y estandarizar el resultado clínico sigue siendo un desafío. La respuesta precisa de clasificación, estadificación, clasificación y cuantificación al tratamiento mediante tecnologías asistidas por computadora son iniciativas recientes importantes. Los algoritmos de red neuronal funcionan bien en un entorno donde se proporcionan grandes cantidades de datos de entrada o conjuntos de entrenamiento de alta calidad. Utilizando un archivo digital de más de 100,000 imágenes clínicas de enfermedades de la piel, se cumplieron estos requisitos previos y se entrenó con éxito una red neuronal convolucional profunda para clasificar lesiones de la piel comparables con los estándares de calidad actuales en patología. En el futuro, los módulos DNN

específicos reemplazarán los pasos seleccionados del flujo de trabajo de patología tradicional. Al observar diferentes tareas de reconocimiento de imágenes computacionales, ya hoy, se observa un rendimiento particularmente fuerte de DL en las tareas de segmentación de núcleos, epitelios o túbulos, infiltración inmune por clasificación de linfocitos, caracterización del ciclo celular y cuantificación de mitosis, y clasificación de tumores. Con el tiempo, la transición hacia el laboratorio de patología digital conducirá a una predicción y pronóstico de la respuesta farmacológica más precisa de esta enfermedad subyacente.

ML puede aprender de casi cualquier tipo de datos, incluso textos médicos no estructurados, como registros de pacientes, notas médicas, recetas, transcripciones de entrevistas de audio o informes de patología y radiología. Las futuras aplicaciones del día a día adoptarán métodos de aprendizaje automático para organizar un volumen creciente de literatura científica, facilitando el acceso y la extracción de contenido de conocimiento significativo de él. En la clínica, ML puede aprovechar el potencial de los registros electrónicos de salud para predecir con precisión los eventos médicos. Al implementar una función de clasificación en la red de contenido, se puede superar la heterogeneidad de los registros de salud electrónicos específicos del proveedor de atención médica o clínica, inherentes a la práctica médica actual en todo el mundo.

Inteligencia artificial en informática química y descubrimiento de fármacos.

La informática química tiene la capacidad de predecir nuevos objetivos farmacológicos, cuantificar ADME y toxicología, unir fármacos con objetivos y actividades biológicas, modelar propiedades fisicoquímicas, acelerar la extracción de datos, predecir objetivos biológicos para compuestos a gran escala, diseñar nuevos productos químicos y síntesis, y analizar grandes espacios químicos virtuales. Este nuevo paradigma permite a los biólogos o bioquímicos procesar miles de millones de moléculas en pantallas virtuales. Al integrar estrechamente el conocimiento de la base de datos, la inteligencia artificial y la automatización de laboratorio, es posible acelerar el pipeline de descubrimiento de fármacos y seleccionar estructuras que puedan prepararse en sistemas automatizados y estar disponibles para pruebas biológicas, lo que permite la verificación y validación de hipótesis a tiempo. (Filipp, 2019)

ML puede proporcionar información sobre el mecanismo de los medicamentos, establecer biomarcadores, reutilizar los medicamentos existentes, optimizar los candidatos a medicamentos,

diseñar ensayos clínicos e incluso reclutar para ensayos clínicos. Se demostró que las huellas dactilares de drogas basadas en imágenes permiten la predicción de la actividad biológica para el descubrimiento de drogas, incluso cuando se reutilizó una biblioteca química en combinación con la detección de imágenes de alto contenido. Las posibles aplicaciones de predicciones entregadas por modelos computacionales implementados fueron mucho más allá del objetivo previsto de la pantalla compuesta original.

La ciencia biomédica de las firmas genómicas, el procesamiento de imágenes y el descubrimiento de fármacos adoptó rápidamente grandes oportunidades de datos y nuevas tecnologías basadas en el aprendizaje. Desde enfoques tradicionales que dependen de pistas de la naturaleza hasta la detección de fuerza bruta utilizando robótica, luego de la introducción de varias otras tecnologías disruptivas, la inteligencia artificial es otro momento crucial hacia un proceso racionalizado basado en datos en la industria farmacéutica y de la salud. La inteligencia artificial y las redes profundas están cambiando nuestro enfoque de la bioinformática médica a una velocidad sin precedentes. Como resultado, los procesos de toma de decisiones en medicina de precisión cambiarán de una visión centrada en algoritmos a una información centrada en datos. (Filipp, 2019)

CAPITULO 4: ROL DE ACTORES INVOLUCRADOS EN MEDICINA DE PRECISION.

Los avances en NGS están abriendo la puerta al interrogatorio de todo el genoma humano y el exoma. Aunque el costo de la secuenciación continúa disminuyendo, el costo y la complejidad de la implementación en entornos de atención primaria no están bien descritos y aún no se usan de manera rutinaria en la práctica clínica, sino que son un foco de investigación intensiva. Algunas aplicaciones que combinan pruebas usando NGS con inteligencia artificial y aprendizaje automático pueden tener el potencial de ayudar a trazar rutas clínicas completas. Los esfuerzos de vanguardia como Watson de IBM, Health Nugeus de Human Longevity y Cyft Analytics representan diferentes enfoques que intentan incorporar nuestros datos de biomarcadores en expansión en las plataformas de decisión.

Esta complejidad en evolución en la entrega de medicina de precisión debe considerarse en la evaluación del valor. Cuanto más avancemos hacia la integración de mecanismos de precisión en los procesos clínicos estándar, mayor será el requisito de acceso equitativo del paciente y enfoques que midan y valoren todos los componentes de la medicina de precisión. (Eric Faulkner, 2020)

Vinculación de la perspectiva de las partes interesadas con la evaluación del valor de la medicina de precisión.

La adopción de la medicina de precisión afectará a todos los interesados y afectará muchos niveles de los sistemas de salud. Esto incluirá perspectivas a nivel individual a través de perspectivas sociales. Las partes interesadas tendrán su propia definición de valor y requisitos de aceptación e incorporación de esta. Todas las partes interesadas desean que las tecnologías estén respaldadas por evidencia, pero es probable que haya opiniones variables sobre lo que constituye evidencia “suficiente” o de “alta calidad”, y estos elementos deben considerarse en el contexto de la evaluación del valor.

PERSPECTIVA A NIVEL DEL PACIENTE

La perspectiva del paciente es a la vez simple y compleja. La perspectiva del paciente puede considerarse a nivel individual o al nivel de una vista colectiva de los grupos de pacientes. Los

pacientes toman decisiones sobre su propia atención y buscan un diagnóstico claro y la selección del tratamiento más apropiado y efectivo que mejore las posibilidades de obtener resultados favorables. Sigue habiendo desafíos para describir el valor más amplio de la medicina de precisión para el paciente a nivel colectivo y la toma de decisiones compartidas a nivel individual que incorpora las preferencias individuales del paciente y las compensaciones personales en valor y beneficio / riesgo. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (Eric Faulkner, 2020)

Tabla 1: Perspectiva del paciente

PARTE	VALOR	DESAFIOS	OPORTUNIDADES
Paciente	<p>Diagnóstico preciso y oportuno.</p> <p>Resultados de tratamiento más seguros y favorables.</p> <p>Mayor confianza en las decisiones de salud.</p> <p>Inclusión de preferencias personales y compensaciones.</p> <p>Valor de saber y calidad de vida.</p> <p>Mejores resultados de los tratamientos</p> <p>Acceso a ensayos clínicos.</p>	<p>Acceso oportuno, asequibilidad, incertidumbre de reembolso entre proveedores o aseguradores.</p> <p>Daño potencial resultante del intercambio de datos o fallas en la seguridad de los datos</p> <p>Impacto de la información genética personal en familiares y parientes.</p> <p>Falta de comprensión de la predicción e interpretación del riesgo y/o diferencias entre los tratamientos</p> <p>Cobertura de seguro futura</p> <p>Preferencias del paciente no tomadas en cuenta sistemáticamente</p>	<p>Evaluación de valor que tiene en cuenta las perspectivas del paciente (preferencias tanto cualitativas como cuantitativas) en ciertos escenarios (por ejemplo, conocimiento del riesgo a largo plazo de afecciones degenerativas o fatales)</p> <p>Nuevos enfoques para el consentimiento y el intercambio de datos.</p>

PERSPECTIVA A NIVEL DEL SISTEMA.

El sistema de atención médica comprende cinco partes interesadas clave: desarrolladores de la industria de ciencias biológicas, proveedores (incluidos hospitales o sistemas de salud), reguladores, agencias que realizan la evaluación del valor y pagadores. Aunque todos estos interesados están trabajando teóricamente para un propósito común, la provisión de atención médica a poblaciones definidas de pacientes, todavía existen diferencias en los objetivos

individuales de cada uno de estos interesados. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (Eric Faulkner, 2020)

Tabla 2: Perspectiva del sistema

PARTE	VALOR	DESAFIOS	OPORTUNIDADES
PROVEEDORES MEDICOS PRESCRIPTORES	<p>La mejor práctica basada en evidencia:</p> <p>Diagnóstico preciso para mejor decisión</p> <p>Resultados de tratamiento más efectivos y seguros.</p> <p>Mayor confianza en las decisiones de salud.</p>	<p>Evidencia consistente del valor de las pruebas diagnosticas</p> <p>Interpretación de algunas pruebas.</p> <p>Número creciente y complejidad de las pruebas disponibles.</p> <p>Conocimiento de las compensaciones asociadas con las diferentes pruebas disponibles.</p> <p>Acceso oportuno a las pruebas.</p> <p>Incertidumbre sobre el reembolso de las pruebas de diagnóstico debido a los obstáculos de reembolso del pagador</p>	<p>Comunicaciones de valor a nivel de proveedor en pruebas disponibles</p> <p>Evidencia comparativa de las pruebas disponibles.</p> <p>Apoyo a la decisión basado en evidencia sobre el uso e interpretación de pruebas</p>
HOSPITAL O SISTEMA DE SALUD	<p>Atención al paciente de calidad y reputación de la instalación / sistema</p> <p>Resultados efectivos del tratamiento</p> <p>Eficiencia financiera</p> <p>Evitar demandas</p>	<p>Falta de certeza del reembolso de la prueba</p> <p>Información limitada sobre la clínica y los impactos financieros de las pruebas disponibles.</p> <p>Para definir un modelo organizativo interno (basado en el hospital) y externo (es decir, regional / nacional)</p> <p>Definir criterios y servicios para garantizar y monitorear el seguimiento de los pacientes.</p> <p>Accesibilidad de muestras / datos a través de servicios de entrada / salida</p>	<p>Estudios de los impactos de las pruebas a nivel del proveedor en la gestión del paciente y la eficiencia operativa</p> <p>Evidencia del mundo real (RWE de sus siglas en ingles Real World Evidence) del valor de las vías clínicas</p>

<p>INDUSTRIA FARMACEUTICA</p>	<p>Capacidad para identificar a ciertos pacientes como candidatos / mejores respondedores a ciertas aplicaciones terapéuticas basadas en el estado genético u otro marcador biológico</p> <p>Capacidad para permitir resultados más sólidos en subconjuntos de pacientes basados en la genética del paciente u otro estado de biomarcadores</p> <p>Capacidad potencial mejorada para ganar aceptación versus estrategias de población más amplias con resultados más diluidos</p>	<p>Mecanismo de recompensa poco claro para el componente de diagnóstico de medicamentos de precisión.</p> <p>Transparencia insuficiente para los requisitos clínicos y económicos de la medicina de precisión, particularmente en escenarios más complejos.</p> <p>Insuficiente acuerdo sobre el diseño del estudio bajo diferentes escenarios de aplicación de prueba</p> <p>Integración variable de pruebas de prueba en la evaluación del mecanismo de precisión.</p> <p>Incertidumbre de reembolso para el componente de prueba de diagnóstico de medicina de precisión</p> <p>Financiación para pruebas de diagnóstico.</p>	<p>Mayor homogeneidad de los requisitos de evidencia y acceso, y mayor transparencia y conocimiento del contexto de decisión.</p> <p>Claridad de enfoques aceptables que comienzan a involucrar pruebas complejas de marcadores múltiples</p> <p>Alineación más clara entre el proceso de evaluación de la tecnología de la salud y los canales de reembolso.</p>
<p>AGENCIAS REGULATORIAS</p>	<p>Mejora de la seguridad y la eficacia de las tecnologías sanitarias.</p> <p>Identificar subgrupos de pacientes (respondedores, no respondedores, riesgo de seguridad, etc.)</p>	<p>Diferenciación de diagnósticos complementarios y escenarios de precisión independientes y decisión terapéutica en términos de requisitos de evidencia</p> <p>Falta de procesos regulatorios claros y alineados para los componentes constitutivos de la medicina de precisión</p> <p>Aumento del uso de diagnósticos para permitir estudios de cesta que "disparen" en múltiples áreas de enfermedades</p>	<p>Marco claro para cuando los escenarios de diagnóstico son o no apropiados</p> <p>Un marco integrado para el diagnóstico complementario y las estrategias de tratamiento que incluye incentivos alineados para los fabricantes de diagnósticos y terapias.</p> <p>Comprenda la seguridad y la eficacia de las nuevas pruebas en comparación con otras pruebas disponibles o escenarios</p>

		<p>Ingreso rápido de pruebas con varios números de biomarcadores</p> <p>Experiencia limitada con escenarios emergentes que combinan datos de prueba con IA, aprendizaje automático y algoritmos de decisión</p>	<p>de prueba / tratamiento en aplicaciones de la vida real</p> <p>Identifique oportunidades para mejorar la prueba / tratamiento después de la autorización del mercado a través de evidencia del mundo real</p>
<p>AGENCIAS DE VALORACION DE TECNOLOGIAS (HTA de sus siglas en inglés Health Technology Assesment)</p>	<p>Mejora de la eficacia clínica de las tecnologías sanitarias.</p> <p>Confirmación de la rentabilidad de las tecnologías sanitarias.</p>	<p>Falta de comprensión de los problemas de evidencia exclusivos del diagnóstico</p> <p>Inconsistencia de los marcos de evidencia para el diagnóstico</p> <p>Falta de especificidad de las expectativas de evidencia para diferentes aplicaciones de prueba</p> <p>Estándares inconsistentes para demostrar la utilidad clínica</p> <p>Límites para integrar adecuadamente la información de diagnóstico en la evaluación de medicina de precisión en algunos mercados</p> <p>Falta de claridad o consistencia de las expectativas de evidencia para pruebas complejas emergentes de próxima generación</p> <p>Incertidumbre en torno a los estudios de canasta emergentes de precisión guiados por medicamentos que "disparan" en múltiples áreas de enfermedades</p>	<p>Necesidad de marcos de valor o adaptaciones a los procesos existentes que abordan adecuadamente la medicina de precisión</p> <p>Necesidad de marcos de valor o adaptaciones a procesos existentes que consideren adecuadamente varias aplicaciones de prueba</p> <p>Aclaración de las expectativas de valor para escenarios de uso de pruebas de precisión de marcador único versus pruebas de panel más amplias para decisiones de medicina de precisión</p> <p>Aclaración de las expectativas y desarrollo de enfoques HEOR adaptados para escenarios emergentes (p. Ej., Ensayos de canasta, ampliación de paneles de prueba, integración de Ddiagnóstico con Inteligencia Artificial y soporte de decisiones)</p>

		<p>Falta de claridad sobre los requisitos de demostración de valor para pruebas complejas que involucran cientos de biomarcadores</p> <p>Preocupaciones sobre las implicaciones del tratamiento del paciente, los riesgos y la consideración ética de las pruebas que se expanden a cientos de biomarcadores o más (incluida la secuenciación del genoma completo)</p> <p>Preocupaciones sobre los diagnósticos que generan gastos innecesarios (para trabajo o tratamiento)</p> <p>Experiencia limitada con escenarios emergentes que combinan datos de prueba con IA, aprendizaje automático y algoritmos de decisión</p>	
<p>FINANCIADORES</p>	<p>Mejora de la eficacia clínica de las tecnologías sanitarias.</p> <p>Lograr la rentabilidad de las tecnologías sanitarias.</p> <p>Gestionar el acceso eficiente del paciente a la población beneficiaria</p> <p>Certeza fiscal en el gasto en salud: pronostique el impacto presupuestario</p> <p>Financiación para pruebas de diagnóstico.</p>	<p>Preocupaciones sobre la seguridad, las implicaciones financieras y éticas de aprobar diagnósticos insuficientemente validados y complejos</p> <p>Amplia heterogeneidad de evidencia que respalda el diagnóstico</p> <p>Uso excesivo o infrautilizado de las pruebas</p> <p>Incertidumbre de la capacidad de acción de la prueba (p. Ej., Algunos paneles de evaluación de riesgo o de pronóstico no están directamente conectados a los pasos de acción)</p>	<p>Necesidad de marcos de valor o adaptaciones a los procesos existentes que abordan adecuadamente la medicina de precisión</p> <p>Necesidad de marcos de valor o adaptaciones a procesos existentes que consideren adecuadamente varias aplicaciones de prueba</p> <p>Aclaración de las expectativas de valor para escenarios de uso de pruebas de precisión de marcador único versus pruebas de panel más amplias para decisiones de medicina de precisión</p>

		<p>Preocupaciones sobre las crecientes implicaciones financieras de las pruebas y los nuevos tratamientos.</p> <p>Falta de modelos de pago basados en el valor para el diagnóstico o el componente de prueba de medicamentos de precisión</p>	<p>Aclaración de las expectativas y desarrollo de enfoques HEOR adaptados para escenarios emergentes (por ejemplo, ensayos de canasta, ampliación de paneles de prueba de próxima generación, integración de Dx con IA y soporte de decisiones)</p> <p>Nuevos enfoques HEOR que consideran las implicaciones de la vía clínica y los resultados del uso de la prueba</p> <p>Herramientas para vincular precios / reembolsos a marcadores</p>
--	--	---	--

Luego de haber analizado el valor para cada actor involucrado, como así también los desafíos que cada uno de ellos enfrentan, nos permite conocer, analizar en profundidad y poder actuar sobre las oportunidades identificadas. Todo esto no permite ver que no es una tarea sencilla pero no imposible si todas estas perspectivas pudiesen concentrarse en un único plan de gestión con el mismo objetivo.

PERSPECTIVA SOCIAL

La perspectiva social puede limitarse a un punto de vista nacional, o ampliarse para considerar el impacto global de la medicina de precisión, pero para los propósitos de este documento representa una perspectiva política. Esta perspectiva política puede verse influenciada por las perspectivas y objetivos de los interesados a nivel del sistema. A nivel mundial, la investigación en rápida expansión en medicina de precisión puede aumentar la brecha entre los sistemas de salud desarrollados y emergentes. Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (Eric Faulkner, 2020)

Tabla 3: Perspectiva Social

PARTE	VALOR	DESAFIOS	OPORTUNIDADES
POLITICA Y ESTADO	<p>Políticas de salud seguras, efectivas y claras</p> <p>Responsabilidad fiscal en gasto sanitario</p>	<p>Comprensión limitada de las perspectivas del paciente sobre el uso de pruebas</p> <p>Conocimiento limitado del impacto de las pruebas en</p>	<p>Desarrollo de un marco de toma de decisiones multi criterio basado en evidencia que abarque el rango de aplicaciones de diagnóstico y la variabilidad de las</p>

	Protección de los derechos del paciente.	las eficiencias y resultados de salud. Presiones competitivas por problemas de políticas de salud que pueden no priorizar el impacto de las pruebas	entradas de prueba para informar las decisiones políticas Implicaciones paisajísticas de nuevas pruebas para informar la precisión del manejo del paciente y las vías clínicas / uso de recursos Evidencia del valor de la convergencia de diagnósticos con IA / aprendizaje automático e implicaciones para la formulación de políticas a nivel de sistema y social
--	--	--	--

Nota de Tabla 1: Por aplicaciones de prueba, nos referimos a los diferentes usos de las pruebas, incluyendo predicción, detección, diagnóstico, selección de tratamiento y monitoreo. Los componentes de la medicina de precisión incluyen el diagnóstico, las opciones terapéuticas, el algoritmo de prescripción y las posibles vías clínicas. HEOR, economía de la salud e investigación de resultados.

Si bien existen muchos puntos en común entre los objetivos de las partes interesadas (p. Ej., Una atención más segura, más efectiva y asequible), también existen diferencias significativas entre los grupos de partes interesadas y dentro de ellos.

El nivel de paciente puede considerarse a nivel de un paciente individual o grupo de pacientes. Es probable que este nivel refleje las preferencias del ejemplo específico de precisión o los daños y beneficios relacionados con los resultados.

A nivel del sistema, los distintos tipos de partes interesadas desempeñan un papel en la adopción de medicamentos de precisión, incluidos los fabricantes, proveedores, reguladores, evaluación de tecnología sanitaria (HTA), agencias y pagadores. La mayoría de las partes interesadas a nivel de sistema ven la mayor certeza de vincular al paciente correcto con el tratamiento correcto en el momento correcto como el beneficio clave de la medicina de precisión. Sin embargo, los jugadores del sistema ponen énfasis diferencial en ciertos atributos de valor de la medicina de precisión. Por ejemplo, los financiadores y los encargados de formular políticas integrarían más fuertemente la relación calidad-precio como un beneficio clave de la medicina de precisión.

La medicina de precisión implica la participación de industrias establecidas que ya trabajan en el mercado de la salud, como las industrias farmacéuticas o de diagnóstico, pero también nuevos actores, como las industrias de tecnología de la información, que trabajan para brindar apoyo a

las decisiones o noticias a los pacientes. Para estas industrias, la medicina de precisión puede ofrecer oportunidades, como propuestas de valor enfocadas, ensayos clínicos eficientes, riesgo de desarrollo reducido, nuevos objetivos de tratamiento o mercados de alto margen. Sin embargo, cada una de estas oportunidades requiere evidencia de que los beneficios sugeridos se realizan en la práctica.

Para la aprobación regulatoria, faltan procesos alineados para los componentes constitutivos de la medicina de precisión, lo que causa una incertidumbre sustancial en el potencial de retorno de la inversión. El advenimiento de las pruebas que utilizan NGS probablemente complicará la aprobación regulatoria de medicamentos de precisión. Tales problemas sugieren la necesidad de mecanismos de aprobación modernizados para guiar la base de evidencia requerida y abordar escenarios de desarrollo en evolución.

Las evaluaciones de HTA y de los pagadores son aún más complejas y variables, porque hay muchos más grupos involucrados. La falta de expectativas homogéneas, como resultado de las diferentes prioridades nacionales y las diferencias culturales, ha dado lugar a diferentes recomendaciones de HTA sobre la misma intervención.

A nivel social, algunos aspectos de la medicina de precisión, como las implicaciones éticas y legales de la información de biomarcadores de pacientes y los incentivos push-pull de garantizar la equidad a nivel de la población y el acceso a la atención son más pronunciados en la medicina de precisión en comparación con otras aplicaciones tecnológicas. Ya existen discrepancias sustanciales en el acceso y la calidad de la atención médica en todo el mundo y existe cierta preocupación de que la introducción de precisión pueda ampliar aún más las disparidades en la disponibilidad y el acceso.

Aunque probablemente no sea factible abordar los matices de la perspectiva de cada parte interesada, los puntos en común y las excepciones deben considerarse cuidadosamente al desarrollar un marco de evaluación de valor que incorpore cuestiones específicas de la medicina de precisión. A continuación, se destacan los escenarios clave que pueden aplicarse para abordar la medicina de precisión en marcos de valores. (Eric Faulkner, 2020)

Hacia la integración de la medicina de precisión en los marcos de evaluación de valor existentes

Los marcos de evaluación de valor ahora se han integrado en diferentes países y jurisdicciones, como los Estados Unidos y el Reino Unido. Sociedades profesionales como la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Inc. (ISPOR) han desarrollado sus propios marcos de valores específicos. La premisa básica de un marco de evaluación de valores es proporcionar un conjunto de métodos, apuntalados por HTA, y procesos para evaluar los beneficios y riesgos, y en algunos casos los costos y el valor agregado de las intervenciones de atención médica.

Diseñar marcos de valores para cada nuevo tipo de tecnología no es práctico para las agencias que deben evaluar la avalancha de tecnologías que fluyen a través de los procesos de evaluación y ser conscientes del costo de oportunidad de la provisión de servicios de salud. Aunque es probable que se prefiera un marco de evaluación de valor genérico, idealmente debería tener en cuenta los atributos de valor únicos de los tipos de tecnología como la medicina de precisión.

La variabilidad entre mercados y sistemas también crea incertidumbre sobre el paquete de evidencia apropiado requerido y aumenta la heterogeneidad en el acceso de los pacientes. Los marcos de evaluación de valor existentes para las pruebas genéticas no son consistentes con los métodos utilizados para otras tecnologías de atención médica, como los productos farmacéuticos que tienen en cuenta el costo de oportunidad.

Incorporación del rendimiento del mecanismo de "precisión"

El rendimiento (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) del mecanismo de precisión, como una prueba de diagnóstico o algoritmo de tratamiento, establece la validez analítica y clínica con implicaciones significativas para la utilidad clínica de la medicina de precisión. El potencial de resultados falsos positivos o falsos negativos puede provocar decisiones de atención inexactas que conducen a pruebas innecesarias, tratamiento subóptimo, efectos secundarios evitables, progresión de la enfermedad o incluso mortalidad, y costos evitables. Aunque es uno de los impulsores de valor más fundamentales para la medicina de precisión, las agencias que administran los marcos de evaluación de valor a menudo no consideran la incertidumbre sobre el rendimiento de la prueba y de los tratamientos.

Una base sólida de evidencia para la medicina de precisión es claramente importante para un uso clínico ampliado. Es necesario un esfuerzo concertado para definir y aplicar un enfoque de evaluación de valor relevante y consistente para la medicina de precisión. La NGS y las herramientas de decisión en evolución también están empujando los límites de la complejidad probatoria y la toma de decisiones mucho más allá de los primeros escenarios.

Para desarrollar un marco de evaluación de valor y herramientas de toma de decisiones relevantes para la medicina de precisión, es necesario asimilar los componentes relevantes de los marcos genéricos existentes y los marcos específicos aplicables a los componentes de precisión (por ejemplo, pruebas de diagnóstico). Dicho marco de evaluación de valor debe ser consciente de las implicaciones del uso de diferentes tecnologías para abordar el componente de "precisión" de la medicina de precisión y también el costo de oportunidad. Cualquier marco de evaluación de valor debe considerar las perspectivas de las partes interesadas clave y los elementos componentes "de extremo a extremo" de la medicina de precisión. Aquí es donde los esfuerzos colectivos de una sociedad como ISPOR pueden ayudar a desarrollar enfoques relevantes para la medicina de precisión (que pueden superponerse en los procesos existentes). Esto también puede requerir el aporte de disciplinas relevantes, incluidas la investigación biomédica, estadística, economía y ética, el aporte de los principales interesados en la salud y una cuidadosa consideración de los atributos de valor específicos de este campo transformador y en evolución, que no se integran constantemente en el proceso actual de evaluación del valor. (Eric Faulkner, 2020)

CAPÍTULO 5: DESARROLLO

Medicina personalizada en América Latina. Universalizar la promesa de innovación

La medicina personalizada tiene el potencial de mejorar la sostenibilidad del sistema de salud y los resultados de los pacientes. El trabajo de The Economist (The Economist - Intelligence Unit, 2020) sobre Medicina personalizada en América Latina: Universalizar la promesa de innovación, examina las fortalezas y debilidades de ese marco de referencia en América Latina. Se centra en nueve países: • Argentina • Brasil • Chile • Colombia • Costa Rica • Ecuador • México • Perú • Uruguay.

La medicina siempre ha implicado el cuidado de las personas. Sin embargo, hoy una serie de desarrollos están aumentando drásticamente la capacidad de los médicos para comprender los factores específicos que afectan a cada paciente, lo que permite adoptar planes de prevención y tratamiento mucho más personalizados. Estas tendencias incluyen: una creciente capacidad de reunir y almacenar información de forma integrada, sobre todo en las historias clínicas electrónicas de los pacientes, que contienen todos los datos generados por las interacciones de una persona con un sistema de salud, así como por los propios dispositivos de seguimiento de un individuo; una comprensión y una capacidad cada vez mayores para reunir información sobre el paciente a nivel molecular, comenzando por los perfiles genéticos de los individuos, los patógenos y los tumores, y además incluyendo combinaciones únicas de proteínas, bacterias y herencias no genéticas en cada paciente; y herramientas analíticas cada vez más poderosas para tamizar esta información con el fin de comprender su relevancia médica al nivel de cada paciente. Las intervenciones en salud personalizada están aumentando en número y disponibilidad en una buena parte del mundo, incluida América Latina, que es el centro regional de este estudio. Sin embargo, el desafío en muchos países en desarrollo no será el suministro de medicina de precisión a aquellos miembros de la población que cuentan con recursos financieros importantes, pues esto ya está sucediendo. El desafío será implementar dicha innovación a través de sistemas de salud que sirvan a la población en general, lo que llamamos en este documento “medicina personalizada”

La medicina personalizada requiere que los países desarrollen un entorno de apoyo holístico: Una revisión de las intervenciones personalizadas en los sistemas de salud reveló cuatro ámbitos clave que son esenciales para el progreso: la gobernanza, la concientización y las actitudes, la infraestructura y la administración financiera. Cada uno de ellos incluye dos o tres elementos más detallados como se observa en la Imagen 4:

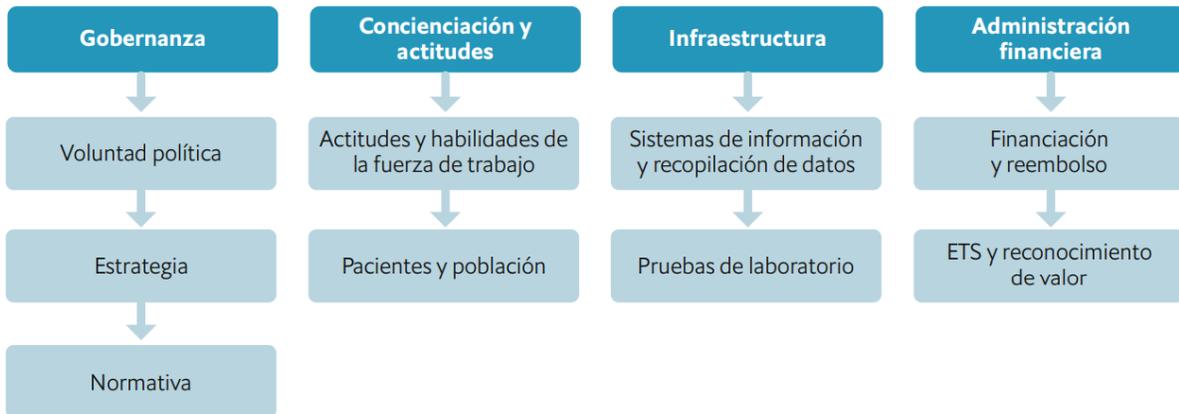


Imagen 4: Ámbitos claves en los sistemas de salud para el progreso de la medicina personalizada. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

Gobernanza

La voluntad política sigue siendo insuficiente, una razón que se cita con frecuencia es que muchos funcionarios del sistema de salud y del gobierno no ven las intervenciones personalizadas como soluciones a sus problemas sanitarios más acuciantes. Demostrar que ciertas intervenciones pueden ser costo-efectivas en una economía de mercado emergente, y que otras incluso pueden suponer un ahorro de costos, será la forma más rápida de involucrar a los responsables de formular políticas.

Las políticas sobre iniciativas específicas vinculadas a la medicina personalizada existen y son comunes; sin embargo, hace falta una visión holística.

Hay un número indefinido de iniciativas pertinentes y valiosas que pueden causar el avance de la atención personalizada. Por ejemplo: países como Brasil, Colombia, Costa Rica y Uruguay tienen políticas nacionales para la detección genética neonatal; México tiene su Instituto Nacional de Medicina Genómica, que realiza investigaciones relevantes; el Ministerio de Salud de Argentina, en agosto de 2019, firmó un acuerdo con otros organismos gubernamentales para desarrollar proyectos de medicina personalizada. Sin embargo, en la región faltan políticas

globales que contemplen el desafío de crear un modelo de atención personalizada como un todo; el acuerdo de Argentina es el más cercano que haya obtenido cualquier país.

Los organismos reguladores tienen dificultades para apoyar la innovación necesaria para la personalización, en particular en toda la línea de cuidado.

Ya existen en América Latina algunos tipos de reglamentación relacionados con diferentes aspectos de la medicina personalizada, pero la región carece de un marco regulatorio integrado. Por ejemplo, son comunes las normativas estrictas sobre la privacidad de los datos. No obstante, se producen lagunas sorprendentes: México es líder en tele salud, pero no tiene normativas que abarquen las aplicaciones médicas de la telefonía móvil. En términos más generales, es probable que las autoridades reguladoras constituyan un obstáculo para la aplicación de tratamientos personalizados. La aprobación de nuevos medicamentos lleva mucho más tiempo en los principales mercados de América Latina que en los países desarrollados, y las autoridades reguladoras tendrán que lidiar con la evaluación de nuevos tipos de evidencia, como los ensayos en cesta o adaptativos, y el uso de nuevas fuentes de datos, como evidencia del mundo real.

Los profesionales de la salud con más experiencia en medicina personalizada están dispuestos a acompañar su aplicación; sin embargo, desde un punto de vista general, la comunidad médica en su conjunto no es consciente de su potencial. Los médicos y enfermeros generalistas aún no se han convencido de la personalización.

Del mismo modo, el conocimiento general de la población sobre la medicina personalizada es escaso, pero cuando existen tratamientos, los potenciales pacientes y sus familias se comprometen mucho. Los expertos entrevistados (ver anexo) para este estudio señalaron en repetidas ocasiones que, al igual que muchos de los médicos tratantes, gran parte de la población tiene un conocimiento muy escaso de la salud en cuanto a la genética. Ahora bien, ciertos elementos específicos de la medicina personalizada tienen un respaldo popular significativo. El uso de aplicaciones de medicina individualizada es alto en la región y, en algunos países, no proporcionar un tratamiento personalizado para el cáncer de mama sería políticamente peligroso para los funcionarios. Como medida extrema, algunos pacientes con afecciones que no serían tratables de otra manera están apelando a la justicia para acceder a intervenciones personalizadas. Los pacientes han hecho oír su voz para hacer avanzar la agenda personalizada en Europa y América del Norte, y su desarrollo y formalización en América Latina ayudaría a dar ímpetu al proceso.

El estado de los datos de pacientes que se necesitan para la medicina personalizada está mejorando, pero queda mucho por hacer.

Las historias clínicas electrónicas son cada vez más comunes en la región, y tanto Costa Rica como Uruguay cuentan con sistemas universales e integrados. Su uso en otros países está aumentando, pero persiste frecuentemente el desafío de la recopilación de diferentes tipos de datos, especialmente los datos no estructurados, y la integración de los datos de diversos prestadores de atención sanitaria. En cuanto a otras fuentes de datos, los registros de cáncer de base poblacional están ampliando su cobertura, aunque los datos que registran son limitados. Sin embargo, otros registros y bases de datos de posible utilidad siguen siendo poco frecuentes en la práctica.

Las instalaciones de laboratorios genéticos son un proyecto en desarrollo.

En América Latina existen algunos laboratorios de investigación y análisis excelentes que funcionan con un alto nivel de calidad. Sin embargo, los países no suelen tener la capacidad de hacer todo el trabajo necesario para la vasta implementación de la medicina personalizada. Las nuevas tecnologías, como la Secuenciación de Nueva Generación, están cambiando la forma de diagnosticar las enfermedades, pero requieren inversión. En este contexto, por ejemplo, los grandes paneles de mutaciones suelen enviarse fuera de la región, y la disponibilidad de la tecnología de Secuenciación de Nueva Generación sigue siendo limitada en la mayoría de los países del estudio. El acceso a las pruebas relacionadas con el cáncer suele ser elevado porque los costos suelen ser pagados o subvencionados por las empresas farmacéuticas. Fuera de la oncología, ese acceso es mucho más restringido. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

El financiamiento seguirá siendo un desafío hasta que la medicina personalizada se considere una inversión y no un costo.

En gran parte de la región el gasto público y obligatorio en atención sanitaria es bajo, y cuatro países del estudio están por debajo del nivel necesario para lograr la cobertura universal de salud. En Brasil, la mayor economía, el crecimiento del gasto público está congelado para las próximas dos décadas. Será una tarea difícil encontrar recursos para hacer las inversiones que permitan lograr una medicina personalizada en un entorno de este tipo. Los expertos entrevistados para este estudio explican que el mayor obstáculo se produce cuando los encargados de tomar decisiones financieras no comprenden la posible costo-efectividad de las intervenciones personalizadas. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

Se debe dar apoyo en la región a los organismos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS). La calidad de los organismos de ETS en los países del estudio es variada, desde organizaciones independientes sumamente profesionales en Brasil y Colombia, hasta pequeños departamentos en los ministerios de salud o incluso coaliciones libres de instalaciones académicas y gubernamentales. En la mayoría de los países, es necesario crear una capacidad de ETS a fin de informar las decisiones sobre cuáles son las intervenciones personalizadas que ofrecen un valor por dinero adecuado para que los sistemas de salud las adopten. El fortalecimiento también debe ir más allá de las capacidades tradicionales de ETS y abordar algunos de los desafíos específicos de la evaluación de la atención personalizada, por ejemplo, la manera de considerar el costo de las pruebas que podrían impactar en las intervenciones para múltiples afecciones. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

El camino futuro: Los tres niveles de implementación del marco de referencia: Todos los países del estudio han hecho al menos algunos progresos en alguna de las dimensiones del marco de referencia de la medicina personalizada. Sin embargo, se encuentran inevitablemente en diferentes etapas. Los países se dividen en tres grandes grupos. Los países del primer nivel —Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica y Uruguay— tienen elementos sustanciales del marco de referencia, pero se ven frenados por vacíos importantes. Están “listos para decidir” si desean crear un enfoque amplio y holístico. Los que se encuentran en el segundo nivel —Chile y México— cuentan con importantes fortalezas, pero menos que las de los países del primer nivel. Por consiguiente, necesitan situarse en el proceso de “reforzar las bases”. Por último, los países del nivel tres —Ecuador y Perú— tienen relativamente pocos recursos de los que se pueda servir la medicina personalizada. Están “comenzando el viaje”. Desafíos generales en toda la región: Aunque tienen diferentes desafíos específicos, sería beneficioso que los responsables de formular políticas públicas en cada país del estudio tuvieran en cuenta las siguientes conclusiones generales de esta investigación:

- 1. Se necesita un enfoque de gobernanza coherente hacia la medicina personalizada para que se puedan aplicar las intervenciones necesarias a fin de beneficiar a toda la población.
- 2. Es necesario aumentar la comprensión pública y la de los especialistas acerca de los mecanismos, el potencial y las limitaciones de la medicina personalizada, como ayuda para facilitar su introducción.

- 3. Los países deben estudiar la forma de mejorar la información médica y la infraestructura de laboratorio para facilitar la adopción de intervenciones personalizadas lo antes posible.
- 4. Los funcionarios deben dejar de lado los prejuicios de que la medicina personalizada es demasiado cara y deben invertir en procesos de ETS para garantizar una toma de decisiones informada.
- 5. La construcción de un marco habilitante no solo servirá de apoyo a la medicina personalizada, sino que también mejorará la función del sistema de salud en su conjunto.

¿Qué pasa en América Latina?

Para poder desarrollar todo el potencial de la medicina personalizada y de precisión —tanto en América Latina como en otros lugares—, la misma debe ser accesible para cada uno de los pacientes de todos los sistemas de salud: una situación que en este estudio se denomina “atención personalizada de la salud”. Esta transición involucra mucho más que la simple adopción de nuevos tratamientos a medida que se los descubre. Debe contar con un marco institucional que la respalde. La fragmentación de los sistemas de salud es historia repetida en toda la región, esta tensión entre los recursos, la necesidad y las oportunidades que presenta la medicina personalizada es común en los países en vías de desarrollo, es poco probable que funcione “simplemente ‘trasplantar la genómica’ de los países desarrollados a los países en vías de desarrollo”. La manera de resolver este interrogante no es plantearlo como una elección entre una cosa u otra. En la práctica, la medicina personalizada en América Latina involucrará la implementación de una mayor cantidad de intervenciones en todos los sistemas de salud.

Dado que pasar a la medicina personalizada impacta en todos los aspectos de los sistemas de salud, se deberá comprometer y convencer de su valor a una variedad de partes interesadas; en todos lados hay barreras y obstáculos potenciales que se deberán reconocer y, si no se pueden dismantelar, por lo menos tendrán que mitigarse. En 2014, la Alianza Europea para la Medicina Personalizada, una alianza de expertos en salud, organizaciones y defensores de pacientes publicó un trabajo importante sobre las barreras en la implementación de la medicina personalizada y de precisión. Esta alianza revisó la bibliografía existente, encuestó a los grupos interesados y entrevistó a los líderes de opinión clave. Las barreras identificadas fueron agrupadas en tres dominios: científico (procesos de ETS, datos de salud, investigaciones, lineamientos y estándares armonizados), operacional (infraestructura de tecnología de la información, educación y

capacitación, pacientes empoderados) y económico (reembolsos). Una revisión global publicada tres años después por un equipo coreano identificó cinco categorías de barreras comunes: las relacionadas con la ciencia (disponibilidad de pruebas, tiempo de respuesta, evidencia de utilidad), la educación (de profesionales públicos y de la salud, médicos de familia, interpretación de las pruebas), problemas éticos, jurídicos y sociales (ELSI, por sus siglas en inglés, tales como la privacidad, el consentimiento y las regulaciones para el uso compartido de datos), la tecnología de la información (infraestructura, historias clínicas electrónicas, recopilación de datos) y los reembolsos (aceptación de las aseguradoras, cobertura y costo-efectividad).

Antes de analizar en profundidad los países en estudio y en particular Argentina, será útil considerar brevemente algunos ejemplos de lo que sucede fuera de América Latina. Ellos muestran las posibilidades que ofrecen el conocimiento actual y el avance que están realizando los estados en otras partes del mundo.

La Imagen 5 muestra como ejemplo algunos países donde los componentes necesarios se encuentran dentro de los planes nacionales en relación a lo analizado dentro del marco de The Economist Intelligence Unit (EIU). Un análisis más pormenorizado de otros tres estados— Tailandia, Italia y el Reino Unido (específicamente Inglaterra)— proporciona también perspectivas útiles sobre la manera en que las instituciones nacionales pueden apoyar el desarrollo de la medicina personalizada en países con distintos niveles de desarrollo económico. En consecuencia, la imagen 6 resume algunas de las actividades clave en cada país desde la perspectiva del marco habilitante. Si bien existen diferencias en los enfoques que adoptan los países, también hay similitudes importantes: esto demuestra la amplia gama de problemas que deben encararse en forma simultánea. Italia, el Reino Unido y Tailandia no son necesariamente ejemplos de las “mejores prácticas”, pero sus planes son representativos de un conjunto de países que, en la actualidad, intentan hallar la mejor manera de incorporar la medicina personalizada y de precisión a sus sistemas de cuidado de la salud.

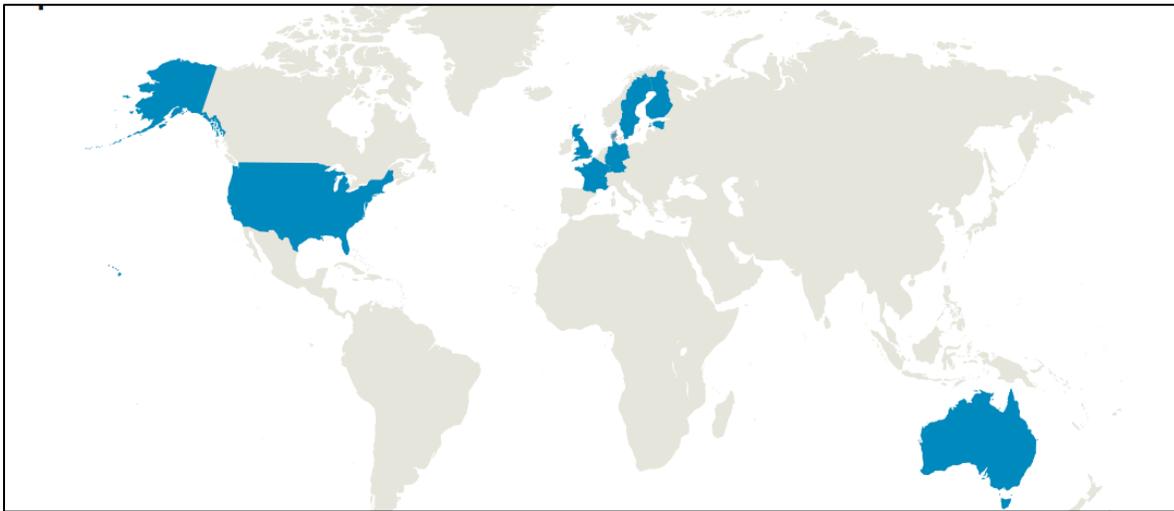


Imagen 5: Componentes del marco EIU. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

Componente básico	Ejemplo(s) de buenas prácticas
Voluntad política	Los 'seis principios' que acordó el gobierno danés incluyen los derechos de las personas a la autodeterminación, la protección de la información del paciente y la necesidad de desarrollar estándares reglamentarios y de infraestructura a nivel nacional.
Estrategia	El gobierno australiano desarrolló una estrategia de Política Nacional de Medicina Genómica, que incorpora un plan de implementación con acciones, cronogramas y responsabilidades asignadas.
Normativa	En los EE. UU. , la Ley de Curas del Siglo XXI incluye políticas regulatorias que buscan facilitar el acceso del paciente y respaldar el desarrollo de dispositivos médicos "que produzcan avances científicos".
Actitudes y habilidades de la fuerza de trabajo	El University College de Londres (UCL) en el Reino Unido tiene organizado un programa de maestría en Medicina Personalizada y Terapias Innovadoras, que ofrece educación avanzada para médicos clínicos y otros profesionales de la salud.
Pacientes y población	El Proyecto 100.000 Genomas del Reino Unido invirtió en la infraestructura necesaria para integrar la información sobre genomas del programa de investigación a las historias clínicas de los pacientes. Esto se acompañará con programas de concientización.
Sistemas de información y recopilación de datos	En Estonia , existe un sistema nacional de historias clínicas electrónicas "del nacimiento a la muerte" para prácticamente todos los habitantes, mientras que, en Francia , un Centro de Referencia para la Innovación, Evaluación y Transferencia respaldará la implementación de la medicina personalizada.
Pruebas de laboratorio	Suecia ha invertido en varios Proyectos Nacionales de Secuenciación de SciLifeLab, que respaldan a los investigadores suecos en la investigación del genoma completo. En paralelo, se está desarrollando una herramienta de referencia para los laboratorios que la constituyen.
Financiamiento y reembolso	La Estrategia Nacional del Genoma de Finlandia incorpora la administración financiera a su plan: apunta a convertir a Finlandia en un entorno atractivo para los negocios y la investigación. En Alemania , los médicos pueden prescribir aplicaciones digitales que son posteriormente reembolsadas por el sistema de seguro médico del país.
ETS y reconocimiento del valor	En Francia , la Haute Autorite de Sante (HAS) está considerando una nueva métrica (denominada VTIC) que se aplicaría a tecnologías con (por el momento) evidencia de base inmadura: incorporará evidencia del mundo real y otras innovaciones en materia de datos.

Imagen 6: Ejemplos de buenas prácticas en países con mayor desarrollo. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

Las iniciativas de políticas aisladas son un lugar común

El país que más cerca está de tener una política generalizada de salud personalizada es Argentina. En agosto de 2019, el Ministerio de Salud de ese país firmó un acuerdo denominado de “macro participación” con entidades que incluyeron el Instituto Nacional del Cáncer y el Ministerio de Educación para desarrollar proyectos de medicina personalizada, aunque se trata solo de un acuerdo de trabajo conjunto y no es algo que apunte hacia una dirección particular. Dicho esto, se informa que el primer proyecto del Instituto Nacional del Cáncer será “diagnosticar la situación y evaluar qué recursos humanos, científicos, tecnológicos y de infraestructura se necesitan [para la expansión de la oncología de precisión]. Esto ayudará a descubrir las brechas entre lo que existe y lo que se necesita y nos permitirá trazar un plan de acción que pueda garantizar la sostenibilidad”. La regulación debe ser más flexible, en este contexto, no es sorprendente que ningún país parezca haber adoptado un enfoque coherente para reformar la normativa de una manera que promueva la creación de un ámbito propicio para la medicina personalizada. Aunque la regulación sea un campo enorme (que aquí no podemos revisar de manera integral), una mirada a un conjunto de elementos seleccionados muestra un avance visible entre las brechas restantes, otro problema de relevancia directa para la medicina personalizada es la capacidad de los entes reguladores para evaluar si los nuevos tratamientos de precisión cumplen en general los estándares adecuados de seguridad y eficacia necesarios para su aprobación. Aquí, la primera inquietud es el tiempo que tardan los países en tomar estas decisiones. En Argentina, Brasil, Colombia y México, el tiempo que se requiere para llevar a cabo los ensayos necesarios y obtener la aprobación de un nuevo fármaco después de haber sido aprobado en un mercado desarrollado de gran envergadura es mayor que el tiempo que se tarda en obtener la aprobación original en primer lugar. En Colombia en particular, el tiempo de aprobación promedio para un nuevo principio activo es de 1.200 días, 900 de los cuales son posteriores a la aceptación de la medicación por parte de una agencia del mundo desarrollado. lo que es aún peor: en todos esos países, excepto Brasil, el tiempo que se requiere para obtener la aprobación está aumentando.

A medida que surjan más intervenciones personalizadas con tecnología innovadora, será cada vez más importante la capacidad de los entes reguladores para responder con rapidez y flexibilidad. Un caso actual es la regulación de medicamentos tumor agnósticos. Estos medicamentos tratan el cáncer sobre la base de sus características genéticas y moleculares, sin considerar el tipo de cáncer

o dónde se inició el cáncer en el organismo. Dichos medicamentos pueden entonces ser indicados para un abanico de cánceres simultáneamente, lo que da esperanza a muchos pacientes, pero al mismo tiempo ejerce una presión inevitable sobre el sistema regulatorio y el sistema de reembolso. Es necesario, en consecuencia, contar con mecanismos regulatorios flexibles, como ofrecer aprobaciones aceleradas con recopilación de datos posterior a la comercialización. Este proceso normalmente incluye la recolección de evidencia del mundo real, para ilustrar la efectividad (o la falta de efectividad) en tipos raros de tumores. (Flaherty KT, 2017). Además de la vigilancia posterior a la comercialización, la FDA recientemente emitió un borrador de guías de debate que incluye la consideración de los denominados “ensayos en cesta”, que estudian el efecto del mismo medicamento para el cáncer en distintos lugares que comparten un rasgo genético común. En algunos casos, especialmente para cánceres relativamente raros que comparten un rasgo común, este enfoque puede ser la única opción de pruebas viable. Asimismo, el aumento probable de los tratamientos de enfermedades raras que surgen de una mejor comprensión genética sin dudas requerirá que los entes reguladores desarrollen nuevos enfoques que sean apropiados para dicha medicación. (Santos M, 2019) La FDA también se sirve de caminos acelerados para dar respaldo al desarrollo de terapias tumor agnósticas, con el uso de biomarcadores asociados. Dado el valor que los tratamientos personalizados ya ofrecen a la oncología en América Latina, una medida inteligente sería que los entes reguladores consideren cómo evaluarán la evidencia de los ensayos en cesta y otras nuevas formas de pruebas a medida que aparezcan.

Conciencia y Actitudes

El bajo nivel de concientización es consistente con el nivel general de conocimientos en gran parte de América Latina, la falta de comprensión del público sobre la medicina de precisión probablemente representa un problema menos acuciante que el bajo nivel de conocimientos básicos de los síntomas normales del cáncer. Esto último puede llevar a una presentación tan tardía que probablemente ninguna medicación tenga efecto.

No siempre es necesario un amplio respaldo público. En gran parte de América Latina, los pacientes que no tienen acceso a los medicamentos recurren a los tribunales. Por lo general, con sus presentaciones buscan hacer valer los derechos a la atención sanitaria que se incluyen en muchas de las constituciones nacionales de la región. Esto no es característico solamente de los países con bajos recursos. Incluso el bien financiado sistema de salud de Costa Rica ha enfrentado

una cantidad considerable de demandas, muchas de las cuales en el último tiempo han estado relacionadas con medicamentos para el cáncer y enfermedades raras.

Infraestructura

Gran avance en materia de historias clínicas electrónicas, aunque queda mucho por hacer.

Los últimos índices de adopción de historias clínicas electrónicas (EHR) comparables en los sistemas de salud de América Latina datan de 2017. En ese momento, Chile estaba claramente a la cabeza, con el 74% de sus instalaciones de salud equipadas con algún tipo de EHR, seguido por Uruguay con el 63% y Costa Rica con 61%. Colombia contaba con historias clínicas electrónicas en el 50% de sus instalaciones y, sorprendentemente dado su nivel de riqueza, Argentina venía rezagada con solo el 17%. Incluso en los casos en los que existe una alta penetración de las EHR, a menudo no se produce una integración de la información. Los estándares nacionales de interoperabilidad, o incluso de cómo se almacenan los datos, no son comunes en la región. En Argentina, si bien el sistema de salud intenta crear un sistema de EHR universal, menos del 5% de la población tiene un número de identificación único. Y estas historias tampoco integran datos de fuentes no clínicas. La gran mayoría de la normativa sobre EHR en la región no ofrece a los pacientes la posibilidad de que carguen o modifiquen la información que se guarda en las historias clínicas.

La calidad y la cobertura de los registros de cáncer están mejorando

La medicina personalizada depende de la acumulación y el análisis de grandes conjuntos de datos para averiguar cuáles son las características individuales de relevancia a nivel médico. Para hacerlo, los registros de enfermedades constituyen un recurso fundamental. El estándar de oro en el registro del cáncer es una institución de base poblacional que pasa las pruebas de calidad de los datos que deben incluirse en la serie Incidencia del Cáncer en Cinco Continentes (CI5) del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), como herramientas de la medicina personalizada, sin embargo, los registros de cáncer de América Latina son limitados. Uno de sus problemas es el alcance de la cobertura. Si bien en Costa Rica y Uruguay se registran todos los cánceres de sus respectivos países, el siguiente conjunto más integral de registros es el de Ecuador, que cubre solo el 40% de la población. En la mayoría de los demás países del estudio, esta cifra baja a menos del 15%. Los registros locales, aunque incompletos, en especial si se realizan en lugares elegidos estratégicamente dentro de un país, pueden de todos

modos ofrecer una valiosa indicación de la carga general de la enfermedad. Sin embargo, estos registros solo brindan cifras inexactas, incluso para cuestiones tan generales como la incidencia total. Los términos evidencian del mundo real y datos del mundo real a menudo se usan como sinónimos, aunque existe una diferencia importante. La FDA define a los datos del mundo real como datos relacionados con el estado de salud del paciente o la prestación de atención médica obtenidos habitualmente de una variedad de fuentes: incluyen historias clínicas electrónicas, reclamos de seguros, registros y dispositivos portátiles. En cambio, la evidencia del mundo real es la evidencia que deriva del análisis de estos datos. Mientras que los datos del mundo real se ‘recogen’, la evidencia del mundo real se ‘genera’ aplicando diferentes diseños o análisis de estudios, que incluyen ensayos aleatorios y estudios observacionales. La recopilación de datos del mundo real y la generación de evidencia del mundo real son fundamentales para el éxito de la medicina personalizada. Por ejemplo, los conjuntos de datos genómicos, recogidos en los registros de pacientes, ofrecen evidencia que no solo respalda la aprobación de nuevos fármacos, sino que además reduce las aprobaciones existentes a aquellos pacientes que con mayor seguridad se verán beneficiados. Reducir la cantidad de aprobaciones tiene particular importancia para controlar el costo total de la atención del cáncer y prevenir efectos colaterales innecesarios. Otro uso de la evidencia del mundo real, como lo ejemplifica el programa “Modelo de pago por desempeño” en Italia, es el desarrollo de esquemas de reembolso que vinculan los pagos a los resultados, recopilados mediante registros o historias clínicas de pacientes. Estas innovaciones en los reembolsos pueden ayudar a facilitar la adopción de atención basada en el valor, dado que se centran en los resultados obtenidos sobre el paciente más que en la actividad del médico clínico. Los registros existentes basados en la población hacen poco más que contar la cantidad de casos y muertes, y solo en pocas ocasiones recogen los resultados informados por los pacientes. Si bien los registros de los hospitales pueden brindar más información sobre las etapas, los biomarcadores y el tratamiento del cáncer, no son necesariamente representativos de la población en su conjunto ni están bien compilados. Argentina constituye una excepción parcial: su Registro Institucional de Tumores de Argentina (RITA) recoge datos de hospitales de todo el país. Sin embargo, en relación con las intervenciones personalizadas, RITA no parece incluir datos sobre biomarcadores genéticos. Colombia está dando algunos pasos en esta dirección. Su Cuenta de Alto Costo (CAC) recoge información acerca de las enfermedades de mayor costo en el país. Ha implementado

estándares de atención y recopila datos para asegurar su cumplimiento; algunos de ellos resultan directamente relevantes para los tratamientos personalizados. Incluso en la primera iniciativa de recopilación de datos de Colombia, no se pudo precisar a cuántos pacientes con formas relevantes de cáncer de pulmón se sometieron a pruebas de mutación de EGFR (por sus siglas en inglés, Epidermal Growth Factor Receptor).

Hoy la industria paga la mayor parte de las pruebas de cáncer. La medicina personalizada presupone la capacidad de realizar pruebas genéticas a escala para diferenciar las características individuales de las enfermedades de los pacientes. La mayoría de los oncólogos de la región tiene acceso a pruebas de biomarcadores genéticos para el cáncer de mama y pulmón: en una encuesta de 2017, por ejemplo, el 95% manifestó que tenía capacidad para buscar una mutación de EGFR en todos sus pacientes con cáncer de pulmón, aunque la adopción fue muy inferior. El motivo de este acceso al diagnóstico es simple. Ni el paciente ni el sistema deben pagar los costos de las pruebas porque lo hacen las compañías farmacéuticas, esta es una generalización, pero tiene sus motivos: la encuesta de 2017 demostró que las empresas del sector cubrieron los costos de la prueba de EGFR del 75% de los oncólogos. Para otras mutaciones, el porcentaje es aún mayor. En América Latina han surgido consorcios que refuerzan la investigación y la implementación de la medicina de precisión en la región, esta asistencia resulta sin dudas positiva para los pacientes, pero el alcance de las pruebas de biomarcadores de cáncer no alcanza para dar una idea precisa de la capacidad general de los servicios de laboratorio en América Latina. Si bien en general cada país dispone de pruebas para las principales mutaciones genéticas, aunque en ocasiones sea solo en los principales centros urbanos, los laboratorios con capacidad para realizar paneles de mutaciones y otras pruebas más especializadas tienden a ser menos frecuentes. Este tipo de trabajo normalmente se envía a instalaciones de naciones con altos ingresos: a veces solo se pueden costear con financiamiento de la industria. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

Administración Financiera

El problema es que la implementación tiene un costo alto. No es algo sencillo, ciertamente el desafío financiero que se plantea en torno al establecimiento de la medicina personalizada en los países de nuestro estudio debe ubicarse en el contexto del gasto reducido de la región en el área de salud (Imagen 7)

Argentina	6.7%
Brasil	4.0%
Chile	5.4%
Colombia	5.3%
Costa Rica	5.5%
Ecuador	4.4%
México	2.8%
Perú	3.2%
Uruguay	6.2%

Fuente: WHO, Global Health Expenditure Database, <https://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/en>

Imagen 7: Financiamiento en salud con aportes gubernamentales y obligatorios como un porcentaje del PBI, 2017. (*The Economist* - Intelligence Unit, 2020)

El gasto gubernamental y obligatorio en materia de salud es reducido en comparación con países donde la medicina personalizada se ha vuelto más usual (en Europa Occidental y Europa del Norte, por ejemplo, normalmente representa entre el 7% y el 10%). Lo más preocupante es que apenas poco más de la mitad de nuestros países (Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica y Uruguay) gastan el 5% o más, el mínimo considerado necesario para que un país pueda lograr la cobertura universal de salud.

Brasil plantea un problema particular. Cuenta con aportes públicos muy bajos destinados al gasto en salud general comparado con otros estados de la región (42%). De cara al futuro, las medidas de austeridad del gobierno, respaldadas por una enmienda constitucional que tuvo lugar en diciembre del 2016, congelan el gasto en salud en términos reales por 20 años. En cambio, el gobierno promueve gastos en seguro médico privado, un sector que, si bien espera ver un crecimiento sustancial, seguirá estando fuera del alcance de la mayoría de la población. Mientras tanto, el gasto del gobierno en investigación y desarrollo se recortó casi a la mitad. Si bien muchas intervenciones personalizadas pueden resultar costo-efectivas o incluso generar ahorros de costos, a menudo requieren una inversión inicial muy anterior a la aparición de estos beneficios. Es difícil imaginar de qué manera el país va a obtener financiamiento para estas intervenciones cuando en algunas áreas está mal la atención básica. Esto sugiere claramente que, aunque la medicina personalizada siga desarrollándose en los sistemas privados, es probable que su implementación en el sistema universal de salud sea muy lenta. En este contexto, puede ser muy difícil convencer al ministro de Finanzas y a altos funcionarios de la salud de financiar la innovación. El Dr. Augustovski observa que “sería más fácil si estas tecnologías produjeran ahorros para el sistema

de salud y mejoraran la salud de manera inmediata, pero muchas veces involucran un alto costo de adquisición inicial”. El Dr. Grueger también reconoce que “sí, hay una inversión porque es necesario implementar el perfilado molecular, la Secuenciación de Nueva Generación y ese tipo de cosas”. La Dra. Galindo agrega otras necesidades de inversión, tales como la infraestructura tecnológica de bases de datos, las EHR e incluso la conexión a Internet necesaria como eje de cualquier sistema nuevo: un recurso que aún no existe en varios países. Lo que el Dr. Sarria dice de Perú se aplica a toda la región: “Todo va a dilatarse debido a que la medicina personalizada implica un mayor compromiso financiero”.

La evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) es el proceso a través del cual los países evalúan si es conveniente adoptar un medicamento, un dispositivo médico, un procedimiento u otra intervención. Por ende, es posible que desempeñen un papel clave en la valoración de las intervenciones de medicina personalizada para decidir cuál obtendrá financiamiento. De cualquier modo, la influencia de las entidades de ETS sobre la práctica médica puede ir mucho más allá de sus recomendaciones sobre la asequibilidad de los medicamentos. Además, por ejemplo, a menudo producen guías de mejores prácticas de tratamientos que pueden involucrar enfoques explícitamente personalizados para la atención médica. Conforme aumente la cantidad de intervenciones personalizadas posibles en los próximos años, la capacidad de los sistemas de salud para seleccionar racionalmente cuáles adoptar contribuirá en gran medida a definir si pueden ofrecer de manera sostenida la mejor atención posible a toda la población. Los organismos de ETS, en consecuencia, serán herramientas esenciales para este proceso. La disposición de los sistemas de salud para evaluar el valor de la medicina personalizada consta de dos elementos. El más básico es la fortaleza general de las ETS, sin la cual es mucho más difícil decidir racionalmente si se debe pagar por cualquier tipo de innovación médica. El segundo problema es la capacidad de los organismos de ETS para adaptarse a los desafíos específicos que plantea la evaluación de la medicina personalizada.

Cada país del estudio cuenta con algún procedimiento de ETS, pero la forma que adquiere, el grado de independencia de las instituciones involucradas y la calidad técnica de la ciencia que se utiliza para hacer valoraciones pueden variar notablemente, al igual que la influencia que tienen los resultados de una evaluación en la toma de decisiones. La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías (CONITEC) de Brasil y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de

Colombia son las dos instituciones de ETS mejor consolidadas en la región. Ambas cuentan con reputaciones sólidas. Estos dos organismos de ETS son además independientes y pueden realizar análisis a pedido de diversas partes interesadas, y los tomadores de decisiones tienen la obligación legal de considerar sus aportes. También pueden acelerar la adopción de la innovación cuando resulte valiosa: en Brasil, por ejemplo, la incorporación anual de nuevas tecnologías se triplicó en promedio durante los cinco años que siguieron a la fundación del CONITEC, en comparación con los cinco años anteriores. Aún se puede mejorar, por supuesto: por ejemplo, un análisis del 2017 descubrió que, si bien era rápido en materia de desarrollos, el CONITEC aún no tenía la fortaleza institucional de los organismos de ETS de las naciones con altos ingresos, tales como el Reino Unido y Alemania. Con todo, el CONITEC y la IETS actualmente ofrecen un buen asesoramiento a funcionarios. . En Argentina, mientras tanto, el trabajo de las ETS se realiza a través de un consorcio de organizaciones que colaboran entre sí. Aunque, la cultura de la evaluación tecnológica de la salud en nuestro país ha crecido en los últimos años, al nivel del gobierno nacional, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) es un organismo temporal establecido mientras el Congreso decide sobre la naturaleza de una nueva Agencia Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AGNET)

Evaluación de las intervenciones personalizadas.

La medicina personalizada y de precisión demandará una profunda innovación en la evaluación de la tecnología para la salud. Un estudio reciente (The Economist - Intelligence Unit, 2020) que combina una revisión bibliográfica con entrevistas en profundidad a expertos en la materia indica que se espera que las pruebas de biomarcadores, los algoritmos de las vías de tratamiento asociadas e incluso las nuevas herramientas digitales de salud “impacten en cada una de las etapas del proceso de ETS, desde su alcance y diseño hasta la toma de decisiones y su revisión”. Para citar solo dos ejemplos de cómo deberán adaptarse las agencias: una secuenciación de genoma completo puede brindar información sobre cientos de enfermedades potenciales. Entonces, ¿cómo se reparte el costo de la prueba al momento de evaluar su valor? Además, si las pruebas de biomarcadores son capaces de identificar un subgrupo pequeño de pacientes que pueden llegar a beneficiarse con un tratamiento, ¿cómo afecta este hecho a la necesidad de contar con una masa crítica de sujetos en un ensayo clínico para medir la seguridad (una inquietud normativa) o valor (un asunto de ETS)?

En la actualidad, las agencias de América del Norte y la Unión Europea se adaptan lentamente a estos desafíos, por lo cual no sorprende que nuestra investigación no haya revelado avances en el tema en América Latina. Esto no significa que la región se puede dar el lujo de esperar.

Comparación entre países. Tres grupos en la ruta hacia la medicina personalizada.

Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica y Uruguay se ubican en el primer nivel de países. Cada uno de ellos cuenta con elementos importantes que pueden servir de base para implementar la atención personalizada. Sin embargo, también enfrentan obstáculos significativos que impedirán el progreso a menos que los funcionarios del gobierno y el sistema de salud estén dispuestos a comprometerse. Están “listos para decidir”.

Al segundo nivel de países (Chile y México) le faltan más piezas que a los del nivel uno, aunque definitivamente cuentan con elementos importantes, tales como el uso de las historias clínicas electrónicas en Chile y el Instituto Nacional de Medicina Genómica de México. Por lo tanto, estas naciones están “fortaleciendo las bases”.

Ecuador y Perú son los países del tercer nivel, que pueden exhibir algunas fortalezas, tales como los registros del cáncer del primero y los programas de uso innovador de datos del último. Sin embargo, tienen sistemas relativamente débiles en todos los dominios. Estos países están “iniciando el viaje”

A continuación, una breve descripción de la situación de cada país:

Argentina Ejemplos de iniciativas

- Sistema Nacional de Datos Genómicos
- Iniciativa de medicina de precisión.

Argentina tiene buena infraestructura, que incluye laboratorios de pruebas de alta calidad. Las pruebas genéticas son realizadas en su mayoría por médicos especialmente entrenados o, con más frecuencia, por genetistas con formación académica. Los conocimientos sobre medicina personalizada están creciendo entre los funcionarios públicos de la salud, los profesionales médicos y el público en general, y los genetistas clínicos están desarrollando con éxito programas de capacitación de posgrado en genética médica. Más aún, el gobierno está comenzando a brindar su apoyo. En agosto de 2019, el Ministerio de Salud firmó un acuerdo de “macro-participación”

con entidades que incluyeron el Instituto Nacional del Cáncer y el Ministerio de Educación, a fin de desarrollar proyectos de medicina personalizada. El primer proyecto del Instituto Nacional del Cáncer, en el marco de este acuerdo, consistirá en investigar qué recursos de infraestructura se necesitan para expandir la oncología personalizada, con vistas a la creación de un plan de acción. El Plan Nacional de Control de Cáncer de Argentina es único en la región, ya que menciona a la medicina de precisión y los biomarcadores, aunque sin dar demasiados detalles. Además, en el país hay leyes que protegen la privacidad de los datos del paciente. Sin embargo, Argentina parece ubicarse muy por detrás de sus pares en el uso de historias clínicas electrónicas, aunque, de hecho, el gobierno lanzó recientemente una estrategia de salud digital. La situación de la ETS en Argentina dista mucho de ser ideal. En la actualidad, la mayor parte del trabajo es realizado por un consorcio de 30 instituciones. A nivel del gobierno nacional, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud tiene apenas dos años. Fue creada como un organismo transitorio mientras el Congreso decide sobre la naturaleza de la propuesta de una nueva Agencia Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AGNET), un debate que avanza a un paso muy lento.

Argentina es un mercado atractivo para el desarrollo de proyectos de oncología de precisión, genera \$ 22.0M USD anualmente, un crecimiento del 20.8% en el año fiscal y ha atraído a varios actores locales e internacionales que proveen productos o servicios genéticos y genómicos.

Brasil Ejemplos de iniciativas:

- Política Nacional de Atención Integral en Genética Médica
- Política Nacional de Atención Integral en Genética Clínica.

Actualmente existen muchas iniciativas en curso en Brasil, que incluyen el Proyecto Varioma Humano, la Iniciativa de Medicina de Precisión (BIPMed) y el Centro de Investigación de Genoma Humano y Células Madre (HUG CEL) de la Universidad de San Pablo. La mayoría de los laboratorios clínicos y de investigación se concentran en el sudeste del país. Si bien algunos ofrecen servicios de excelencia, el control de calidad general es variable. El uso de biomarcadores como guía para el tratamiento del cáncer es común en el sector privado, pero no lo es tanto en el sector público. Muchas personas pagan los tratamientos con sus propios recursos. El programa de residencia en Genética Médica está vigente en cinco estados brasileros y, en 2014, el Ministerio

de Educación incluyó el asesoramiento y el diagnóstico genético como temas obligatorios en todas las facultades de medicina. Sin embargo, alrededor del 80% de los médicos clínicos genetistas trabajan en las regiones sur y sudeste, y hay cuatro estados brasileiros en el norte del país que no cuentan con servicios médicos genéticos. En la actualidad, el gobierno está organizando una comisión para analizar el uso de la medicina personalizada en la atención del cáncer. Además, Brasil tiene desde 2014 una Política Nacional de Enfermedades Raras, que incluye detección pediátrica. La reconocida organización de ETS CONITEC (Comisión Nacional de Incorporación de Tecnología para el Sistema Unificado de Salud) se considera líder en la región. Dicho esto, resulta difícil imaginar cómo podrá expandirse la medicina personalizada más allá de la atención privada para incorporarse al SUS, dadas las actuales políticas públicas de financiamiento.

Colombia Ejemplos de iniciativas:

- Programa de Tamizaje Neonatal
- Proyecto Vigicáncer.

Colombia tiene un Programa Genético de Tamizaje Neonatal y un programa formal de residencia en genética, pero no cuenta con la cantidad suficiente de médicos genetistas. Además, el país ha invertido en proyectos de TIC para el área de salud durante más de 20 años: como resultado, posee un sistema de EHR sólido, aunque aún no esté unificado. Colombia también tiene un registro de enfermedades raras y leyes robustas de protección de los datos del paciente. Los responsables de formular políticas también prestan su apoyo a determinadas áreas. En octubre de 2019, el Ministerio de Salud emitió una resolución para mejorar el contexto de la telemedicina en el país. En la actualidad, además, el Congreso está debatiendo leyes que apuntan a mejorar la prevención y el tratamiento integrados para el cáncer de mama. La organización de ETS del país es el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Al igual que el CONITEC, el IETS es un organismo reconocido con una creciente influencia en toda América Latina. Por otro lado, en el país hay relativamente pocos laboratorios de diagnóstico o centros de referencia. Más aún: si bien muchos laboratorios afirman que realizan las pruebas solicitadas, la realidad es que las envían a otros países. Además, incluso con una ETS fuerte, la aprobación de fármacos innovadores en el país tiende a demorar más que en sus pares de la región.

Costa Rica Ejemplos de iniciativas:

- Sistema Nacional de Datos Genómicos
- Programa de Tamizaje Neonatal
- Programa Nacional del Cáncer de Útero

Todos los pacientes del sistema de salud universal de Costa Rica (un sistema bien financiado) poseen un sistema de historias clínicas electrónicas integral al que acceden desde sus teléfonos celulares. Además, el país tiene amplia experiencia en tele salud, que data de 1994. Las pruebas genéticas neonatales son más completas que en gran parte de la región. La legislación sobre privacidad de los datos es robusta. Por último, el país es uno de los únicos dos que cuentan con un registro universal de cáncer y con un registro de enfermedades genéticas raras para los recién nacidos. Por otro lado, no existe un organismo de ETS en el país y, si bien el número de laboratorios probablemente es suficiente para un país de esta extensión, la calidad es variable.

Uruguay Ejemplos de iniciativas:

- Ley de Pesquisa Neonatal
- Cobertura de tecnologías de alto costo mediante el Fondo Nacional de Recursos para las terapias que requieren estudios genéticos predictivos.

En 2014, Uruguay fundó el proyecto Urugenomes, que apunta a descubrir el fundamento genético de las enfermedades en Uruguay, mejorar la capacitación del personal del área e invertir en infraestructura. En Uruguay, actualmente existe un programa para implementar un registro electrónico universal y un sistema de EHR. Ya existe un registro de enfermedades genéticas raras descubiertas al nacer para toda la población. Otra ventaja es la existencia de legislación que protege la privacidad de los datos del paciente. Las iniciativas para lograr una ETS son limitadas y se debe mejorar la concientización sobre las necesidades de la medicina personalizada entre los médicos clínicos y la población; además, aunque en el país se pueden realizar algunas pruebas genéticas individuales, las más complejas todavía necesitan ser procesadas en el exterior.

Chile Ejemplos de iniciativas:

- ChileGenómico: red colaborativa de investigación administrada por la Universidad de Chile
- Comisión para producir investigación y pruebas genómicas para ciertas patologías
- Incorporación de la tecnología de PCR en el sector público.

ChileGenómico y el proyecto 1000 Genomas tuvieron origen en el Programa de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile a mediados de la década de 2010. Busca comprender con mayor profundidad la historia tanto de la población como de la genómica médica. Sin embargo, solo existen pocos centros en el país que se ocupan de las pruebas en el día a día. Todos los laboratorios y hospitales tienen acceso a las pruebas básicas exigidas por las autoridades, pero no hay nada más sofisticado. Las pruebas avanzadas, por lo general, requieren del envío de muestras al exterior y, a menudo, el paciente se hace cargo de este gasto. Existen iniciativas del Ministerio de Ciencia que promueven la inclusión de la genómica en los programas universitarios, aunque todavía están en una etapa inicial de desarrollo. Del mismo modo, el Ministerio de Salud ha resaltado la necesidad de mejorar la regulación y las normas de genómica, pero el avance es lento. Si bien el Ministerio de Salud de Chile realiza ciertas evaluaciones de tecnología, la ETS no se ha integrado formalmente a la toma de decisiones del país. Con todo, Chile cuenta con una de las mejores coberturas de EHR de la población en América Latina. En 2019, el Ministerio de Salud de Chile creó un departamento especializado en Salud Digital, que supervisará iniciativas tales como el Sistema Integrado de Información de Atención Primaria y la Licencia Médica Electrónica. En el país, las leyes protegen la privacidad de los datos del paciente.

México Ejemplos de iniciativas:

- Instituto Nacional de Medicina Genómica
- Programa de Tamizaje Neonatal para el Hipotiroidismo Congénito
- Otros programas específicos de investigación en medicina genómica para enfermedades comunes.

El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) fue fundado en 2004 y se ha convertido en una de las principales instituciones de investigación genómica a nivel nacional e internacional. El país fue uno de los primeros en adoptar ciertas intervenciones personalizadas específicas y exhibe un gran interés en la diversidad genética local: se están llevando a cabo diversos programas de investigación, tales como el Proyecto del Genoma Mexicano y el Proyecto del Genoma Indígena. Existe una cantidad limitada de laboratorios de diagnóstico, y los principales están concentrados en las ciudades más importantes del país: México, Guadalajara y Monterrey. Si bien el sistema público de salud mexicano dispone de pruebas genéticas y tratamientos para el cáncer de mama y de pulmón, no cuenta con presupuestos asignados para otras enfermedades. Para obtener

capacitación especializada en genética médica, los médicos deben cursar un posgrado de tres años de duración. Sin embargo, la falta de financiamiento por parte del estado desalienta a los interesados a participar en el programa. Más de la mitad de los estudiantes de medicina no reciben ningún tipo de capacitación en genética. Las iniciativas para desarrollar una política pública de e Salud han evolucionado desde proyectos individuales y aislados hasta la creación de programas nacionales. De forma similar, aunque muchos prestadores de servicios de salud han creado sus propias EHR, las mismas son en su mayoría incompatibles. No obstante, en el país hay leyes que protegen la privacidad de los datos del paciente.

Ecuador Ejemplos de iniciativas:

- Programa Nacional de Telemedicina/Tele salud

En Ecuador, existen solo unos pocos laboratorios de pruebas que pueden realizar pruebas genéticas simples: cuando lo hacen, la variedad en la calidad de los resultados constituye un problema. No se dispone de pruebas más sofisticadas. Las facultades de Medicina de Ecuador tienen programas de biología molecular, principalmente en el área de la oncología, pero no tienen medicina personalizada. En general, la concientización de los profesionales de la salud es baja. Se están llevando a cabo una serie de iniciativas de TI en Ecuador, que incluyen el desarrollo de las EHR (aunque, en la actualidad, las historias de los pacientes se siguen guardando en papel) y un proyecto nacional de tele salud. Además, Ecuador ha invertido recientemente en su registro del cáncer. Ecuador realiza estudios de ETS muy limitados dentro del Ministerio de Salud, y la ley no exige tomar en cuenta sus resultados; además, se dice que la calidad de estos estudios es muy baja.

Perú Ejemplos de iniciativas:

- Proyecto de Genoma Peruano.

Solo hay unos pocos laboratorios de diagnóstico en el país, por lo cual las pruebas genéticas más sofisticadas se envían al exterior para su procesamiento. La tecnología utilizada suele estar desactualizada, y los prestadores no confían en los laboratorios locales, ni por su equipamiento ni por su experiencia. La capacitación en genética médica es escasa, y solo incluye un programa acreditado de residencia especializada en genética para médicos. En poco tiempo, Perú lanzará una actualización de su plan nacional del cáncer, el Plan Esperanza, que culminó en 2016. El borrador

actual menciona el enfoque de la medicina de precisión, pero solo brevemente. El Ministerio de Salud respalda el desarrollo de sistemas de información: por ejemplo, GeoMinsa es un sistema de geolocalización de salud, que muestra a los ciudadanos y médicos clínicos la ubicación de las instalaciones de salud. Sin embargo, menos del 10% de las instalaciones de salud utilizaron las EHR. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

Profundizando en la situación de Argentina.

En octubre de 2019 se presentó el Proyecto Estratégico Medicina de Precisión: "Mapa de la Accionabilidad Genómica Tumoral Argentina (MAGenTA)", con el cual se espera obtener datos genómicos, clínicos y epidemiológicos de la población vinculados con enfermedades de alto impacto social. De esta manera, se apunta al desarrollo de kits o métodos de diagnóstico, pronóstico de evolución de respuesta biológica a terapéuticas ya existentes, y la realización de ensayos preclínicos y clínicos de manera novedosa, ya sea con drogas actuales o nuevas. La iniciativa pone en funcionamiento una plataforma de secuenciación masiva de segunda generación (HIBA), que opera en conjunto con el área del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE-CONICET) dedicada a los estudios de ancestría —análisis de la variación genética de la población por región geográfica—, y un biobanco. El proyecto es resultado de la convocatoria pública FSBio 2017, llevada adelante a través de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) que depende de la Secretaría de Gobierno de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación. El consorcio público-privado que obtuvo el financiamiento se compone por el Hospital Italiano de Buenos Aires y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), y el monto total de la propuesta supera los \$19 millones.

La medicina de precisión se propone implementar un servicio de avanzada para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades de marcada incidencia social. Su meta es generar un conocimiento profundo de los factores biológicos, ambientales y sociales que influyen en afecciones para las cuales hoy no poseemos una prevención o tratamiento eficiente.

Mapa de la Accionabilidad Genómica Tumoral Argentina (MAGenTA)

MAGenTA hace foco en la aplicabilidad y la accionabilidad clínica de las drogas oncológicas, mediante el uso de marcadores genéticos tumorales. A la vez, unifica esfuerzos para formular mejores tratamientos contra el cáncer y lograr un mayor conocimiento de los genes implicados en las patologías.

En la Argentina, son escasos los datos acerca del número y la frecuencia de alteraciones moleculares asociadas con los tumores más frecuentes; muchos de ellos vinculados a un solo tipo de tumor y generalmente estudiados en poblaciones muy pequeñas.

Obtener un conjunto de datos para un mayor número de pacientes es de fundamental importancia por tres razones:

1. Permite saber qué tratamientos son aplicables actualmente y en un futuro (de acuerdo con los ensayos clínicos actuales);
2. Permite conocer en qué ensayos clínicos es válido incluir a nuestros pacientes por ser potencialmente más sensibles a las drogas en estudio;
3. Permite planificación en nuestro sistema de salud de acuerdo con la prevalencia de las alteraciones moleculares de nuestra población.

El proyecto, a cargo del Hospital Italiano de Buenos Aires y CONICET, fue financiado por medio del Fondo Argentino Sectorial (FONARSEC) que administra la ANPCyT.

Monto subsidio: \$12.029.890,00

Monto total del proyecto: \$19.876.854,47. (Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, s.f.)

En lo que respecta al gasto en salud, el estudio de The Economist Intelligence Unit (The Economist - Intelligence Unit, 2020) muestra que, en Argentina, el porcentaje de PBI en gasto público en salud fue de 2,7% en 2014, por debajo del promedio regional de 4,5%, y lejos de la que realizan los países de ingresos altos (la media en los países desarrollados es de 7,42%).

Todos estos datos será mejor contextualizados en las conclusiones más adelante.

El camino a seguir

En primer lugar, se han producido mejoras en la capacidad para recopilar y agregar datos. Además, son mayores la comprensión y la capacidad de obtener nuevos tipos de información relevante en materia de salud (en particular a nivel molecular y a partir de contextos no clínicos). Por último, se han desarrollado herramientas cada vez más efectivas para analizar la creciente masa de datos. En conjunto, estas tendencias convierten a la prestación de servicios de salud, desde el asesoramiento en materia de riesgos hasta los tratamientos avanzados, en algo mucho más personal que antes. Ya se han producido avances en campos tan diversos como los de la oncología, las enfermedades raras y la salud digital; el uso solo se expandirá a medida que se desarrollen nuevas intervenciones.

Las oportunidades en América Latina son enormes, pero queda mucho por hacer para garantizar que estas innovaciones estén a disposición de toda la población. No es tan sencillo como incorporar un tratamiento por vez a la oferta de los sistemas de salud, aunque es inevitable que así se vea en las primeras etapas. Para obtener el máximo beneficio de la medicina personalizada —que definimos como el desarrollo generalizado de los elementos costo-efectivos de la medicina personalizada en los sistemas de salud— los países deberán crear un marco que respalde la personalización en general. Esto incluye: cambios en la gobernanza del sistema de salud, un mayor conocimiento de tecnología de las partes interesadas, el desarrollo de una infraestructura que pueda producir una variedad de intervenciones personalizadas y una administración financiera capaz de seleccionar y pagar los mejores elementos de la medicina personalizada para cada país.

Nueve países clave de América Latina —Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Perú y Uruguay— han tomado algunas medidas iniciales que los ayudarán a construir este marco habilitante. En párrafos anteriores se analizaron algunas de las prioridades para los distintos países, según dónde se encuentran ubicados actualmente en términos de medicina personalizada. Cuando lo pensamos a nivel regional, se puede establecer cinco principios generales en torno a los cuales se podrían desarrollar sistemas de medicina personalizada sostenibles y equitativos.

1. Se requiere un enfoque de gobernanza coherente de la medicina personalizada para habilitar una implementación sencilla y rápida de intervenciones adecuadas que beneficien a toda la población.

Falta la voluntad política de utilizar la medicina personalizada, no tanto debido a una actitud hostil frente a la idea sino a una percepción común entre los responsables de formular políticas, que consideran que es un factor de distracción frente a otras preocupaciones más urgentes en el área de la salud y otros ámbitos. Como resultado, faltan políticas generales coherentes que busquen integrar los elementos adecuados de la medicina personalizada a los sistemas de salud. Mientras tanto, la normativa contiene algunos elementos positivos, tales como buenas leyes sobre privacidad de datos, aunque sigue habiendo brechas sorprendentes en determinados países. Con vistas al futuro, se necesitan varias iniciativas de gobernanza. Se requieren leyes, guías y estándares eficaces para la recopilación, la interoperabilidad, el almacenamiento y el intercambio de datos. También se deben considerar esquemas de incentivos para pasar a la medicina personalizada, dado que la mayoría de los sistemas son naturalmente resistentes al cambio. El patrocinio de I&D y los ensayos clínicos generarían la evidencia de base que podría ayudar a mejorar el acceso temprano de los pacientes.

2. El público y los especialistas deben comprender mejor los mecanismos, el potencial y las limitaciones de la medicina personalizada para ayudar a habilitar su introducción.

El público no comprende la medicina personalizada de manera consistente. Por un lado, el conocimiento sobre genética básica puede ser irregular y, en casos extremos, generar hostilidad hacia las innovaciones relacionadas. Por otro lado, cuando las intervenciones personalizadas satisfacen una necesidad —particularmente la de ofrecer un tratamiento para enfermedades que serían mortales o mejorar la comodidad mediante la salud digital—, la concientización es alta. También lo es la voluntad de las personas de la región de hacer valer sus derechos de atención médica en los tribunales. Mientras tanto, entre los médicos, los especialistas normalmente tienen un vasto conocimiento de temas tales como la medicina genética, pero la capacitación técnica del personal médico en general suele ser escasa. Lo que es aún peor: cuando el personal médico carece de estos conocimientos, puede oponerse a la innovación que surge del tratamiento personalizado.

3. Los países deberán considerar cómo mejorar los datos de la atención médica y la infraestructura de laboratorio para facilitar la adopción de intervenciones personalizadas en cuanto sea posible.

La magnitud de la recopilación de datos relevantes para gran parte de los sistemas de salud de América Latina varía según el país, pero en general no se encuentra en el nivel necesario para respaldar una personalización generalizada en los sistemas de salud. Las Historias Clínicas Electrónicas (EHR), aunque no son la norma en todos los países del estudio, son comunes en muchos de ellos. Pocas veces, sin embargo, se observa una integración de datos eficaz por parte de los prestadores de salud o incluso estructuras de datos comunes dentro de las EHR. Mientras tanto, los grandes registros de enfermedades tienden a limitarse al cáncer. Con presupuestos limitados, los países deberán considerar cómo mejorar los datos de salud y la infraestructura de laboratorios con miras a prepararse para adoptar intervenciones personalizadas nuevas y adecuadas lo más rápida y económicamente posible en cuanto se disponga de ellas. Para hacerlo con efectividad, el personal deberá desarrollar nuevas capacidades, tales como la patología molecular y la ciencia de datos. Cuando se puedan recoger datos de los registros, las pruebas de laboratorio, la tele salud, el monitoreo remoto, los dispositivos personales y la mHealth, se necesitará una infraestructura de TI adecuada para asegurar el acceso y el intercambio permitido.

4. Los funcionarios deberán dejar de lado el preconceito de que la medicina personalizada es muy costosa e invertir en procesos de ETS para asegurar una toma de decisiones informada. La financiación del sistema de salud para la mayoría de las intervenciones personalizadas tiende a estar restringida ya que, a menudo, los funcionarios la consideran un costo en lugar de una inversión. Además, a excepción de algunas buenas instituciones, en gran parte de la región se debe reforzar la evaluación de las tecnologías de salud para ofrecer a los tomadores de decisiones una mejor idea de la relación de costo-efectividad de las nuevas intervenciones. Los funcionarios deberán dejar de lado el preconceito de que la medicina personalizada siempre es muy costosa e invertir en procesos de ETS para comprender mejor cuáles de sus elementos son realmente costo-efectivos en el contexto nacional. La ETS, entonces, alimenta las sendas de fijación de precios y reembolso, que deben ser flexibles y adaptables: las soluciones innovadoras de pago, los modelos de financiación alternativos y las sociedades mixtas tienen un papel que desempeñar. Existen muchas organizaciones que pueden ofrecer respaldo: por ejemplo, varias coaliciones

internacionales, tales como el Grupo de Intereses Especiales en Medicina de Precisión de ISPOR están desarrollando marcos de valor para la atención personalizada.

5. Construir un marco habilitante no solo dará respaldo a la medicina personalizada, sino que mejorará la función del sistema de salud en su conjunto.

Todas estas recomendaciones no solo ayudarán a allanar el camino hacia la introducción de la medicina personalizada. Las políticas coherentes, una mayor comprensión del público y los profesionales, una mejor infraestructura científica y una evaluación eficaz de las tecnologías sanitarias pueden ser útiles para todo el sistema de salud en su conjunto. También ayudarán a la región a aprovechar adecuadamente una enorme oportunidad, lo que incluye allanar el camino hacia la siguiente etapa de innovaciones tecnológicas, tales como la inteligencia artificial. (The Economist - Intelligence Unit, 2020)

CAPITULO 6: DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Objetivo General: Análisis comparativo de la situación argentina en relación los países más desarrollados en el concepto y aplicación de medicina personalizada en Oncología. ¿Cuán lejos o cerca estamos?

Situación país

Elaborando a partir de los datos precisados en el capítulo 1 y desarrollo de esta tesis podemos iniciar diciendo que, a pesar de una población diversa, urbanizada y envejecida, que necesita una gama de productos y servicios de salud, el gasto en Argentina sigue siendo moderado debido a la crisis económica, agravada aún más por la naturaleza fragmentada del sistema de salud. Argentina se beneficia de un sistema de datos incipiente, iniciativas de screening y profesionales de la salud bien formados. Todavía no existe una estrategia nacional general que cubra los productos y servicios genéticos, y mucha dificultad para la cobertura de los llamados medicamentos de alto costo o innovadores con reembolso público limitado casi inexistente para productos y servicios genéticos más allá de unas pocas pruebas genéticas para mutaciones hereditarias. La comprensión de cómo se comportan las autoridades cuando se trata de nuevas técnicas y tecnologías de diagnóstico permitirá saber cómo pueden reaccionar las autoridades ante tecnologías que involucran genómica tanto para diagnóstico como para tratamiento del cáncer. Algunas barreras financieras y disparidades de riqueza contribuyen a restringir lo que podría ser un acceso más amplio a través de canales públicos y privados. Argentina es un mercado atractivo, genera \$ 22.0M USD anualmente, un crecimiento del 20.8% en el año fiscal y ha atraído a varios actores locales e internacionales que proveen productos o servicios genéticos y genómicos.

En el entorno regulatorio no existen pautas nacionales de medicina personalizada en cáncer, hoy las iniciativas nacionales claves son:

1. Sistema Nacional de datos genómicos

Ley de screening neonatal

2. Iniciativa de medicina de precisión

A nivel nacional uno de los jugadores claves como Institución identificada es la Secretaria de Salud la cual actualmente se encuentra bajo gran estrés debido a la crisis actual, por otro lado,

los seguros prepagos se identifican como claves para la adopción de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas.

Retomando lo previamente descrito en el desarrollo sobre la situación en Argentina, es importante resaltar nuevamente el Proyecto Estratégico Medicina de Precisión y todo lo relacionado a este: "Mapa de la Accionabilidad Genómica Tumoral Argentina (MAGenTA)", con el cual se espera obtener datos genómicos, clínicos y epidemiológicos de la población vinculados con enfermedades de alto impacto social. De esta manera, se apunta al desarrollo de kits o métodos de diagnóstico, pronóstico de evolución de respuesta biológica a terapéuticas ya existentes, y la realización de ensayos preclínicos y clínicos de manera novedosa, ya sea con drogas actuales o nuevas. La iniciativa pone en funcionamiento una plataforma de secuenciación masiva de segunda generación (HIBA), que opera en conjunto con el área del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE-CONICET) dedicada a los estudios de ancestría —análisis de la variación genética de la población por región geográfica—, y un biobanco. El proyecto es resultado de la convocatoria pública [FSBio 2017](#), llevada adelante a través de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) que depende de la Secretaría de Gobierno de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación. El consorcio público-privado que obtuvo el financiamiento se compone por el Hospital Italiano de Buenos Aires y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), y el monto total de la propuesta supera los \$19 millones.

La medicina de precisión se propone implementar un servicio de avanzada para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades de marcada incidencia social. Su meta es generar un conocimiento profundo de los factores biológicos, ambientales y sociales que influyen en afecciones para las cuales hoy no poseemos una prevención o tratamiento eficiente.

Mapa de la Accionabilidad Genómica Tumoral Argentina (MAGenTA)

MAGenTA hace foco en la aplicabilidad y la accionabilidad clínica de las drogas oncológicas, mediante el uso de marcadores genéticos tumorales. A la vez, unifica esfuerzos para formular mejores tratamientos contra el cáncer y lograr un mayor conocimiento de los genes implicados en las patologías.

En la Argentina, son escasos los datos acerca del número y la frecuencia de alteraciones moleculares asociadas con los tumores más frecuentes; muchos de ellos vinculados a un solo tipo de tumor y generalmente estudiados en poblaciones muy pequeñas.

Obtener un conjunto de datos para un mayor número de pacientes es de fundamental importancia por tres razones:

1. Permite saber qué tratamientos son aplicables actualmente y en un futuro (de acuerdo con los ensayos clínicos actuales);
2. Permite conocer en qué ensayos clínicos es válido incluir a nuestros pacientes por ser potencialmente más sensibles a las drogas en estudio;
3. Permite planificación en nuestro sistema de salud de acuerdo con la prevalencia de las alteraciones moleculares de nuestra población.

El proyecto, a cargo del Hospital Italiano de Buenos Aires y CONICET, fue financiado por medio del Fondo Argentino Sectorial (FONARSEC) que administra la ANPCyT.

Monto subsidio: \$12.029.890,00

Monto total del proyecto: \$19.876.854,47. (Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, s.f.)

Desafíos que presenta la implementación de la medicina de precisión en Argentina

Los sistemas sanitarios públicos y privados actuales están inmersos en un mar de datos: historias clínicas, resultados de ensayos clínicos, monitoreo de parámetros biométricos, imágenes diagnósticas diversas e información genética de pacientes. No solo se trata de un volumen creciente de datos, sino que buena parte son datos desestructurados y no pueden gestionarse con bases de datos tradicionales. Además, su manejo se complejiza por ser generados a gran velocidad lo cual es una dificultad no trivial para su integración, análisis y uso funcional. En este sentido, volumen, variedad y velocidad son precisamente las variables que caracterizan cualquier entorno de Big Data. Se trata de una disciplina en constante evolución debido al dinamismo de los avances tecnológicos y al constante desarrollo de nuevas herramientas analíticas. Como todo advenimiento tecnológico, implica un período de “adaptación” por parte de la comunidad científica para su incorporación y un período aún mayor para su implementación en el ámbito médico. Las tecnologías son un componente vital para apoyar la medicina genómica, pero el volumen y la complejidad de los datos plantean desafíos para su uso en la práctica clínica.

Esto, sumado a las barreras idiosincráticas institucionales, tecnológicas/humanas y legales hacen de la genómica clínica un desafío no menor a la hora de su implementación en el sistema sanitario.

Adecuación tecnológica y de profesional especializada

La tecnología incluida en los proyectos de Big Data ya es una realidad desde hace algún tiempo, y sus pilares fundamentales son los sistemas de archivos distribuidos, las bases de datos escalables, los programas de tratamiento masivo, el cloud computing e Internet. Pero esta tecnología tiene que consolidarse aún en el sector sanitario, por lo que será preciso que aumenten las inversiones públicas y privadas para este tipo de soluciones. Cabe destacar que, quizá el factor más importante sea el de los recursos humanos: científicos idóneos y capacitados para el análisis e interpretación de los datos en el ámbito de la salud. Ellos son los responsables de brindar el soporte adecuado a los médicos en la toma de decisiones relativas a sus pacientes.

Salvaguardas legales y seguridad de los datos genómicos

Para que Big Data pueda entrar en escena y se consigan los mejores resultados, es preciso almacenar una ingente cantidad de datos procedentes de pacientes. Estos datos son extremadamente sensibles, siendo necesario garantizar el cumplimiento de la ley de protección de datos personales para garantizar su seguridad, confidencialidad e integridad. Las salvaguardas de la privacidad incluyen la utilización del cifrado de datos, la protección con contraseña, la transmisión segura de datos, el control de las metodologías de transferencia y el funcionamiento de estrategias institucionales contra los ataques de datos y el abuso malicioso de los mismos. Por ejemplo, los Principios de Prácticas Justas de Información (FIPP, sus siglas en inglés) ofrecen un marco para permitir el uso compartido y el uso de datos en base a las pautas adoptadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. (ROMINA CANZONERI, 2019) Argentina presenta un desempeño relativamente bueno en comparación con los países desarrollados en materia de monitoreo (registros epidemiológicos), y se ubica en el promedio en disponibilidad de tratamientos; radioterapia; y prevención y detección temprana, pero en relación con el planeamiento estratégico y financiación, existen muchos aspectos que pueden modificarse para mejorar el control del cáncer. Uno de los mayores obstáculos es la fragmentación de los sistemas de salud, que en Argentina es muy pronunciada (24 jurisdicciones, distintos subsistemas), lo que conlleva una diferente calidad de atención según el sistema al que se

pertenece; la carencia de cobertura universal de la salud; la marcada desproporción entre las áreas urbanas y rurales, y entre las zonas ricas y pobres, recursos concentrados en las ciudades y las zonas prósperas; y la disparidad tanto en incidencia y mortalidad como en control del cáncer. En lo que respecta al gasto en salud, el estudio de *The Economist Intelligence Unit* (The Economist - Intelligence Unit, 2020) muestra que, en Argentina, el porcentaje de PBI en gasto público en salud fue de 2,7% en 2014, por debajo del promedio regional de 4,5%, y lejos de la que realizan los países de ingresos altos (la media en los países desarrollados es de 7,42%). Argentina realiza una inversión importante en medicamentos, pero en forma ineficiente: a nivel nacional hay dos organismos que administran la compra y la entrega de la medicación oncológica, el Ministerio de Salud y el Ministerio de Desarrollo Social.

Por un lado, esto genera que los pacientes tengan que trasladarse físicamente a grandes distancias y realizar numerosos trámites en diferentes organismos sólo para solicitar la medicación. Esto lleva a que, en el sector público, una persona que recibe su diagnóstico pueda demorar meses en iniciar tratamiento. El surgimiento del Instituto Nacional del Cáncer (INC) en 2010 representó un logro, cohesionando políticas y programas, pero continúa la barrera organizacional que supone un país con 24 jurisdicciones diferentes.

Al momento considerando todo lo descripto previamente y hasta que el INC no tome la rienda de una manera responsable, abriendo el juego a todos los interlocutores necesarios descriptos a lo largo de esta tesis, la respuesta simple a la pregunta planteada al inicio de esta discusión es que como país estamos en un punto intermedio entre el resto de los países de Latinoamérica y los países más desarrollados con EE. UU y la unión europea.

Objetivos Específicos

1-¿Cómo es el ecosistema de medicina personalizada en Argentina y qué factibilidad existe para identificar socios estratégicos que pueden impulsar la visión de esta?

Actualmente es el ecosistema de Argentina es complicado debido a que los distintos actores generalmente trabajan de manera independiente y descoordinada, a continuación, describiremos 6 elementos relevantes del mencionado ecosistema, y alguna de sus características principales.

1- Clínicas y Hospitales.

- **Instituto Ángel H. Roffo**

Alcance: Nacional

Especialización: Oncología

Objetivos: No Claros

Rol en Medicina Personalizada: La terapia de protones se considera actualmente la forma más avanzada de tratamiento con radiación posible en la lucha contra el cáncer gracias a la deposición uniforme de dosis y la reducción de las dosis al tejido adyacente al tumor. Los protones depositan la mayor parte de su energía dentro de una zona controlada al tiempo que limitan el impacto en el tejido sano que rodea al tumor, lo que significa que se pueden depositar dosis más grandes en el tumor. Para dicho tratamiento se instalará un centro de radioterapia de terapia de protones en el instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Colaboraciones: Ion Beam Aplicaciones S.A., INVAP, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA)

Fondos: Datos no disponibles

- **CEMIC**

Alcance: Nacional

Especialización: Oncología

Objetivos: Mejorar la medicina argentina a través de la docencia e investigación universitaria para mejorar la atención médica, siempre en un ambiente de trabajo creativo, con actitud de crecimiento, superación y eficiencia. (CEMIC, s.f.)

Rol en Medicina Personalizada: Establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas para cada paciente. incorporando un nuevo equipo de radioterapia de alta precisión Trianogy de Varian que permitirá radioterapia tridimensional a corto plazo (IMRT, VMAT), radiocirugía guiada por imágenes (IGRT) y radioterapia estereotáctica extracerebral (SBRT). (CEMIC, s.f.)

Colaboraciones:

- UBA - Facultad de Farmacia y Bioquímica
- UBA - Hospital General G. J. de San Martín - Departamento de Patología

- UBA - Facultad de Odontología
- UBA - Facultad de Medicina Veterinaria
- Facultad de Medicina del Instituto Universitario - Italiano Hospital
- Universidad Abierta Interamericana
- Universidad Adventista de La Plata
- Universidad Austral
- Universidad Católica Argentina
- Universidad de Palermo
- Universidad de Salvador
- Universidad Nacional de la Costa
- Universidad Nacional de Tucumán - Facultad de Medicina
- Universidad Nacional de San Martín

Fondos: Datos no disponibles

- **Hospital Garrahan**

Alcance: Nacional

Especialización: Oncología Pediátrica

Objetivos: Implementar una organización asistencial basada en el cuidado progresivo con una jerarquía de actividad interdisciplinar y llevar a cabo un abordaje integrador de los pacientes a través de la coordinación de pediatras clínicos, que permita que cada niño sea considerado desde múltiples perspectivas, considerando el cuidado de sus aspectos saludables.

Fomentar, priorizar, promover y sustentar las actividades de docencia e investigación, así como el desarrollo de avances científicos en las diferentes formas de diagnóstico, tratamiento y modelos de gestión. (Hospital Garrahan, s.f.)

Rol en Medicina Personalizada: El servicio de genética está orientado a la salud personalizada y desarrolla sus tareas integrando asistencia, docencia e investigación. Las tres áreas: clínica, citogenética y biología molecular ejercen sus actividades para establecer el diagnóstico y así realizar el asesoramiento genético. El área citogenética realiza estudios cromosómicos en linfocitos de pacientes con enfermedades genómicas y en la médula ósea para pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, con técnicas de banding, citogenética molecular (FISH) y

estudios de inestabilidad cromosómica. El área de biología molecular realiza estudios para el diagnóstico de algunas causas de retraso mental, síndromes genéticos, enfermedades neuromusculares, sordera, fibrosis quística, displasia esquelética y determinaciones farmacogenéticas (respuesta a fármacos); También participa en la investigación neonatal que realiza tanto la nación como la ciudad de Buenos Aires sobre las patologías de la fibrosis quística y la galactosemia. La mayoría de los análisis son el resultado de la transferencia a la práctica clínica de trabajos de investigación. (Hospital Garrahan, s.f.)

Colaboraciones: Instituto Leloir, Instituto Curie de París, CONICIET

Fondos: Datos no disponibles

- **Hospital Italiano**

Alcance: Nacional

Especialización: Oncología

Objetivos: Formación integral de profesionales en salud, desarrollo profesional continuo, investigación en todas sus expresiones y acciones que promuevan la salud comunitaria, contribuyendo a mejorar la realidad social en la que se encuentra inmerso el Instituto Universitario. (Hospital Italiano, s.f.)

Rol en Medicina Personalizada: Poner en funcionamiento una plataforma de secuenciación masiva de genes de segunda generación (secuenciación masiva paralela) para el desarrollo de un panel de oncología genómica de precisión en sujetos adultos diagnosticados de tumores sólidos asistidos en HIBA. El objetivo también es realizar análisis de ascendencia en el mismo grupo de sujetos adultos diagnosticados de tumores sólidos asistidos en HIBA, para determinar la frecuencia de alteraciones moleculares asociadas a dichos tumores según el origen étnico de la población estudiada. Finalmente, buscar forjar un mapa de la accionabilidad genómica tumoral en sujetos adultos diagnosticados con tumores sólidos en Argentina. (Hospital Italiano, s.f.)

Colaboraciones: CONICET

Fondos: Mercado Argentino de Innovación (MIA) dependiente del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación

- **Instituto Breast Cancer**

Alcance: Nacional

Especialización: Oncología

Objetivos: El Instituto tiene como objetivo la excelencia en la prevención, detección y tratamiento del cáncer de mama a través de un enfoque personalizado y multidisciplinario de acuerdo con los estándares de los centros internacionales de mama más avanzados. Ofrece una amplia gama de servicios a sus pacientes:

- Detección temprana de enfermedades mamarias
- Asesoramiento genético sobre cáncer de mama y ovario
- Apoyo psicológico para pacientes con cáncer de mama y enfoque multidisciplinario para el asesoramiento al paciente
- Charlas y talleres educativos comunitarios
- Últimos tratamientos médicos y quirúrgicos
- Cirugía estética y oncoplástica
- Investigación del cáncer de mama
- Formación y educación profesional. (Instituto Breast Cancer, s.f.)

Rol en Medicina Personalizada: El Instituto tiene como objetivo la excelencia en la prevención, detección y tratamiento del cáncer de mama a través de un enfoque personalizado y multidisciplinario acorde con los estándares de los centros internacionales de mama más avanzados. (Instituto Breast Cancer, s.f.)

Colaboraciones:

- GICMA Argentinean Collaborating Institutions
- Breast Center Institute
- Hospital Durand Buenos Aires
- Hospital Interzonal de Agudos 'Eva Perón'
- Universidad Abierta Interamericana
- Centro Médico Austral
- Fondos Datos no disponibles.

- **Instituto Alexander Fleming**

Alcance: Nacional

Especialización: Oncología

Objetivos: Alexander Fleming es la primera institución privada en América Latina dedicada a la prevención, diagnóstico y tratamiento integral de pacientes con cáncer.

Rol en Medicina Personalizada: Brindar educación, evaluación hereditaria del riesgo de cáncer, asesoramiento y pruebas genéticas, control individualizado y programas de detección para personas preocupadas por sus antecedentes personales y familiares de cáncer. (Instituto Alexander Fleming, s.f.)

Colaboraciones: Afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

Fondos

2- Establecimientos Biotecnológicos.

- **BIOCODES** (Biocodices, s.f.)

Información de contacto Av. Gral. Paz 5445. Facultad de Ciencia y Tecnología. Edificio UNSAM # 23. INTI. San Martín. CP. 1650. Buenos Aires. Argentina

Metas y Objetivos: Biocodices desarrolla productos y servicios innovadores en genómica y bioinformática para el análisis y manipulación de códigos de información biológica.

Alcance: Nacional

Ámbito de actividad / Áreas de especialización: Oncología, Neurología, Cardiología, Reproducción

Proyectos: Desarrollan I + D para la evaluación del riesgo de enfermedades. Cooperan con proyectos de investigación en genómica y bioinformática.

Rol en Medicina Personalizada Biocodes desarrolla productos para determinar el riesgo de cáncer hereditario y evaluar el perfil genético de tumores sólidos para la aplicación de terapias dirigidas.

Cobertura de datos (genómica / usable / EMR / biomarcador, etc.) Genómica, bioinformática

Compromisos previos con la industria farmacéutica: No

Financiamiento:

- Febrero 2018: Biocódices es una de las empresas ganadoras de la convocatoria Empretecno 2.0 (Fonarsec) de la ANPCyT-MINCYT

- Agosto 2017: Biocódices logra su segunda ronda de inversión
- Junio de 2017: Biocódices gana un ANR3500 de FONTAR para innovar en el desarrollo de nuevos productos genómicos

Tipo de servicio: Diagnóstico

- **Cepimp genomics** (CEPIM, s.f.)

Metas y Objetivos Llevar los avances científicos y tecnologías genómicas de mayor complejidad a cada paciente y su médico para ayudar a seleccionar las terapias más adecuadas para cada paciente, transformando la atención en un tratamiento personalizado.
<http://cepimp.com/quienes-somos/>

Alcance; Internacional

Ámbito de actividad / Áreas de especialización: Oncología

Rol en Medicina Personalizada: cepimp Genomics produce y aplica conocimientos biomédicos específicos para implementar las más modernas tecnologías genómicas para mejorar la calidad de vida de las personas a través de terapias personalizadas, acortando la brecha entre los países más desarrollados y Argentina.

Colaboraciones:

Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG)

Asociación americana para la investigación del cáncer (AACR)

Sociedad americana de oncología clínica (ASCO))

Liga Argentina De Lucha Contra El Cáncer (LALCEC)

Asociación de oncólogos clínicos de Córdoba (AOCC)

Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC)

Compromisos previos con la industria farmacéutica No

Financiamiento: NA

Tipo de servicio: Diagnóstico y terapéutica

- **Bitgenia** (BITGENIA, s.f.)

Metas y objetivos Un propósito de acercar la genómica a la sociedad.

Alcance: Latinoamericano

Ámbito de actividad / Áreas de especialización: Oncología, Cardiología, Dermatología, Trastornos metabólicos, Endocrinología, Gastroenterología, Hematología, Inmunología, Nefrología, Neurología, Oftalmología

Papel en la medicina personalizada: Desarrollar soluciones para mejorar el cuidado de la salud y el estilo de vida. Un equipo interdisciplinario que brinda soluciones escalables, seguras, colaborativas y personalizadas. Analizando la información genética de cada uno para diagnósticos más precisos, para diseñar tratamientos y tomar medidas preventivas de forma personalizada

Cobertura de datos (genómica / portátil / EMR / biomarcador, etc.): Genómica

Compromisos previos con la industria farmacéutica: Sí, Novartis

Tipo de servicio: Diagnóstico

3- Laboratorios Médicos.

ARGENOMICS: Argenomics se dedica a la investigación, desarrollo y comercialización de biomarcadores moleculares para el diagnóstico y pronóstico de muchas enfermedades, así como para predecir la respuesta a determinadas terapias. El fuerte enfoque en la medicina personalizada permitió a la empresa expandir y desarrollar su portafolio. Argenomics proporciona consulta con una tabla de precisión. Las nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento incluyen estudios moleculares en biopsia tumoral o en fluidos corporales (biopsia líquida), permitiendo la construcción del 'mapa de ruta' de la enfermedad y decidiendo el mejor comportamiento diagnóstico-terapéutico. Argenomics proporciona un ateneo virtual con el análisis del resumen de la historia clínica del paciente complementado con los hallazgos moleculares de la patología a los oncólogos que así lo deseen. Grupo Argenomics, que además del convenio ya firmado a finales de 2015 con el Grupo Austral (Facultad de Ciencias Biomédicas, Instituto de Investigación en Medicina Traslacional y Hospital Universitario), cuenta ahora con un convenio de colaboración con el Hospital Británico de Buenos Aires para brindar servicios genómicos en todas las áreas de la salud y la implementación de la transferencia de tecnología en esta disciplina. (ARGENOMICS, 2021)

Argenomics cuenta con cuatro proyectos financiados por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, a través del Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR). Dos de ellos incorporan médicos para desarrollar productos para la determinación de biomarcadores por

\$ 492.804. El tercero corresponde a aportes no reembolsables (ANR) de \$ 983,480 para I + D. Para estos últimos, se trata de aportes bio, nano, TIC no reembolsables por \$ 630.935 para desarrollar metodologías no invasivas en el diagnóstico y estudio farmacológico del cáncer. Nuevamente, Inbio Highway cuenta con financiamiento FONTAR de \$ 73,427 y 982,660 a través de los aportes no reembolsables ANR 800 y ANR I + D respectivamente. (Acercando Naciones, s.f.)

GENDA: La misión es poner a disposición de pacientes, médicos e instituciones lo último en estudios genéticos que permitan diagnosticar, prevenir y / o predecir la ocurrencia de enfermedades tanto en pacientes como en familiares; proporcionando también todos los consejos que tanto el paciente como cualquier miembro del sistema sanitario requieran. (GENDA Genetica y Biologia Molecular, s.f.)

La organización proporciona diagnóstico genético para diversas enfermedades. El diagnóstico genético es una herramienta que ayuda a identificar la mutación que ocasiona la enfermedad, brindando respuestas que permiten tomar las decisiones acertadas sobre la salud y el futuro. El diagnóstico genético ayuda en:

Confirmación del diagnóstico: muchas enfermedades tienen síntomas o características similares. Aquí, el diagnóstico genético puede confirmar si una enfermedad es causada por un gen específico, a veces incluso alterando un diagnóstico anterior.

Estudio de otros familiares en riesgo de padecer la enfermedad: Cuando una enfermedad tiene una causa genética, existe la posibilidad de que los hijos, hermanos y otros familiares se vean afectados por la misma afección. Saber que la causa de la enfermedad es genética permite involucrar a otros miembros de la familia en los estudios correspondientes

Personalizar el tratamiento: a partir del diagnóstico genético, el médico puede identificar y evaluar los riesgos y luego decidir qué tratamiento y estilo de vida son los adecuados.

BIOMAKERS: Comprometidos con ser una institución a nivel local e internacional brindando servicios de alta gama relacionados con la medicina personalizada, asegurando la mejora continua de los servicios, guiados por la calidad, la innovación tecnológica, el rigor científico y el trabajo profesional con un enfoque multidisciplinario. (BIOMAKERS, s.f.)

La investigación y el desarrollo son una ventaja competitiva clave para los biomarcadores. Juntando todos los recursos de I + D, Biomakers ofrece soluciones de alta calidad para el

diagnóstico molecular de diversas enfermedades. Desde sus inicios, Biomarkers mantiene y promueve el compromiso con la investigación y el desarrollo, que se refleja en la búsqueda sistemática de metodologías de nueva generación para la determinación de biomarcadores.

- a. Más de 60 estudios de biomarcadores disponibles
- b. Paneles de biomarcadores para diferentes patologías
- c. Desarrollo de la determinación de biomarcadores mediante biopsias líquidas
Se están realizando múltiples técnicas de diagnóstico
- d. Estudios de investigación clínica y epidemiológica

4- Universidades.

❖ Universidad Austral

Metas y Objetivos Posicionarse como un grupo interdisciplinario de excelencia y avanzado en el país y región, dedicado a la asistencia diagnóstica de un grupo de pacientes afectados por enfermedades raras. Ofrezca a estos pacientes y sus familias la tecnología de diagnóstico más avanzada e individualizada disponible en medicina genómica.

Alcance: Nacional

Ámbito de actividad / Áreas de especialización: Epilepsia, Enfermedad neurodegenerativa, Oncología

Proyectos:

- Identificación y caracterización de mutaciones somáticas en genes implicados en el neurodesarrollo y asociados a malformaciones del desarrollo cortical"
- Proyecto PAMPA

Papel en la medicina personalizada: Promover el desarrollo de políticas de salud pública que a través de un uso personalizado y extendido de herramientas de diagnóstico genómico resulten en una mejor calidad de atención para pacientes con enfermedades raras o raras y oncología.

Cobertura de datos (genómica / portátil / EMR / biomarcador, etc.): Genómica.

❖ Universidad Nacional de Córdoba

Metas y objetivos: La promoción de una mayor capacidad tecnológica y recursos humanos para la generación de datos 'ómicos' y el almacenamiento de bioespecímenes; la generación de un sistema estandarizado de información de integración federal, debidamente codificada,

almacenada y protegida y la creación de una plataforma bioinformática con capacidad de análisis multidimensional, análisis de variantes y bioestadística poblacional vinculada a centros de datos y cómputos de alto rendimiento.

Alcance: Nacional

Rol en Medicina Personalizada: Un consorcio asociativo público privado como paso formal para la presentación a una convocatoria del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la nación, con el propósito de desarrollar una plataforma bioinformática en medicina de precisión.

Colaboraciones El Laboratorio de Hemoderivados y el Hospital Nacional de Clínicas; el Ministerio de Salud y el Ministerio de Ciencia y Tecnología del Gobierno de la Provincia de Córdoba; CONICET, a través de las Unidades Ejecutoras CIQUIBIC, CIBICI y UNITEFA; y la Fundación para el Progreso de la Medicina, una organización sin fines de lucro.

5- Organizaciones Aliadas

En el caso de Organizaciones aliadas merece la pena comparar las tres principales entidades en la siguiente *Tabla 4* para evaluar similitudes y diferencias.

Tabla 4: Organizaciones Aliadas

Organización	Incubando Salud	Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME)	Plataforma Bioinformática Argentina (BIA)
Objetivo	Crear un espacio de integración entre el sector salud y empresarial, promoviendo la cultura y el emprendimiento para detectar, acompañar y promover la creación de emprendimientos innovadores que contribuyan a mejorar la calidad de vida humana.	El Instituto de Biología y Medicina Experimental, IBYME, es un centro de investigación cuyo objetivo es promover el avance de las ciencias biológicas y la medicina experimental a través de la investigación y formación de recursos humanos, fortaleciendo los vínculos con instituciones nacionales e internacionales que persiguen fines similares. (CONICET - IBYME, s.f.)	La Plataforma Argentina de Bioinformática (BIA) tiene como objetivo brindar servicios bioinformáticos al Sistema Científico Nacional, y empresas públicas y privadas de diferentes sectores económicos dentro de un ámbito regional e internacional. BIA está dirigido y gestionado por un equipo multidisciplinario con una trayectoria científica y profesional consolidada, amplio conocimiento en el campo de la bioinformática, fuerte compromiso con el

			proyecto presentado y una articulación estratégica con varias Instituciones.
Alcance	Nacional	Internacional	Internacional
Especialización	Trombofilia Hereditaria	Reproducción y Oncología	Tuberculosis y Enfermedades Raras.
Rol en Medicina Personalizada	Plataforma genómica para el diagnóstico molecular de variaciones genéticas en el ADN diseñada de acuerdo con las características y necesidades del mercado en países emergentes. Este es el origen de la medicina personalizada para el paciente. (Incubando Salud, s.f.)	Identificar marcadores moleculares específicos, sensibles y reproducibles conocidos como biomarcadores y continuar las investigaciones que contribuyan a la medicina personalizada y de precisión. Este nuevo enfoque de la medicina humana y animal propone el uso de enfoques de diagnóstico y tratamiento ajustados a las características genéticas individuales de cada paciente y la enfermedad, así como a las condiciones ambientales y estilo de vida del paciente en base al uso de biomarcadores. Su aplicación aumentará la efectividad en el manejo de los pacientes, evitando retrasos y complicaciones que comprometan la calidad de vida de las personas.	Análisis de secuenciación profunda de amplicones Análisis de secuenciación profunda de amplicones para genotipado de marcadores de enfermedades raras humanas, HLA para trasplantes y resolución de cuasi especies virales. Análisis de relevancia clínica de genomas Análisis de genomas completos, exomas y paneles para implementación sanitaria. Análisis de estructura de proteínas Modelado de estructura de proteínas, análisis de fractabilidad química (fármaco), efecto de mutaciones y predicción de funcionalidad. (BIA, s.f.)
Tipo de Servicio	Diagnostico	Diagnóstico y Terapéutico.	Diagnostico
Colaboraciones		Hospital Italiano de Buenos Aires y Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, España.	El Nodo de Bases de Datos Biológicos de la UNSAM INDEAR - CONICET Universidad de Buenos Aires

6- Organizaciones de Gobierno

- ❖ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnica (CONICET)

MISIÓN

CONICET tendrá por misión el fomento y ejecución de actividades científicas y tecnológicas en todo el territorio nacional y en las distintas áreas del conocimiento.

* Decreto 1661/96

FUNCIONES

Fomentar y financiar la investigación científica y tecnológica y las actividades de apoyo que apunten al avance científico y tecnológico en el país, al desarrollo de la economía nacional y al mejoramiento de la calidad de vida, considerando los lineamientos establecidos por el Gobierno Nacional.

Fomentar el **intercambio y la cooperación científico-tecnológica** dentro del país y con el extranjero.

Otorgar **subsidios** a proyectos de investigación.

Otorgar **pasantías y becas para la capacitación y perfeccionamiento** de egresados universitarios o para la realización de investigaciones científicas en el país y en el extranjero.

Organizar y financiar institutos, laboratorios y centros de investigación que funcionen en universidades y en instituciones oficiales o privadas, o bajo la dependencia directa del Conicet.

Administrar las **Carreras del Investigador Científico y del Personal de Apoyo** a la Investigación y al Desarrollo.

Instituir **premios, créditos** y otras acciones de **apoyo** a la investigación científica.

Brindar **asesoramiento** a entidades públicas y privadas en el ámbito de su competencia.

* Decreto 1661/96 (CONICET, s.f.)

VISIÓN

Ser un actor de excelencia y referencia en investigación científica y tecnológica, contribuir a la innovación, impulsar la vinculación y transferencia de conocimientos que aporten a solucionar problemas con abordajes multidisciplinarios e interdisciplinarios, en articulación con el medio social y productivo en un marco de integración regional y cooperación internacional.

El Plan Estratégico de Gestión Institucional (PEGI) propone el mejoramiento de la gestión y la creación de espacios de consulta institucionales sobre aspectos inherentes a la política científica y tecnológica del CONICET. Esto permite que la comunidad científica puede intercambiar ideas y colaborar con la gestión institucional.

Por otra parte, el Plan es un instrumento que facilita el proceso de formulación presupuestaria, al establecer fundamentos de política e identificar responsables de actividades. Esto permite guiar al organismo más eficazmente en su gestión y enfrentar los desafíos del futuro mediano e inmediato.

- El Plan se organiza en cuatro ejes estratégicos:

- Investigación científica y desarrollo tecnológico
- Gobierno y gestión
- Articulación interinstitucional

CONICET y sociedad

Cada eje comprende objetivos, líneas y actividades. Las actividades involucran a las diversas unidades organizacionales y permiten a la conducción su seguimiento.

Colaboraciones:

Hospital Italiano de Buenos Aires, Fluxit SA - Laboratorio de medicina SA, Asociación Civil de estudios superiores (ACES) - Argenomics SA

El CONICET fomenta el intercambio y la cooperación científica y tecnológica dentro del país, además de promover vínculos con las comunidades científicas internacionales. De esta forma, fomenta proyectos conjuntos de investigación y desarrollo con instituciones académicas y científicas a nivel nacional e internacional.

Financiamiento

El presupuesto del CONICET para 2018 fue de \$ 13.344.306.000.- (*)

Detalles:

Sección 1 - Gastos de personal \$ 9.275.782.362.-

Sección 2 - Bienes de consumo \$ 7.986.644.-

Sección 3 - Servicios no personales \$ 3.423.086.994.- (**)

Sección 4 - Activos fijos \$ 15.000.000.-

Sección 5 - Transferencias \$ 622.450.000.- (***)

(*) Presupuesto 2018

(**) El monto \$ 609.450.000.- es para becas de investigación.

(***) De este monto, la suma de \$ 609.450.000.- se financian con la Fuente 11- del Tesoro Nacional y la Fuente 15 - Crédito interno; y \$ 13.000.000.- con Fuente 12- Recursos propios del Ayuntamiento.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Quien fuera secretario de Gobierno de Salud de la Nación en 2019, Adolfo Rubinstein, firmó junto al presidente del laboratorio AstraZeneca para la región Cono Sur, Agustín Lamas, un convenio marco de cooperación con el fin de brindar recíprocamente colaboración para el

desarrollo de actividades y acciones de la denominada Medicina de Precisión, tanto a nivel nacional, como regional.

“Este es el inicio de un proceso de colaboración muy importante porque hoy la medicina de precisión se está convirtiendo en uno de los grandes avances de todo lo que significa el progreso científico tecnológico y en definitiva un nuevo paradigma de medicina individualizada que ya está cambiando todo el modelo de diagnóstico y tratamiento de enfermedades”, sostuvo Rubinstein luego de la rúbrica del acuerdo.

Rubinstein valoró esta iniciativa, ya que “es bueno que en nuestro país esto empiece a llegar. Todo el apoyo que podamos tener de la industria y del sector privado en lo que es capacitación tecnológica y apoyo para la implementación de esta estrategia, obviamente lo recibimos de manera muy positiva y vamos a estar colaborando desde todas las estructuras que hoy forman parte de la Secretaría de Salud”, indicó el funcionario nacional. (Ministerio de Salud y Desarrollo Social de La Nación, 2019)

En tanto, Lamas destacó que “tenemos el objetivo conjunto de promover la implementación de la medicina de precisión en nuestro país, modificando la forma en que se presta la asistencia sanitaria a través de la incorporación de estrategias de educación, diagnóstico y tratamiento más eficientes y seguros, e impulsando avances en el cuidado de la salud, para lograr un mejor acceso a tratamientos innovadores y a la atención médica y, sobre todo, favorecer la calidad de vida de los pacientes”.

El presente acuerdo contribuirá a generar capacidades de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) a través de proyectos de colaboración estratégica entre el sector público y privado, tendientes a la innovación en servicios de salud, optimizando las cualidades existentes tales como la calidad asistencial y el acceso con equidad en nuestro sistema de salud. Además, permitirá fortalecer y acelerar proyectos con oportunidades de expansión, capacitar e intercambiar talentos, y compartir prácticas y experiencias con referentes locales e internacionales.

Además, posibilitará acordar planes específicos de trabajo conjunto, alineados con las prioridades de salud de Argentina, identificando los conocimientos y experiencias a potenciar en cada caso, señalando los recursos necesarios.

La Medicina de Precisión es una estrategia emergente para la prevención y tratamiento de las enfermedades que tiene en cuenta las particularidades genéticas, ambientales y el estilo de vida de cada individuo. Permite clasificar a los pacientes en subgrupos que difieren en su susceptibilidad a experimentar una determinada enfermedad, en la biología y/o el pronóstico de esta o en su respuesta a un determinado tratamiento. A través de esta se plantea un cambio de paradigma en la forma de prestar la asistencia sanitaria, incorporando estrategias de diagnóstico y tratamiento más eficaces y seguras, que impulsen avances en el cuidado de la salud. (Ministerio de Salud y Desarrollo Social de La Nación, 2019)

Este acuerdo descrito en la nota publicada marco un hito importante en el avance de relaciones institucionales gubernamentales con empresas privadas que podrían llegar a ser aliados estratégicos y trajo esperanza pero al día de la fecha no existen evidencias concretas de que el acuerdo firmado haya sido plasmado en proyectos o acciones en pos de lo descrito, probablemente debido a los cortos periodos que los secretarios de gobierno suelen tener y la poca costumbre de generar proyectos de largo plazo, indistintos al político de turno y en pos del bien común. De todas maneras, esto demostró que el dialogo entre distintos sectores es posible.

Al analizar el ecosistema de la medicina de precisión en oncología en Argentina podemos concluir que hay elementos que están en evolución, pero aún faltan incorporar jugadores claves al ecosistema como las empresas de tecnología de datos, construir sistemas de registros unificados que puedan comunicarse entre sí, la legislación sobre la protección de dato también se encuentra obsoleta atendiendo contra la evolución y desarrollo de la medicina personalizada, los sistemas de financiación en salud son aprensivos al momento de discutir el tema, teniendo siempre una visión a corto plazo en el manejo de los presupuestos, en líneas generales pensando que la medicina de precisión es un gasto y no una inversión.

Nuestro ecosistema actual puja por integrar a todos los actores relevantes a una cohesión que permita intercambiar experiencias y conocimiento, si bien hoy existen actores trabajando en este objetivo, la falta de conexión y comunicación entre estos y la ausencia de un plan de gestión conjunto atentan contra el ecosistema ideal para la medicina personalizada en nuestro país.

2- ¿Cuáles son los aspectos críticos necesarios a trabajar para modificar el ecosistema local para acompañar la evolución de la medicina personalizada en oncología?

Aspectos críticos identificados en Argentina.

Planificación

Un Plan Nacional de Control del Cáncer es, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un programa de salud pública para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer, y para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer... mediante la implementación sistemática y equitativa de estrategias basadas en la evidencia para la prevención, detección temprana, tratamiento y cuidados paliativos.

Argentina es el país con el desempeño más bajo en la dimensión relacionada con Planificación, ya que cuenta con un Programa Nacional para el Control del Cáncer deficiente en articular los diferentes programas y las diversas necesidades de atención.

Registros epidemiológicos

La información es el insumo básico para poder desarrollar un plan nacional de control del cáncer. Y los registros de tumores son los que visibilizan a los pacientes, permitiendo dimensionar el impacto de la enfermedad en la población y los recursos necesarios para las políticas.

Hay registros de mayor calidad, que provienen de múltiples fuentes (de base poblacional) y otros que provienen de hospitales.

Dentro de este dominio, Argentina tiene un buen desempeño en comparación con el resto de los países de Latinoamérica, pero peor con relación a países desarrollados, ya que cuenta con registros mixtos poblacionales nacionales y provinciales, y registros hospitalarios. No obstante, al haber registros provinciales, la información está fragmentada y cubre a apenas 30% de la población.

Prevención & Detección temprana

Cuanto antes se detecta el cáncer, mayores son las probabilidades de curación. Según la OMS, entre 30 y 50% de los cánceres pueden prevenirse o evitarse. En la Argentina, la mayoría de los casos llega a la consulta en estadio avanzado de la enfermedad.

Presupuestos y recursos

Los presupuestos no se adaptaron a la nueva realidad epidemiológica del país, y continúan concentrándose en enfermedades infecciosas.

Una de las metas del Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) N.º 3 es reducir las enfermedades no transmisibles (ENT) como el cáncer, ya que, en los últimos años, estas enfermedades están aumentando en forma considerable.

A tener en cuenta:

El financiamiento disponible está por debajo de lo que gastan los países más ricos.

Los recursos humanos de oncología son escasos.

El equipamiento de radiología disponible, aunque desactualizado, se ubica en el rango medio en comparación con otros países.

En cuidados paliativos, si bien cuenta con servicios, deben estar más integrados al sistema de salud.

La incorporación de terapias innovadoras en los vademécums de los Bancos de Drogas es lenta. Existen programas para cubrir tratamientos oncológicos y atención gratuita en hospitales públicos. No obstante, los recursos son limitados.

El principal instrumento para cubrir tratamientos oncológicos es el vademécum del Banco Nacional de Drogas Oncológicas, que en los últimos años casi no ha incorporado medicamentos nuevos, a pesar de los avances en innovación para el tratamiento del cáncer.

No obstante, la provincia de Buenos Aires ha avanzado en el último tiempo en lo que respecta a la actualización de su vademécum, ya incluye medicamentos biológicos y ha ampliado su nivel de cobertura, aunque aún quedan pacientes sin obtener tratamientos por falta de recursos. (Roche, 2017)

3- ¿Cómo hacer a la medicina personalizada en oncología una realidad sustentable en Argentina?

Argentina tiene los recursos y la preparación para la medicina de precisión en oncología. La orientación y la colaboración adecuadas pueden ayudar a capturar el mercado.

- La atención médica personalizada se encuentra en etapas incipientes en Argentina, con un presunto modelo fragmentado de atención médica debido a diferentes escenarios y jurisdicciones administrativas

- Los estudios genómicos se iniciaron en 2012 con el desarrollo de plataformas financiadas con fondos públicos para el intercambio de conocimientos genéticos y bioinformáticos entre todos los proveedores de atención médica del país.
- El inicio de proyectos sobre biobancos y NGS (secuenciación de próxima generación) indica la importancia de la medicina de precisión en la agenda científica de Argentina, que aún necesita ser desarrollada en su plena capacidad funcional.
- La falta de comunicación entre organizaciones para la investigación y la colaboración está dificultando la implementación de la medicina de precisión.
- La oncología y los estudios genómicos asociados con fines diagnósticos y terapéuticos son las áreas de enfoque de la medicina personalizada en Argentina, sentando una base sólida para alianzas mutuamente beneficiosas.

La oncología de precisión nos presenta el potencial de mejorar la sostenibilidad del sistema de salud y los resultados de los pacientes, actualmente nos ofrece la posibilidad de diagnóstico temprano y preciso, monitoreo y atención a distancia, mejorar la gestión de riesgos, alejarnos de un modelo único para todos, opciones de tratamiento y un plan de atención individualizado.

Las actuales tecnologías y los procesos complementarios incluyen...

- Estructuras de atención basados en valor, como sistemas de pago innovadores
- Grandes cantidades de datos capturados en registros médicos electrónicos, registros de entidades gubernamentales, sistemas de financiación en salud
- Herramientas de apoyo a la decisión clínica que permiten elegir las opciones de atención basadas en los pacientes y respaldadas por datos, muchas de ellas basadas en inteligencia artificial.
- Incorporación de datos del mundo real y evidencia del mundo real en los procesos normativos y de evaluación de tecnología sanitaria (ETS), lo que debería facilitar la toma de decisiones
- Herramientas analíticas avanzadas, aprendizaje automático e inteligencia artificial

Al pensar en cómo implementar todo esto, independientemente de cómo se lleve cabo, la clave del éxito está en generar un marco de referencia básico. El primer paso para que esto sea una realidad sustentable en nuestro país es cambiar la mentalidad de gasto a inversión.

Los cambios que deberíamos ver inicialmente son la existencia de voluntad política, que a pesar que las políticas sobre elementos individuales sobre la medicina personalizada son comunes, como hemos mencionado previamente en este trabajo, aún falta una visión holística, hoy nuestro organismo regulador no posee la capacidad para apoyar la innovación necesaria, nuestros profesionales de la salud, si bien cuenta con formación y capacitación, no son conscientes aun del potencial de esta estrategia, el conocimiento general de la población sobre la medicina personalizada es aún escaso, aunque podemos ver que cada vez se involucran más en decisiones que respectan a su salud, y cuando existen tratamientos, los pacientes y sus familias se comprometen, la situación de los datos está mejorando pero aún hay lugares donde no existe historia clínica electrónica, y en aquellos lugares donde sí, la mayoría de las veces los sistemas no son compatibles con el de otras instituciones como para permitir intercambio de datos, los laboratorios de genética está iniciando su camino en nuestro país por lo que la calidad y el nivel entre ellos es muy dispar, y por último el financiamiento es el principal reto hasta tanto no se vea esto como una inversión en lugar de un gasto.

La medicina personalizada requiere una cohesión especial -una voluntad política, una estrategia, una regulación en el país-, también alertar a las personas que tiene esta oportunidad. Todo esto requiere infraestructura, centros especializados para el manejo los tratamientos y las complicaciones que estos conllevan, acceso universal a las pruebas de laboratorio tanto clínico como genómicos disponibles, y principalmente, ver cómo dar una reivindicación de financiamiento y reembolso por parte de los prestadores.

Al momento el concepto y la aplicación de medicina personalizada ha funcionado en países con bajo número de habitantes o aquellos que cuentan con un sistema de salud bien posicionado. Estos avances dependen en gran medida de cuanto quieran invertir los estados en aquellas herramientas necesarias para llevar a delante este proyecto y convertirlo en una estrategia sustentable en atención de salud, tanto para pacientes, médicos u sistemas de salud.

Por último y lo más importante es conseguir la confianza de los mismo pacientes para compartir sus datos, de los médicos para educarse y educar a sus pacientes, animarse a introducir nuevas

tecnologías a su práctica, involucrarse más en la confección de políticas públicas relacionadas a la medicina de precisión, las empresas de tecnologías de datos necesitan ser lo suficientemente convincentes para demostrar el valor agregado de sus servicios, ANMAT como entidad reguladora de nuevos medicamentos debería actualizar sus disposiciones aprobatorias tanto de medicamentos como de servicios tecnológicos relacionados a medicina, ya que al momento las disposiciones actuales son obsoletas sin mencionar la poca comunicación interna dentro de la entidad reguladora y la poca apertura a trabajar en conjunto con actores externos y escuchar propuestas, otro tema relevante es que nuestro sistema de salud, el cual está muy fragmentado, por ley debería financiar al 100% los medicamentos y estudios complementarios necesarios para tratar el cáncer, lo cual está escrito en los papeles pero en la práctica no se cumple y tanto pacientes como médicos deberán luchar contra el sistema para poder hacer una medicina de precisión en oncología de alta calidad, y que en la mayoría de las veces esto no es posible.

Mientras estado y financiadores no cambien su mentalidad de costo a inversión, la sustentabilidad de la medicina de precisión en Argentina seguirá esperando su oportunidad. Es necesario sentar a todos los actores alrededor de la mesa y discutir políticas y planes de gestión e inversión a largo plazo para poder hacer una realidad sustentable la medicina de precisión en este país es apremiante realizar un análisis financiero profundo para definir la inversión necesaria, pero eso sería motivo de otra tesis mucho más larga.

ANEXO 1: Lista de entrevistado por The Economist Intelligence Unit:

1. 1 Oscar Arrieta, Responsable de la Unidad de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología de México, México.
2. 1 Federico Augustovski, Director del Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud,
3. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Argentina.
4. 1 Florencia Braga, Directora de Pacientes, expresidenta de la Comisión para la Plena Participación e Inclusión de las
5. Personas con Discapacidad de Buenos Aires, Fundación Investigar, Argentina.
6. 1 Juan Capria, Director Médico, Presidente y Profesor de Argenomics y Fundación Investigar, Argentina.
7. 1 Piga Fernández, Directora Ejecutiva de GIST Chile, Chile.
8. 1 Claudio Ferrari, Consultor, Rede D'Or São Luiz, Brasil.
9. 1 Carolina Gabay, Oncóloga Clínica del Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto Nacional del
10. Cáncer, Argentina.
11. 1 Rosa Maria Galindo, Consultora Senior en Economía de la Salud, Exsecretaria Técnica de la Comisión de Salud del
12. Congreso Mexicano y Subdirectora del Consejo General de Salud, Perma Consultores, México.
13. 1 Jens Grueger, Director y Socio del Boston Consulting Group, Suiza. Presidente electo, ISPOR.
14. 1 Gerardo Jimenez, CEO, Genómica Médica y Global Biotech Consulting Group, México. Exdirector del INMEGEN.
15. 1 Clarissa Mathias, Presidenta de la Sociedad Brasileña de Oncología Médica, Brasil.
16. 1 Raquel Paniagua, Vicepresidenta de la Organización Dame tu Mano, Uruguay.
17. 1 Gabriel Riveros, Exministro de Salud, Colombia.
18. 1 Ecuador Santacruz, Coordinador de Calidad, Hospital General Guasmo Sur, Ecuador.
19. 1 Gustavo Sarria, Subdirector del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú.

20.1 Tannia Soria, Presidenta y Oncóloga Clínica del Hospital SOLCA, Sociedad Ecuatoriana de Oncología, Ecuador

REFERENCIAS

- Acercando Naciones. (s.f.). <https://acercandonaciones.com>. Obtenido de AN Acercando Naciones: https://acercandonaciones.com/bio-2014-empresas-argentinas-participan-de-la-mayor-conferencia-biotecnologica-mundial-24062014__DA2BbJa2XY
- ARGENOMICS. (5 de febrero de 2021). <https://argenomics.com/>. Obtenido de <https://argenomics.com/>: <http://argenomics.com/nosotros/>
- BIA. (s.f.). <http://www.biargentina.com.ar>. Obtenido de <http://www.biargentina.com.ar/solutions/health-solutions/?lang=en>
- Biocodices. (s.f.). <https://www.biocodices.com/>. Obtenido de <https://www.biocodices.com/>
- BIOMAKERS. (s.f.). <https://www.biomakers.net/en/who-we-are/>.
- BITGENIA. (s.f.). <https://www.bitgenia.com/bitgenia/>.
- Breast Clinica de la Mama. (s.f.). <https://clinicabreast.com.ar/>. Obtenido de <https://clinicabreast.com.ar/>
- CEMIC. (s.f.). <https://www.cemic.edu.ar>. Obtenido de CEMIC Web site: <https://www.cemic.edu.ar/atencion-medica.php#amconozcanos>
- CEPIM. (s.f.). <http://cepimp.com>. Obtenido de <http://cepimp.com/quienes-somos/>
- CHEQUEADO. (18 de Agosto de 2014). Obtenido de <https://chequeado.com>: <https://chequeado.com/el-explicador/icuales-son-los-paises-que-mas-invierten-en-salud/#:~:text=La%20Argentina%20ocupa%20el%20puesto,de%20Uruguay%2C%20Chile%20y%20Brasil>.
- CONICET - IBYME. (s.f.). <https://www.ibyme.org.ar>. Obtenido de CONICET - IBYME web site: <https://www.ibyme.org.ar/institucion/1/mision-y-vision>
- CONICET. (s.f.). <https://www.conicet.gov.ar>. Obtenido de CONICET Consejo Nacional de Investigaciones Tecnicas y Ceintificas Web site: <https://www.conicet.gov.ar/mision-y-funciones/>
- Davenport, E. (2019). <https://www.bbc.com>. Obtenido de BBC news - mundo: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-48662591>
- Eric Faulkner, M. A.-P. (2020). Being Precise About Precision Medicine: What Should Value Frameworks Incorporate to Address Precision Medicine? A Report of the Personalized . *VALUE HEALTH*, 529-539.
- Filipp, F. V. (23 de Diciembre de 2019). Opportunities for Artificial Intelligence in Advancing Precision Medicine. *Curr Genet Med Rep*, 208-213. doi:doi:10.1007
- Flaherty KT, L. D. (2017). *Tissue Agnostic Drug Development*. American Society of Clinical Oncology.
- GENDA Genetica y Biologia Molecular. (s.f.). <https://genda.com.ar>. Obtenido de Genda Corporation Web site: <https://genda.com.ar/nosotros/mision-vision-y-valores/>
- Hospital Garrahan. (s.f.). <http://www.garrahan.gov.ar>. Obtenido de <http://www.garrahan.gov.ar/genetica/contenidos/genetica>
- Hospital Garrahan. (s.f.). <http://www.garrahan.gov.ar>. Obtenido de <http://www.garrahan.gov.ar/mision-vision/contenidos/misionvision>
- Hospital Italiano. (s.f.). <https://www1.hospitalitaliano.org.ar>. Obtenido de Hospital Italiano de Buenos Aires Web site: <https://www1.hospitalitaliano.org.ar#!/home/magenta/seccion/69553>
- Incubando Salud. (s.f.). <http://www.incubandosalud.com>. Obtenido de <http://www.incubandosalud.com/project/zev-technology/>
- Instituto Alexander Fleming. (s.f.). <http://alexanderfleming.org>. Obtenido de <http://alexanderfleming.org/en/services/iaf-breast-center/>
- Instituto Nacional del Cancer. (s.f.). *Instituto Nacional del Cancer*. Obtenido de www.cancer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/genomica>
- Jyoti Nangalia, P. a. (2019). Genome Sequencing during a Patient's. *The new england journal of medicine*, 2145-2156.
- Kathy Helzlsouer 1, D. M. (marzo de 2020). Humanizing Big Data: Recognizing. *Frontiers in Oncology*, 10, 1-6.
- Margaret A. Hamburg, M. a. (2010). The Path to Personalized Medicine. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 301-304.
- Merieux Nutrisciences. (s.f.). *Merieux Nutrisciences Web page*. Obtenido de <https://www.merieuxnutrisciences.com>: <https://www.merieuxnutrisciences.com/es/calidad-seguridad-alimentaria/food-science-center/secuenciacion-completa-genoma-wgs>
- Ministerio de Ciencia, Tecnologia e Inovacion. (s.f.). <https://www.argentina.gob.ar>. Obtenido de [argentina.gob.ar](https://www.argentina.gob.ar): <https://www.argentina.gob.ar/noticias/medicina-de-precision-se-presento-plataforma-de-secuenciacion-masiva-del-genoma>
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de La Nacion. (29 de agosto de 2019). <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-y-laboratorio-astrazeneca-firmaron-acuerdo-para-impulsar-la-medicina-de-precision-en>. Obtenido de Ministerio de Salud web site: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-y-laboratorio-astrazeneca-firmaron-acuerdo-para-impulsar-la-medicina-de-precision-en>

- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. (20 de Febrero de 2019). *Organizacion Mundial de la Salud*. Obtenido de www.who.int:
<https://www.who.int/es/news/item/20-02-2019-countries-are-spending-more-on-health-but-people-are-still-paying-too-much-out-of-their-own-pockets>
- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. (s.f.). <https://www.paho.org>. Obtenido de Organizacion Panamericana de la Salud:
https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_type=post_t_es&p=290&lang=es
- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. (s.f.). <https://www.paho.org>. Obtenido de Organizacion Panamerican de la Salud:
https://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=10420:cuanto-gasta-argentina-en-salud-un-analisis-de-las-cuentas-en-el-sector-publico-privado-y-de-la-seguridad-social&Itemid=225#:~:text=De%20la%20cifra%20total%20del,e1%20an%C3%A1lisis
- Roche. (7 de julio de 2017). www.roche.com.ar. Obtenido de https://www.roche.com.ar/es/sala_de_prensa/comunicados_de_prensa/Argentina-presenta-importantes-desafios-en-materia-de-control-del-cancer.html
- ROMINA CANZONERI, E. L. (2019). GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA COMO PILARES DE LA MEDICINA DE. *MEDICINA*, 587-592.
- Santos M, C. R. (2019). Increasing access to next-generation sequencing in oncology for Brazil. *Lancet Oncol.*, 20 (1) 20-3.
- The Economist - Intelligence Unit. (2020). <https://www.eiu.com>. Obtenido de The Economist - Intelligence Unit Web Site:
<https://www.eiu.com/n/campaigns/personalised-healthcare-in-latin-america/>
- The Economist - Intelligence Unit. (2020). <https://www.eiu.com/n/>. Obtenido de The Economist Intelligence Unit Web site:
<https://pages.eiu.com/rs/753-RIQ-438/images/SPA%20EIU%20Personalised%20medicine%20AL%20report%20RGB%20Full.pdf>