

The image features a central human silhouette in a light blue color, flanked by two semi-transparent figures in orange and green. This central figure is surrounded by several concentric circles in shades of yellow, orange, and purple. A dashed purple line forms a path around the figure. Multiple colored lines (orange, green, purple, black, white) extend from the figure and circles towards the edges of the frame, some ending in small circles. The background is a light blue gradient.

Implementando la Medicina de Precisión

Una Guía para profesionales, directivos y planificadores



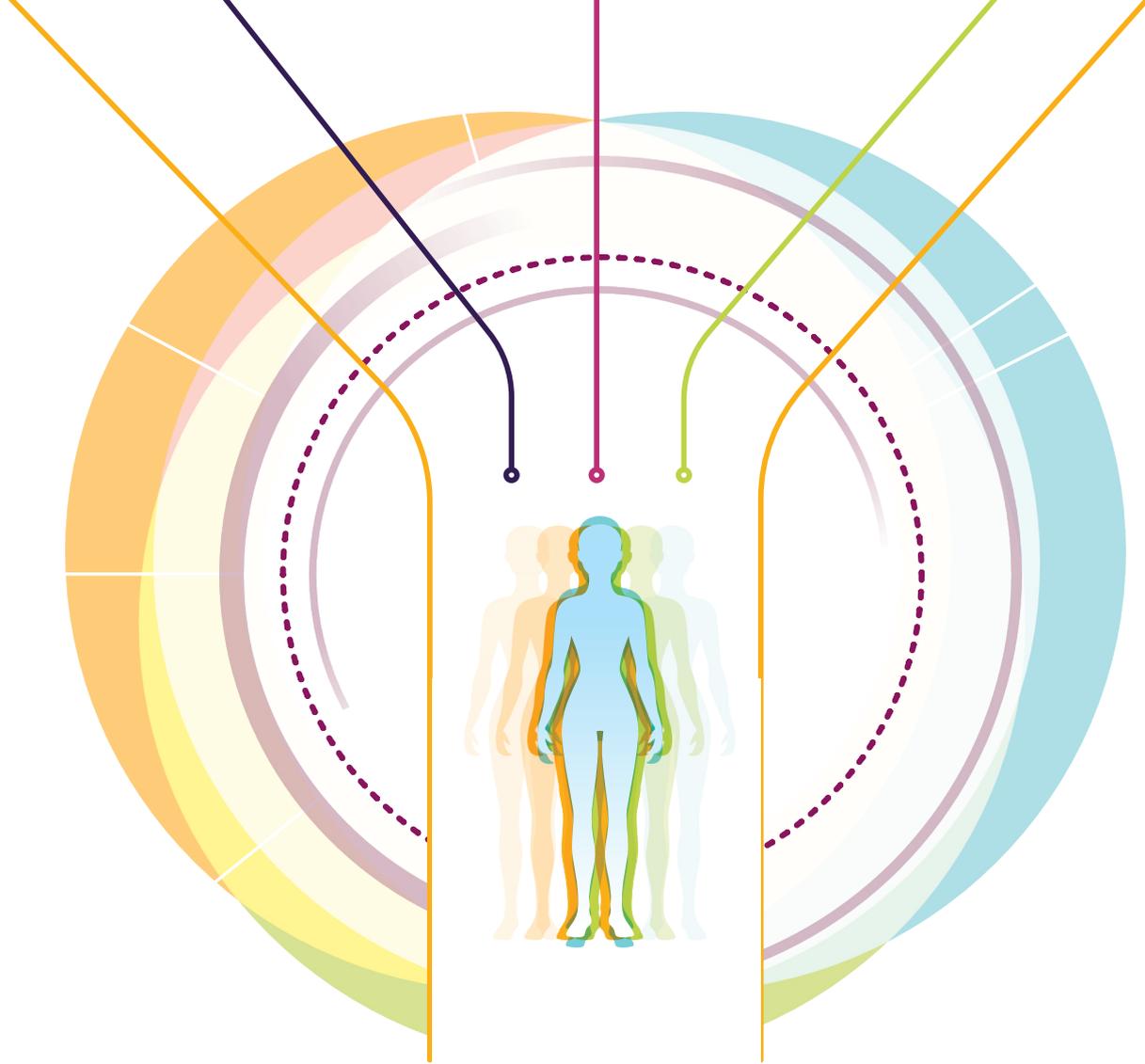
Este documento no es sobre la ciencia de la medicina de precisión (MP). Es sobre **los pasos** que pueden seguir los sistemas de salud para disponer de una estrategia que garantice un servicio de calidad en MP. Es una guía elaborada por profesionales de la salud, directivos y planificadores.

Existen numerosas **barreras** a la incorporación ordenada de la MP en la sanidad. Este documento identifica esas barreras y sugiere cómo avanzar para gestionarlas e implementar la MP de forma estratégica.

A tenor del heterogéneo grado de desarrollo y distintos procesos de avance que ha tomado en los diferentes servicios de salud y comunidades autónomas (CC. AA.) conviene disponer de **un marco** para desarrollar un trabajo organizado con profesionales, gestores y planificadores en el sector.

En último término se pretende estimular la colaboración entre proveedores y entre planificadores y financiadores para impulsar y apoyar la **implementación** de la MP en España, a escala.





Implementando la Medicina de Precisión

Una Guía para
profesionales, directivos
y planificadores

Implementando la Medicina de Precisión - Una Guía para profesionales, directivos y planificadores

Autores: Grupo de expertos y The Institute for Health and Strategy.

Editado por: The Institute for Health and Strategy.

Diseño gráfico: Daniel Gibert Cobos - www.dfad.biz

Proyecto patrocinado por AstraZeneca.



Los contenidos de este informe “Implementando la Medicina de Precisión - Una Guía para profesionales, directivos y planificadores” están sujetos a una licencia internacional Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra derivada 4.0 Internacional.

Los usuarios pueden copiar, distribuir, mostrar y reproducir solo copias directas del trabajo con fines no comerciales y dentro de los límites que se especifican en la licencia.

Puede consultar la licencia completa aquí:

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es_ES



Índice

Grupo de expertos	6
1 Medicina personalizada o de precisión	7
2. La necesidad de una estrategia	9
3. Oportunidades y límites de la medicina personalizada	10
4. El reto es la implementación	12
5. Un marco para la implementación de la medicina de precisión	17
6. Implementando una medicina de precisión	19
6.1. Seguridad	19
6.2. Efectividad	20
6.3. En el momento adecuado y a tiempo	21
6.4 Centrada en el paciente	22
6.5 Acceso equitativo	23
6.6 Eficiencia	24
7. Una implementación eficaz: la necesaria colaboración entre los equipos clínicos y la gestión	26
8. Conclusiones	30
Bibliografía	31



Grupo de expertos

Grupo clínico:

Agustín Lahoz Rodríguez: responsable Unidad de Biomarcadores y Medicina de Precisión. Instituto de Investigación Sanitaria La Fé.

Emilio Alba: director UGC Oncología Médica. Catedrático de Oncología UM. Hospital Regional Universitario de Málaga y Virgen de la Victoria.

Encarnación González: nueva directora del área de Investigación (oncología de precisión). Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Isabel Chirivella González: servicio de Oncología Médica. Unidad de Consejo Genético en Cáncer. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Joan Carles Garcerán: jefe del Programa de Tumores Genitourinarios, del SNC y Sarcoma. Hospital Vall d'Hebron.

Jose Gómez Codina: jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Ramon Salazar i Soler: servicio de Oncología Médica. Instituto Catalán de Oncología.

Rosario García Campelo: jefa del Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de La Coruña.

Sarai Palanca Suela: facultativo Especialista de la Unidad de Biología Molecular del Servicio de Análisis clínicos del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Profesora Asociada Asistencial del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

Grupo gestor:

Elizabeth Hernández González: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud.

Jorge Aboal Viñas: director de Asistencia Sanitaria del SERGAS.

M^a Inmaculada Vázquez Cruz: Subdirección de gestión sanitaria en Servicio Andaluz de Salud.

Nekane Murga Eizagaechearria: coordinadora de Medicina de Precisión y Terapias Avanzadas en Osakidetza.

Pedro Luis Izquierdo Doyagüez: director de gestión y SS.GG. en Hospital Clínico San Carlos.

Ramon Maspons Bosch: Chief Innovation Officer (CINO) del AQuAS.



1 Medicina personalizada o de precisión

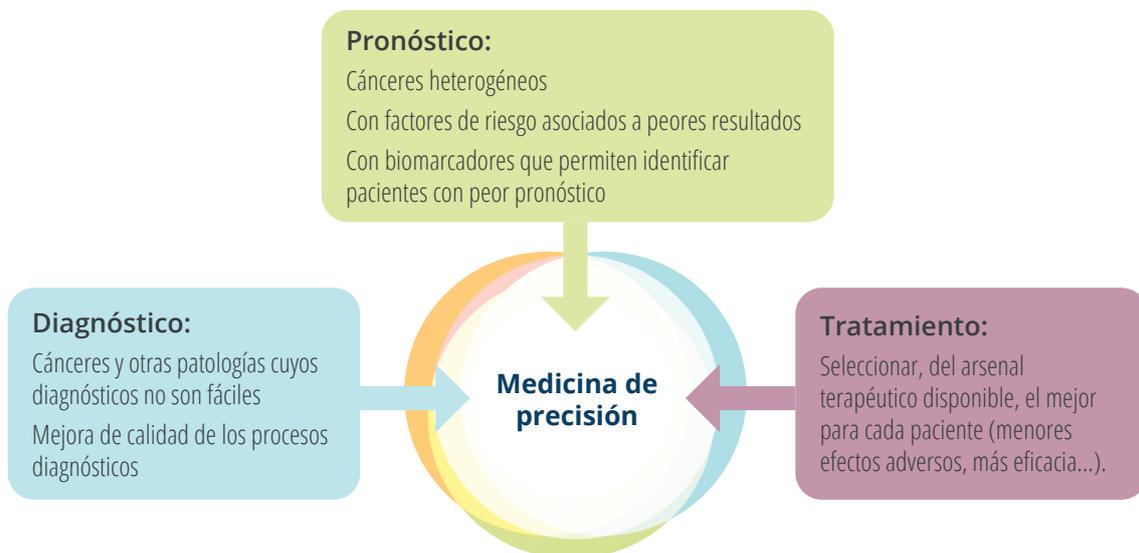
Lograr un diagnóstico y un tratamiento más certero basado en la situación única de paciente concreto es lo que ofrece la MP.

Una mayor comprensión de la biología de la enfermedad y el desarrollo de tecnologías de diagnóstico revolucionarias han contribuido a la existencia de tratamientos cada vez más eficaces para las personas con cáncer.

La MP tiene aún mucho que aportar al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer:

- **Diagnóstico:** especialmente en cánceres y otras patologías cuyo diagnóstico no es fácil, así como también, en la *mejora de calidad* de los actuales procesos diagnósticos.
- **Pronóstico:** especialmente en cánceres heterogéneos o en aquellos con factores de riesgo asociados a peores resultados o con biomarcadores que permitan identificar pacientes con peor pronóstico.
- **Tratamiento:** no todos los pacientes con cáncer responden del mismo modo a los tratamientos disponibles. Lo que funciona para una persona puede no funcionar para otra y algunas pueden sufrir efectos secundarios graves con un tratamiento que, además, puede no ser eficaz. La MP ayuda a seleccionar, del arsenal terapéutico disponible, el mejor encaje para cada paciente.

▼ Figura 1: Medicina personalizada o de precisión



Fuente: Adaptado de [1]

La MP nos abre puertas en el avance contra el cáncer. En algunos casos, nos conduce a hallazgos que ya cuentan hoy (gracias al desarrollo de innovación) con reconocida aplicabilidad clínica. Otras veces la MP nos ofrece hallazgos que cuentan con dudosa aplicabilidad clínica y otras tantas nos sitúa en nuevos espacios de incertidumbre donde tenemos que entrar a investigar y profundizar.

La robustez de la evidencia todavía presenta recorrido de mejora. Tenemos muchos espacios aún desconocidos donde se necesita investigar.

La MP nos orienta en la alternativa terapéutica más adecuada para pacientes que tienen una alternación biológica determinada.

▼ **Figura 2: Recorrido de mejora de la medicina de precisión**



Fuente: Elaboración propia © Instituto de Salud y Estrategia (Si-Health), 2022.



2. La necesidad de una estrategia

Aunque es largo el camino por recorrer, las nuevas herramientas predictivas, diagnósticas y de tratamiento que aporta hoy la MP, abren un horizonte prometedor.

Sin embargo, la incorporación de innovaciones como las que ofrece la MP no se integran de forma autoorganizada en el sistema de salud.

Debido a la complejidad de este enfoque, ese horizonte quedará mejor planificado si se dispone de **una estrategia organizada** para incorporar la MP en un hospital o CC. AA.

Asimismo, la existencia de una estrategia permitirá asegurar que la MP se use con realismo y prudencia ya que no todos los cánceres se pueden beneficiar de esta tecnología.

Por ello, conviene diseñar una estrategia para la MP en las instituciones asistenciales.

Ese es el objetivo de este **documento-guía**; ayudar a planificar esa estrategia, ofreciendo un análisis de las barreras que pudiera haber para organizar este campo y un marco de trabajo para asegurar su incorporación ordenada en un hospital o áreas de salud.

Por otro lado, en términos de gestión, disponer de una estrategia para la incorporación de la MP en una institución permitirá razonar las futuras inversiones de forma más organizada.



3. Oportunidades y límites de la medicina personalizada

Antes de establecer una estrategia para la MP conviene detenerse y analizar los beneficios que puede aportar, así como definir sus límites de forma realista. Si se hicieran excesivas promesas sobre su potencial podría darse una disminución de la confianza sobre este nuevo enfoque.

La MP se describe en general como un cambio desde un enfoque uniforme en el tratamiento de una enfermedad hacia un enfoque más individualizado en el que la composición biológica de cada paciente determina el tratamiento a seguir.

En teoría, para quienes enferman, esto implica un proceso clínico más seguro y eficaz. Esta lógica ya se aplica hoy en ciertos subtipos de tumores, aunque no en todos.

A medio plazo existe, potencialmente, un mayor uso para la prevención de ciertas enfermedades tanto por predicción genética como por la monitorización fisiológica de una persona en el curso de su vida [2] [3].

Por otro lado, para el profesional clínico también se benefician de la existencia de diagnósticos y medicamentos más seguros dirigidos a las características individuales de sus pacientes aumentando así la confianza de sus decisiones clínicas.

Simultáneamente, están en pleno desarrollo los sistemas y tecnologías (TIC) de ayuda a la toma de decisión con el fin de manejar la información diagnóstica que resulta de estos procesos [4].

Otra oportunidad consiste en afirmar que la MP reducirá el gasto sanitario. Existe evidencia que apoya esta perspectiva, concretamente en cáncer, aunque habría que repetir los estudios en nuestro contexto. En Francia se considera que con un gasto de 1,7 millones en test de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se han ahorrado 69 millones en los tratamientos de terapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Ahorros derivados de pacientes que no se hubieran beneficiado del medicamento general ofrecido en ese cáncer.

Lo mismo se observa en un estudio de cáncer de colon en los cuales los pacientes portadores de una mutación KRAS (kirsten rat sarcoma viral oncogene) no responden a los antagonistas EGFR, con el resultado de ahorro de 30.000 euros por tratamiento [5].

Sin embargo, la MP puede resultar **más cara si no se gestiona el proceso de forma eficaz**, el proceso de su incorporación al sistema de salud de forma ordenada.



Por ejemplo, una focalización exagerada en el diagnóstico y pruebas preventivas podría suponer un gasto importante. Los costos directos de la tecnología, los posibles diagnósticos falsos positivos, pueden tener un impacto sobre el gasto por tratar pacientes innecesariamente.

En el documento *Personalised Medicine for the European Citizen* [5] se sugiere que una expectativa realista estos años sería razonar en términos de contención de gasto y no de reducción del mismo.

En otras palabras, se estima que con la MP se puede generar un uso más racional y eficiente de los recursos si se gestiona el proceso de incorporación al sistema de forma organizada.

Analizado así lo que se propone es considerar la MP como una intervención con un retorno a la inversión positiva.

Por último, aunque el potencial preventivo es teóricamente interesante, de momento es limitado el papel que pudiera ocupar una prevención basada en información molecular. Esto es debido al hecho de que las enfermedades crónicas como el cáncer son causadas por múltiples vías interrelacionadas entre sí y con el entorno.

Una intervención que pudiera idearse en el futuro tendría que hacerse conociendo previamente esas complejas interacciones del entorno con la genética.



4. El reto es la implementación

El **reto de la MP es uno de implementación**. No es un reto de comprensión, ni de disponibilidad o madurez tecnológica (secuenciación etc.). Es un reto organizativo.

En España el concepto está interiorizado en los ámbitos decisionales y clínicos. A modo de ejemplo, la MP ha avanzado mucho en la fase de diagnóstico y tratamiento del cáncer. Sin embargo, **su implementación es desigual**, tanto entre hospitales de una misma comunidad autónoma como entre CC. AA.

Innovaciones como estas no se incrustan en el Sistema Nacional de Salud (SNS) de forma lineal y automática. Requieren un impulso organizado para su implementación en los centros asistenciales.

Principales barreras a la implementación

Barreras organizativas

Es interesante constatar que las barreras **no son clínicas**. En general, las que existen para un uso efectivo de nuevos **diagnósticos y tratamientos son de tipo organizativo y de gestión**.

Por ejemplo, es evidente que los hospitales grandes pueden integrar el conocimiento y la infraestructura necesaria para ejercer una MP de calidad.

Ofrecer este servicio en los hospitales más pequeños con calidad es más complejo. Para lograr estándares óptimos y acceso, los hospitales más pequeños deberán poder ejercer en este campo, pero en el marco de unas redes asistenciales organizadas alrededor del *hub* central de un hospital mayor (enfoque *hub & spoke*).

Deben ser los resultados obtenidos el criterio según el cual se usan estas técnicas en un centro u otro. Al igual que en otras áreas de la medicina habrá un umbral mínimo de actividad necesaria para garantizar la calidad y seguridad clínica.

Conviene que, con la medicina especializada, no se cometa el mismo error que en otras áreas de la medicina en las cuales no se ha concentrado en unos centros las funciones más complejas.

Esta concentración no impide que los otros centros tengan acceso a la información necesaria para sus pacientes.

En muchos casos, a pesar de contar con un tratamiento innovador, los clínicos no logran resultados óptimos debido a **problemas de acceso, de gestión del paciente en sus organizaciones** y/o por **falta de capacidad para trabajar la colaboración multidisciplinar** en un modelo asistencial que no la favorece.

Por otro lado, puede que **el nivel de madurez y desarrollo de la estructura con la que cuentan los equipos asistenciales en su día a día, no sea suficiente aún** para apoyar una implementación óptima de las potencialidades de la MP. Tampoco es uniforme el conocimiento técnico de los profesionales en estas técnicas y su interpretación. Para ambos casos será necesario un impulso modernizador y formativo en ciertos centros.

Barreras a la calidad y seguridad clínica

Existen barreras a los sistemas de control de calidad del análisis de biomarcadores tisulares o de las biopsias líquidas u otras técnicas diagnósticas y terapéuticas utilizadas en el manejo de pacientes con cáncer. El hecho de que el servicio de biomarcadores sea externo al hospital puede **estar entorpeciendo el proceso asistencial con envío de resultados con plazos dilatados o incluso diferenciados en función del destino de la muestra, ocasionando problemas de equidad**.

Los sistemas de información (SI) para la gestión del proceso de preparación, manipulación y administración de tratamientos complejos en pacientes con cáncer deben estar integrados **con el fin de garantizar la calidad**.

La incorporación de los biomarcadores en la cartera de servicios es evidentemente una asignatura pendiente en España. Esto facilitaría que la financiación pública asuma el proceso asistencial en su totalidad y aceleraría la toma de decisiones clínicas.

El proceso diagnóstico en MP debería organizarse en circuitos rápidos y eficientes, trabajando en redes, que permitiera distribuir los diagnósticos en tiempo, y con la certificación correspondiente, independientemente de la localización del paciente que lo va a recibir.

El modelo actual necesita más transparencia y menos dependencia de organizaciones externas.

Barreras a la información en tiempo real

Otro *gap* que, a menudo, refieren los clínicos es la **inexistencia o dificultad de uso de SI interoperables, que permitan la trazabilidad y la gestión transversal del proceso asistencial** de los **pacientes con cáncer** (la trayectoria óptima de atención para un perfil de paciente con cáncer).

Cuando lo anterior existe, en algún grado de desarrollo, la petición de los equipos es poder contar con la **explotación y evaluación de los datos que se generan en estos procesos asistenciales "en tiempo real"** para apoyar la toma de decisiones y la práctica clínica.

A menudo esperan la explotación inteligente de esos datos como fuente de información y conocimiento útil para la planificación de nuevas intervenciones y acciones de mejora para con diferentes perfiles de pacientes y rutas o procesos asistenciales.

Barreras relacionadas con la inversión

La inversión en una innovación como la MP debe hacerse también con precisión.

Es necesario:

- Mostrar la rentabilidad de inversiones en MP en nuestro entorno ya que es creciente la evidencia de que un tratamiento mal indicado es a la larga mucho más caro.
- Conviene iniciar un proceso para analizar en qué procesos tradicionales en MP habría que desinvertir siguiendo el razonamiento de desperdicio (*waste*) con proyectos tipo “*do not do*”.
- Reforzar las dotaciones y nuevos perfiles profesionales necesarios para prestar un servicio seguro.
- Nuevas capacidades en los equipos que demanda la MP.
- Nueva innovación diagnóstica (técnicas para el desarrollo de un diagnóstico molecular de calidad) y terapéutica en el abordaje del cáncer (imagen, cirugía y radioterapia de precisión; terapias avanzadas, terapias génicas o biomarcadores predictivos y las técnicas para su identificación y seguimiento).

Barreras en la asignación de recursos

La manera en la que se asignan los recursos en el sistema impacta sobre el desarrollo de la MP.

Todavía estamos lejos de poder monitorizar y evaluar resultados finales de cáncer “en tiempo real”, vinculados a las inversiones y nuevas asignaciones de recursos que se realizan en el sistema.

Exigir y facilitar a los centros asistenciales y **los equipos que los integran (clínicos y gestores)** una mayor orientación a resultados y mayor transparencia y objetividad en el reporte de la actividad asistencial y de gestión que realizan, en su día a día, es un paso necesario.

Barreras a la participación de pacientes

Las tendencias en medicina se aceleran y la MP ya se expresa de esa forma acelerada. Aunque aún son tecnologías emergentes, como ocurre con otros avances, los pacientes pronto sabrán mucho más sobre su genoma y asumirán que un hospital y los clínicos sepan gestionar estas innovaciones.

Por ejemplo, ciertas organizaciones pioneras en Europa (Karolinska) y EE. UU. (Geisinger) reconocen que trabajan ya para convertir el perfil genómicos de los pacientes en información rutinaria dentro de su actividad clínica.

En el caso de esas dos organizaciones la información de perfil molecular de los pacientes ya se está incorporando en las respectivas historias clínicas electrónicas (HCE).

El volumen de información y su complejidad pueden confundir a los pacientes y a los prestadores. Sin embargo, es evidente la necesidad de poder explicar e involucrar a los pacientes en el proceso de implementación de la MP en España, de un modo organizado.

La innovación en MP se está dando a una velocidad sin precedentes y la capacidad de sintetizar, analizar e interpretar toda esta información para los pacientes es muy difícil.

La *European Cancer Patient Coalition* (ECPC), recientemente ha puesto en marcha el mes de la concienciación de la MP trabajando por garantizar que todos los europeos con cáncer y en riesgo de sufrirlo puedan tener acceso apropiado a la prueba molecular de cáncer. Esto ayudará a fomentar un mejor diagnóstico, un seguimiento más dirigido y un tratamiento verdaderamente personalizado.

Es evidente la necesidad de abrir estos espacios de codecisión con los pacientes en España.

Barreras relacionadas con el liderazgo

Otra barrera que ha frenado el avance es la falta de capacidad de anticipación y adaptación que tienen algunos sistemas complejos. No cabe duda de que los servicios de salud son sistemas de gran complejidad.

Este punto está relacionado con **el tipo de liderazgo** que existe en el sector, su magnitud, así como, con **la mayor o menor autonomía y capacidad de organización con la que cuentan los centros asistenciales y los equipos que trabajan en ellos** (clínicos y gestores) **para innovar y experimentar con cambios y nuevas prácticas en la forma de organizar y gestionar sus pacientes.**

A menudo se subestima el estilo de liderazgo, su composición óptima (equilibrio clínico-gestor) y la magnitud o fuerza que éste debería tener en el sector salud para traccionar la ambición de los cambios que se necesitan traccionar. Esto es todavía más importante en el contexto de pandemia que estamos viviendo, donde los profesionales están sometidos a una presión y tensión asistencial que no permite ni facilita el desarrollo del liderazgo clínico que se precisa sin apoyos inmediatos y explícitos a la fuerza laboral en el sector.

Nótese que este liderazgo es nuclear para probar y experimentar y generalizar, en último término, las innovaciones y mejoras que nos hagan avanzar en la implementación de la MP en cáncer.

Ese liderazgo debe poder forjar alianzas **y generar y gestionar de modo sostenido y estructurado en el tiempo, alianzas y colaboraciones con otros agentes claves del sector, a modo de ejemplo**, industria farmacéutica, sociedades científicas, asociaciones de pacientes, etc.



▼ Figura 3: El reto de la implementación de la medicina personalizada (medicina y prevención)



Principales barreras y facilitadores para su implementación

Organizativas: concentración de capacidades en ciertos hospitales pero información a todos.

Calidad y seguridad clínica: biomarcadores internos.

Información: en tiempo real.

Inversión: mostrar rentabilidad.

Asignación de recursos: orientación progresiva a resultados.

Participación de pacientes: gestión de expectativas.

Liderazgo: permitir innovación local pero en un marco estratégico.

Fuente: Elaboración propia © Instituto de Salud y Estrategia (Si-Health), 2021.



5. Un marco para la implementación de la medicina de precisión

Lograr un diagnóstico y un tratamiento más certero basado en la situación única de paciente concreto es lo que ofrece la MP a los pacientes.

Esa promesa es difícil de implementar ya que los sistemas asistenciales no se autoorganizan para incrustar una innovación de forma organizada. Es necesario planificar y gestionar su incorporación para vencer las múltiples barreras existentes.

Por ello, implementar en el sistema de salud una innovación compleja como esta requiere diseñar y seguir un plan con múltiples líneas de intervención.

Consecuentemente, se ofrece en esta sección un marco más comprensivo para planificar la MP en una organización asistencial o en una CC. AA.

Este marco refleja las múltiples **dimensiones** recogidas por el Instituto de Medicina (IOM) de EE. UU. Es un **marco desarrollado por clínicos** y razonado en términos de **calidad**.

Refleja la realidad clínica bajo múltiples dimensiones, siendo la genómica solo una de ellas.

Es un marco validado y particularmente interesante para garantizar una menor variabilidad clínica, un riesgo importante en un programa complejo como la MP.

Asimismo, este marco nos proporciona un enfoque integrado que ayude a monitorizar los avances de un programa. Esta monitorización es clave en un entorno muy dinámico y cambiante como es la MP. La velocidad de desarrollo de nuevos procesos y tratamientos oncológicos innovadores (pruebas moleculares, procesos de secuenciación, nuevos biomarcadores predictivos, etc.) es muy alta.



▼ Figura 4: Un marco para garantizar la calidad en la medicina de precisión



Fuente: Adaptado de [6].

Los componentes del marco del IOM son:

- **Seguridad:** evitar daño a los pacientes de intervenciones destinadas a ayudarles.
- **Efectividad:** prestar y organizar servicios basados en el conocimiento científico a todos aquellos que se puedan beneficiar y no proveer ese servicio a quienes no este indicado.
- **Centrado en el paciente:** prestar servicios que estén relacionados con las preferencias del paciente, sus necesidades y sus valores.
- **A tiempo:** reducir esperas a quienes reciben el servicio y a quienes lo proporcionan.
- **Eficiente:** evitar desperdicio incluido en equipamiento, suministros y energía.
- **Equitativo:** proveer servicios que no varíen en calidad debido a características individuales como género, raza o etnia, geografía o estatus socioeconómico.

En nuestro contexto disponemos de métricas en unos componentes más que en otros. Es importante, allí donde no exista, iniciar un proceso de monitorización en todos los componentes.

Con el fin de avanzar y formular una estrategia para apoyar la implementación de la MP en España, se propone usar esta adaptación de las seis dimensiones de mejora de la calidad clínica del IOM.



6. Implementando una medicina de precisión

Los equipos clínicos y directivos se esfuerzan por seguir el ritmo rápido de avance de la MP. Todos los días se publican artículos clínicos que describen nuevos tratamientos y nuevas indicaciones para medicamentos existentes.

Al progresar el uso de la MP se reconoce la mayor complejidad clínica que conlleva. Esto puede potencialmente generar mayores problemas de calidad tanto en diagnóstico como en tratamiento. Por ello, la siguiente adaptación del marco de IOM a la MP parece pertinente.

A continuación, se describe cada componente del marco IOM aplicado a la MP.

6.1. Seguridad

Las barreras a la seguridad clínica en MP son:

- El nivel de calidad de las pruebas allí donde se realizan.
- Los falsos positivos y negativos que se generan como resultado de los análisis moleculares.
- La demora en la entrega de los resultados para su aplicabilidad en la clínica.
- Poca transparencia o escaso uso de los sistemas para la notificación de eventos adversos.

Para avanzar en seguridad se recomienda:

- Establecer procesos para que el ámbito clínico, disponga de evidencia *permanentemente actualizada* ante los profundos cambios y sobre los nuevos hallazgos: actualización permanente de las recomendaciones de biomarcadores.
- Actualización permanente en la cartera de prestaciones de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento.
- Exigir la correspondiente certificación y homologación de laboratorios que realizan los análisis moleculares que garanticen la calidad de dichas pruebas en un tiempo determinado (exigir ISO 15189 a los centros y laboratorios relacionados con la MP).
- Establecer sistemas de alertas en relación con los posibles efectos secundarios o eventos adversos que permitan su detección precoz.

- Comunicar de la mejor forma posible dichos efectos adversos a los organismos correspondientes.
- Ofrecer formación continua a profesionales que garantice un conocimiento homogéneo de las herramientas disponibles en la MP.
- La robustez de diseño y la coste-efectividad de los ensayos clínicos con medicamentos.

6.2. Efectividad

Las barreras a la efectividad en MP son:

- La dificultad de acceso a los fármacos.
- La escasez de biomarcadores en la actual cartera de servicios.
- Las plataformas de biomarcadores son externas al sistema público.
- Tiempos de respuesta altos para el diagnóstico, entendido como falta de agilidad desde que se obtiene la muestra hasta que se hace el diagnóstico.
- Capacitación de recursos humanos (RR. HH.) de apoyo en todo el proceso diagnóstico.
- El almacenamiento, recuperación y explotación de datos moleculares y resultados de laboratorio en las HCE. A menudo estos datos se proveen en formatos que dificultan su integración en la HCE (ej.: PDF).

Para avanzar en efectividad se recomienda:

- La integración de datos moleculares y resultados de laboratorio en la HCE.
- La “internalización” en las organizaciones del sector público de los procesos relacionados con biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento.
- La centralización e internalización de algunos recursos y capacidades claves como, por ejemplo:
 - Procesos de secuenciación.
 - Biomarcadores.
 - La capacidad de laboratorio y anatomía patológica.
 - El desarrollo de vías clínicas.
 - Formación de los profesionales.

Para una estrategia de biomarcadores exitosa, se deben considerar dos factores: la categoría de diagnóstico y predicción de respuesta al tratamiento y la tecnología de perfiles moleculares.

- **Categoría del diagnóstico y predicción de respuesta al tratamiento** LDT, CDX
 - Ejemplo: En la mayoría de los países europeos los diagnósticos moleculares se realizan comúnmente como pruebas desarrolladas por laboratorios (LDT *lab developed tests*), en instalaciones afiliadas a los Gobiernos.
 - Los CDX (*companion diagnostic*) son pruebas diagnósticas complementarias que informan sobre la mejor adecuación a un tratamiento.
- **Tecnología de perfiles moleculares:** Los tipos comunes de diagnósticos moleculares se basan en:
 - La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que puede probar la alteración de un solo gen.
 - Inmunohistoquímica (IHC) que puede analizar un número limitado de proteínas.
 - Secuenciación de próxima generación (NGS) que puede analizar múltiples alternaciones genómicas a la vez.

6.3. En el momento adecuado y a tiempo

Recortar el tiempo entre diagnóstico y tratamiento implica mejoras de calidad y resultados finales. La tardanza en la obtención de resultados genera una tremenda ansiedad/impacto psicológico en el paciente y sus familiares.

Las barreras que impiden diagnosticar y tratar a tiempo en la MP son:

- Repetición de biopsias y tardanza en obtención de datos diagnósticos que se traducen en retrasos en iniciación de tratamiento.
- A menudo se requiere autorización previa para algunas pruebas moleculares y el uso de medicamentos estándar, lo que retrasa el acceso del paciente a los diagnósticos y tratamientos recomendados.
- Los resultados que se derivan del análisis molecular, en ocasiones, reportan datos con poca utilidad por la inexistencia de tratamiento o práctica terapéutica.

Para avanzar en “tratar a tiempo” se recomienda:

- Aplicar y exigir la norma ISO 15189 existente para la calidad y competencia y garantía por los laboratorios clínicos.
- Acelerar el uso de vías clínicas electrónicas que incluyen pautas de tratamiento y manejo de eventos adversos. Algunos centros utilizan sistemas de vías clínicas electrónicas para apoyar la función de los oncólogos. Estas vías incluyen pautas de tratamiento y cuidados de apoyo y manejo de eventos adversos. También permiten marcar ensayos clínicos

abiertos y acceso al protocolo del ensayo, el consentimiento informado y la información de contacto del coordinador del protocolo. De este modo los clínicos pueden emparejar e inscribir rápidamente a los pacientes en los ensayos.

- Ante la gran cantidad de datos y sofisticación que reportan las pruebas moleculares, conviene definir previamente por el profesional lo que se está intentando localizar porque de verdad exista un medicamento susceptible de aplicación.
- Con el fin de agilizar el diagnóstico, convendría solicitar desde un primer momento, cuando exista sospecha fundada de su utilidad, las pruebas moleculares oportunas para evitar la dilatación en la toma de decisiones por la solicitud de estas pruebas en momentos posteriores.
- Asegurar procesos de capacitación y formación a profesionales orientados a garantizar un uso adecuado de los biomarcadores.

6.4 Centrada en el paciente

Ya en el 2001, el histórico informe del IOM [7] comentaba que “centrado en el paciente” era una de las 6 dimensiones de la calidad y se proponían un conjunto de 10 nuevas reglas para guiar la relación entre el médico y el paciente.

En el 2009, “centrado en el paciente” no sólo era una de las dimensiones de calidad, sino que se consideraba clave en todas las demás dimensiones [8].

Dado que los pacientes tienen hoy un mejor acceso a la información de salud a través de internet y esperan participar más en la toma de decisiones de salud, los modelos tradicionales de relación paciente proveedor deben revisarse para adaptarse a este cambio cultural [9].

Las barreras para poder centrar la MP en los pacientes son:

- La ciencia de la MP es compleja y difícil de entender para muchos pacientes.
- Los pacientes pueden recibir información de fuentes con diferente nivel de integridad y precisión que pueden generar expectativas poco realistas sobre el potencial de la MP.
- La falta de experiencia en procesos de codecisión informada por el profesional y el paciente.

Se recomienda para centrar la MP en los pacientes:

- Los profesionales y las estructuras de gestión en los centros deben gestionar las expectativas de los pacientes sobre la MP. Para ello deben tener las habilidades necesarias.
- Conviene reforzar los servicios de consejo genético en los cánceres hereditarios familiares.
- La excelencia diagnóstica debería incorporar el deber de ayudar al paciente a dominar la nueva información de manera que pueda ser explicada a sí mismo y a los demás. Los

pacientes en su gran mayoría no buscan sólo una explicación sino también un alivio [10]. Es necesario mejorar la calidad de la información que se facilita al paciente, puesto que estos demandan conocer.

- Implementar innovaciones en la educación de pacientes y profesionales en MP.

6.5 Acceso equitativo

Las barreras a la equidad en la MP son:

- Los datos disponibles hoy visibilizan que no todos los centros asistenciales tienen acceso a las herramientas de MP o lo hacen de forma muy tangencial por lo que no todos los pacientes tienen acceso a las mismas pruebas diagnósticas o de tratamiento [11].
- Tratar a los pacientes como únicos, la esencia de la MP puede aumentar la inequidad y aumentar la variabilidad clínica si no se estructuran mecanismos para impedirlo. La MP requiere segmentar pacientes en subgrupos. Esto puede discriminar si el liderazgo no actúa contra la variabilidad en el acceso.
- La falta de interoperabilidad entre las HCE y los informes de laboratorio también pueden dificultar que las prácticas emparejen a los pacientes con los ensayos clínicos e identifiquen a los pacientes que pueden beneficiarse de los nuevos medicamentos a medida que estén disponibles.

Se recomiendan las siguientes mejoras para mejorar la equidad:

- El costo de la MP e inversiones desiguales en diferentes partes del país puede ser un factor de inequidades.
- Es necesario que el ámbito decisional asegure el acceso de forma organizada y sin variabilidad territorial a nuevas tecnologías complejas. Para ello, es imperativo sacar la "foto" de la implantación de la MP en España, evaluando las actuales inequidades y la variabilidad clínica en España o incluso dentro de una CC. AA. en MP.
- Crear nodos con centros de referencia para el diagnóstico molecular con el tiempo de respuesta fijado por los clínicos. En un primer tiempo esto deberá estar focalizado en los casos de alta complejidad.
- Generar sistemas en red para que los hospitales que no tengan acceso a las técnicas de diagnóstico molecular puedan tener acceso y allí donde se realicen se hagan con la máxima calidad y en tiempo.



6.6 Eficiencia

Lograr un modelo organizado de MP en un hospital o una CC. AA. consigue hacer la medicina más predictiva, preventiva y pronóstica. En consecuencia, al lograr diagnosticar y tratar al paciente adecuado en el momento adecuado se eliminan ineficiencias en el proceso asistencial y se consigue reducir tratamientos innecesarios y la ocupación hospitalaria.

La evidencia así lo confirma. Un tratamiento mal indicado es más caro a la larga. Algunos programas de MP en hospitales han probado que la realización de las pruebas moleculares internamente (sin acudir a plataformas comerciales externas) han reducido los costos y ha hecho que los resultados de las pruebas estén disponibles más rápidamente [12].

Experiencias de implementación de MP han probado que los pacientes tratados a través de su programa de MP tienen mejores resultados clínicos a costos similares o inferiores al tratamiento estándar. En concreto, han demostrado ahorros generales para el sistema de atención, una mayor satisfacción de pacientes y menos hospitalizaciones entre los pacientes que reciben tratamientos de MP.

Las barreras a la eficiencia en MP son:

- La falta de un modelo asistencial con orientación a resultados.
- Es creciente la información internacional sobre el beneficioso retorno de la inversión de la MP, pero es necesario confirmarlo en el contexto de España y así seguir mostrando la rentabilidad de inversiones en MP.
- La variabilidad clínica genera ineficiencia. Existe un alto potencial de despilfarro.

Se recomiendan las siguientes mejoras a la eficiencia:

- Acelerar la inclusión de biomarcadores en la cartera de servicios en el SNS.
- Desarrollar estándares para reducir variabilidad e ineficiencias.
- Como la MP no aplica a todos los pacientes, es necesario, definir el escenario clínico donde se puede aplicar y apuntar, definiendo estadios tumorales y pacientes elegibles.
- Protocolizar cuando usar qué biomarcador.

Se resume en el siguiente cuadro los objetivos, las barreras y las intervenciones de mejora que surgen de este grupo de expertos.



▼ Tabla 1: Adaptando el marco IOM a la medicina de precisión en España

	Objetivo	Barreras	Intervenciones recomendadas
Seguridad	<p>Proveer a los clínicos información sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad en farmacogenómica. • Ordenación y acreditación y actualización permanente sobre biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento. • Procesos de secuenciación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de calidad de las pruebas. • Falsos positivos y negativos como resultado de los análisis moleculares. • Demora en la entrega de resultados para aplicabilidad. • Poca transparencia en la notificación de efectos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Procesos para actualización de evidencia sobre biomarcadores. • Actualización permanente de las recomendaciones de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento. • Certificación y homologación de centros y laboratorios: ISO 15189. • Establecer sistemas de alerta ante posibles efectos secundarios o eventos adversos y comunicación de la mejor forma. • Formación continua a profesionales garantizando un conocimiento homogéneo. • Robustez del diseño y coste-efectividad de los ensayos clínicos.
Efectividad	<ul style="list-style-type: none"> • Lograr que el tratamiento y la prevención sean más eficaces usando datos moleculares (más eficaces que el tratamiento convencional). • Favorecer el acceso al fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> • Escasez de biomarcadores en cartera de servicios. • Plataformas biomarcadores externas al sistema público. • Tiempos de respuesta altos en el diagnóstico. • Capacitación RR. HH. • Almacenamiento, recogida y explotación de datos moleculares y resultados de laboratorio en formato que dificulta integración en HCE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Integración de datos moleculares y resultados laboratorio en la HCE. • "Internalización" en las organizaciones del sector público de los procesos relacionados con biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos de respuesta a tratamiento.
A tiempo	<ul style="list-style-type: none"> • Recortar el tiempo entre diagnóstico y tratamiento implica mejoras calidad y resultados finales. • La rápida identificación de dianas terapéuticas reduce tiempos al tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Repetición en biopsias y tardanza en obtención datos diagnósticos = retrasos en iniciación de tratamiento. • Necesidad de autorización previa para algunas pruebas moleculares, retrasando el acceso. • Resultados, en ocasiones, reportan datos con poca utilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicar y exigir ISO 15189 a los laboratorios clínicos. • Acelerar el uso de vías clínicas electrónicas que incluyen pautas de tratamiento y manejo de eventos adversos. • Definir adecuadamente lo que se está intentando localizar, ante la gran cantidad de datos. • Ante sospecha solicitar desde un primer momento las pruebas moleculares oportunas, con el fin de agilizar el diagnóstico. • Asegurar proceso de capacitación y formación a profesionales.
Centrado en el paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Unos cuidados centrados en el paciente y en sus necesidades y valores. • Mayor participación por los pacientes permitirá mejores resultados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Complejidad de la información científica para pacientes. • Generación de expectativas poco realistas sobre el potencial de la MP en pacientes. • Falta de experiencia en procesos de codificación informada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestión de las expectativas de los pacientes sobre la MP. • Reforzar servicios de consejo genético. • Incorporar el deber de ayudar al paciente a dominar la nueva información. • Implementar innovaciones en la educación de pacientes y profesionales en MP.
Equitativo	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar a los pacientes cómo únicos aumenta la equidad y disminuye variabilidad clínica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Datos disponibles visibilizan la falta de acceso de algunos centros asistenciales a las herramientas de MP. • MP requiere segmentar pacientes en subgrupos. Esto puede discriminar si el liderazgo no actúa contra la variabilidad en el acceso. • Falta de interoperabilidad entre las HCE y los informes de laboratorio. 	<ul style="list-style-type: none"> • El costo de la MP puede ser un factor de inequidades. • Es necesario que el ámbito decisional asegure el acceso de forma organizada y sin variabilidad territorial. • Crear nodos con centros de referencia para el diagnóstico molecular con tiempo de respuesta fijado por clínicos y focalizado en casos alta complejidad. • Generar sistema en red para que todos los hospitales tengan acceso a las técnicas de diagnóstico.
Eficiente	<ul style="list-style-type: none"> • Lograr una MP predictiva y pronóstica. • Lograr reducir tratamientos innecesarios y la ocupación hospitalaria. • Lograr tratar al paciente adecuado en el momento adecuado y eliminar ineficiencias en el proceso asistencial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de orientación a resultados. • Necesidad de mostrar rentabilidad de inversiones en MP. • Variabilidad clínica genera ineficiencia y alto potencial de despilfarro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusión de más biomarcadores en la cartera de servicios en el SNS. • Desarrollar estándares para reducir variabilidad e ineficiencias. • Definir el escenario clínico donde se puede aplicar la MP. • Protocolizar el uso de biomarcadores.



7. Una implementación eficaz: la necesaria colaboración entre los equipos clínicos y la gestión

Usar el marco IOM para lograr mayor trabajo colaborativo

El marco del IOM adaptado más arriba a la MP **puede servir a profesionales, directivos y planificadores como marco para organizar juntos la MP en su contexto**. Como se puede apreciar los diferentes componentes están interrelacionados entre sí lo cual implica la necesidad de una mayor la colaboración entre agentes.

Esto permite mejorar la planificación desde dentro y reducir las dependencias de influencias externas.

Todo lo expuesto hasta el momento necesita de los agentes clave que deben buscar entornos organizados para desarrollar trabajo colaborativo en los centros asistenciales¹: **directivos, profesionales y pacientes**.

Una estrategia colaborativa entre estos agentes permitirá vencer juntos las barreras existentes de acceso, capacidad de uso, organizativas o de evidencia/estándares (guías) y reducir el *gap* temporal entre la disponibilidad de una innovación y su incorporación a la práctica asistencial rutinaria.

¹ Una vez esta práctica esté instalada o consolidada se podrá sumar a profesionales de otras organizaciones (inter centros).

Mayor uso de las estructuras colaborativas

Ciertas estructuras en los hospitales ayudan a la implementación eficaz de la MP, aunque deban ampliar su papel más allá de la tarea clínica grupal. Los comités de tumores “ampliados” y las rutas asistenciales “óptimas” definidas con antelación son ejemplos de estructuras colaborativas existentes.

Comité de tumores

En cáncer se han dado sólidos pasos en el avance de esta colaboración, como por ejemplo la normalización de los comités de tumores.

Asimismo, la trazabilidad del proceso a seguir ha mejorado de forma significativa allí donde existe una HCE e integrada entre niveles asistenciales.

Sin embargo, estos u otros foros de colaboración y trabajo en equipo alrededor de pacientes con cáncer no necesariamente han incorporado en su “agenda de trabajo” contenidos de mejora relativos a la gestión de estos pacientes. En muchos casos estos comités focalizan su función en el desarrollo de actividad clínica.

Tampoco suele ser competencia habitual, en los comités de tumores y otros foros de colaboración clínicos, diseñar propuestas de intervención para implementar un mejor acceso a la innovación. En ese sentido se recomienda la creación de comités moleculares y seguir avanzando con la incorporación del genetista en los comités de tumores.

Este tipo de decisiones (cómo mejorar el acceso a la innovación disponible), a menudo se toman en los niveles de dirección de los centros y en algunos casos, incluso vienen regulados desde las Consejerías de Salud.

A menudo, la razón detrás de esta centralización es la optimización de coste y el aprovechamiento de economías de escala. Esto suele ser así cuando la inversión o la capacidad que es necesario instalar para hacer accesible la innovación diagnóstica y/o terapéutica con un paciente en cuestión es elevada (ej.: inversión en técnicas de análisis en laboratorio, gran equipamiento o alta tecnología, etc.). O cuando el precio de un nuevo fármaco o tratamiento sistémico es igualmente elevado.

El uso y el acceso de la innovación recae, en el día a día, en profesionales sanitarios y pacientes. Es por ello, que ambos (clínicos y pacientes) tienen que poder participar cada vez más en la toma de decisiones relativas al acceso y la gestión de la innovación que mejora las rutas de pacientes.

Asimismo, es necesario apoyar desde las Consejerías y otros agentes asignadores de recursos en el sector, con nuevas funciones, el desarrollo de mayor liderazgo, mejor gobernanza y una gestión más activa de algunos nuevos procesos de trabajo para que la MP pueda implementarse en España.

Explicitar las rutas asistenciales “óptimas” con antelación

Al afrontar el reto de la implementación de MP en España, conviene ejemplificar con algún proceso asistencial en cáncer en el que exista hoy margen de mejora en términos de resultados y de calidad óptima.

Los hospitales más avanzados planifican con antelación la secuencia de intervenciones clínicas, de cuidados y organizativas que ofrecerán a cada perfil o subtipo de pacientes con cáncer e incluso llegan a reorganizar a los profesionales alrededor de estos perfiles o tipos de pacientes, con equipos multidisciplinares dejando atrás la organización tradicional por servicios y jefaturas [13] [14].

El itinerario asistencial “óptimo” que debería seguir un paciente con cáncer, adaptado a fase de progresión de la enfermedad y ajustada a su perfil específico de paciente, en muchos casos se sobreentiende, no está explícito ni para los equipos que intervienen en la clínica y los cuidados que recibe el paciente, ni para el paciente y su entorno.

Se entiende por ruta asistencial “óptima” el plan de cuidados interdisciplinario, basado en la evidencia y estandarizado, que identifica la secuencia ideal de intervenciones, hitos y resultados esperados para un grupo o perfil de pacientes concretos que presentan características y necesidades de atención, frente al cáncer, similares.

A menudo, esta falta de explicitación unida a las dificultades descritas para incorporar e implementar innovaciones en los centros asistenciales (hospitales y atención primaria fundamentalmente), aumentan la variabilidad injustificada en la práctica clínica, hecho que impacta directamente en los resultados finales de calidad de vida para los pacientes.

La organización de la actividad clínica en procesos o rutas óptimas de pacientes ha evidenciado múltiples beneficios, especialmente en el área de cáncer [15].

Su explicitación sirve para alinear a todos los miembros del equipo multidisciplinar y a otros equipos de gestión con la implementación real de innovaciones y la mejora continua.

Con esta visión compartida por profesionales y clínicos sobre el proceso asistencial “óptimo” para diferentes perfiles de pacientes, los equipos clínicos y de cuidados que atienden a esos pacientes en un centro, pueden situarse mejor en un trabajo colaborativo de mejora de los resultados finales de calidad y seguridad clínica, experiencia de paciente o eficiencia en el uso de los recursos que emplean (entre otros).

Asimismo, en el contexto de una ruta asistencial, se hace más fácil a los profesionales investigar, experimentar e innovar probando, por ejemplo, cómo podrían introducir mayor proactividad en el proceso, cómo podrían desplegar el potencial preventivo para un perfil concreto de pacientes con cáncer o cómo podrían entrenar una mayor y mejor colaboración y trabajo en equipo entre todas las disciplinas y roles que participan en la gestión de los pacientes para mejorar su calidad de vida y resultados finales.

Apoyo desde el nivel de planificación y asignación de los recursos en el Sistema Nacional de Salud

Para que la MP se implemente en cada CC. AA. será necesario asegurar **inversión estratégica** en cada contexto.

Las consejerías de las CC. AA. deberán realizar la planificación y asignación de estos recursos, también con una lógica “de precisión”, **evaluando su impacto en términos de resultados finales.**

Este documento pretende ayudar, también, a planificadores y asignadores de recursos a **identificar áreas estratégicas para la inversión de sus recursos económicos con relación a la MP.**



8. Conclusiones

Este proyecto se ha focalizado en cómo mejorar la implementación de la MP con calidad en España, usando el cáncer como ejemplo de patología.

La incorporación de la MP a la sanidad coincide en el tiempo con la gestión por valor. Ambas tendencias exigen un fortalecimiento de la calidad.

En ambas se exige medir la calidad y los resultados.

Los posibles beneficios de la MP son enormes, pero solo se alcanzarán si se planifica su incorporación al sistema de forma ordenada y se reconocen los límites de la misma.

Como se puede percibir en este documento es necesario intervenir de forma más amplia para lograr una MP con calidad. Por ello se sugiere que las CC. AA. y los hospitales usen el marco sugerido en este documento y adaptado por un grupo de expertos del sector en España.

Ese marco refleja las múltiples dimensiones recogidas por el IOM. Se trata de un marco desarrollado por clínicos y razonado en términos de calidad y seguridad clínica pero que a la vez considera elementos más de gestión relacionados con la eficiencia.



Bibliografía

- [1] USC Schaeffer Center, «Precision Medicine: Moving Theory into Practice,» USC University of Southern California, June 10 2021. [En línea]. Available: <https://healthpolicy.usc.edu/article/precision-medicine-moving-theory-into-practice/>. [Último acceso: December 2021].
- [2] Schilsky RL, «Personalized medicine in oncology: the future is now.,» *Nat Rev Drug Discov*, vol. 9, nº 5, pp. 363-6, 2010 May.
- [3] Brand A, Lal JA for the Public Health Genomics European Network (PHGEN II). , «European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome based Information and Technologies: the 2012 Declaration of Rome.,» *Drug Metab Drug Interact* , vol. 27, nº 3, p. 177-182, 2012.
- [4] Sorensen K, Brand H. , «Health literacy: the essential catalyst for the responsible and effective translation of genome-based information for the benefit of population health,» *Public Health Genomics*, vol. 14, nº (4-5), pp. 195-200., 2011.
- [5] European Science Foundation (ESF), «Personalised Medicine for the European Citizen,» Ireg Strasbourg, 2012.
- [6] Institute of Medicine (IOM). , «Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century,» *Washington, D.C: National Academy Press*, 2001.
- [7] Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, «Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century,» *Washington (DC): National Academies Press (US)*, pp. ISBN-10: 0-309-07280-8, 2001.
- [8] Berwick DM, «What “patient-centered” should mean: confessions from an extremist,» *Aff Health (Millwood)*. 2009; 28 (4): w555-w565.doi: 10.1377 / hlthaff.28.4.w555, vol. 4, p. 28, 2009.
- [9] Tan SS, Goonawardene N, «Searching for health information on the Internet and the doctor-patient relationship: a systematic review.,» *J Med Res Internet*, vol. 1, p. 19, 2017.
- [10] Berwick DM, «Diagnostic Excellence Through the Lens of Patient-Centeredness,» *JAMA*, vol. 326, nº 21, p. 2127-2128, 2021.
- [11] Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), «Jornada sobre Medicina de Precisión,» de <https://seom.org/formacion/formacion-presencial/congresos/jornada-sobre-medicina-de-precision>, Madrid, 2022.



- [12] Nadauld LD, Ford JM, Pritchard D, Brown T, «Strategies For Clinical Implementation: Precision Oncology At Three Distinct Institutions,» *Health Aff (Millwood)*. , vol. 37, nº 5, pp. 751-756, 2018 May.
- [13] Wind A, Gonçalves FR, Marosi E, da Pieve L, Groza M, Asioli M, Albinì M, van Harten W, «Benchmarking Cancer Centers: From Care Pathways to Integrated Practice Units,» *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 16, nº 9, pp. 1075-1083, 2018 Sep.
- [14] Brown BB, Patel C, McInnes E, Mays N, Young J, Haines M, «The effectiveness of clinical networks in improving quality of care and patient outcomes: a systematic review of quantitative and qualitative studies,» *BMC Health Serv Res*, vol. 16, nº 1, p. 360, 2016 Aug 8.
- [15] Denton E, Conron M, «Improving outcomes in lung cancer: the value of the multidisciplinary health care team,» *J Multidiscip Healthc*, vol. 9, pp. 137-44, 2016 Mar 30.

