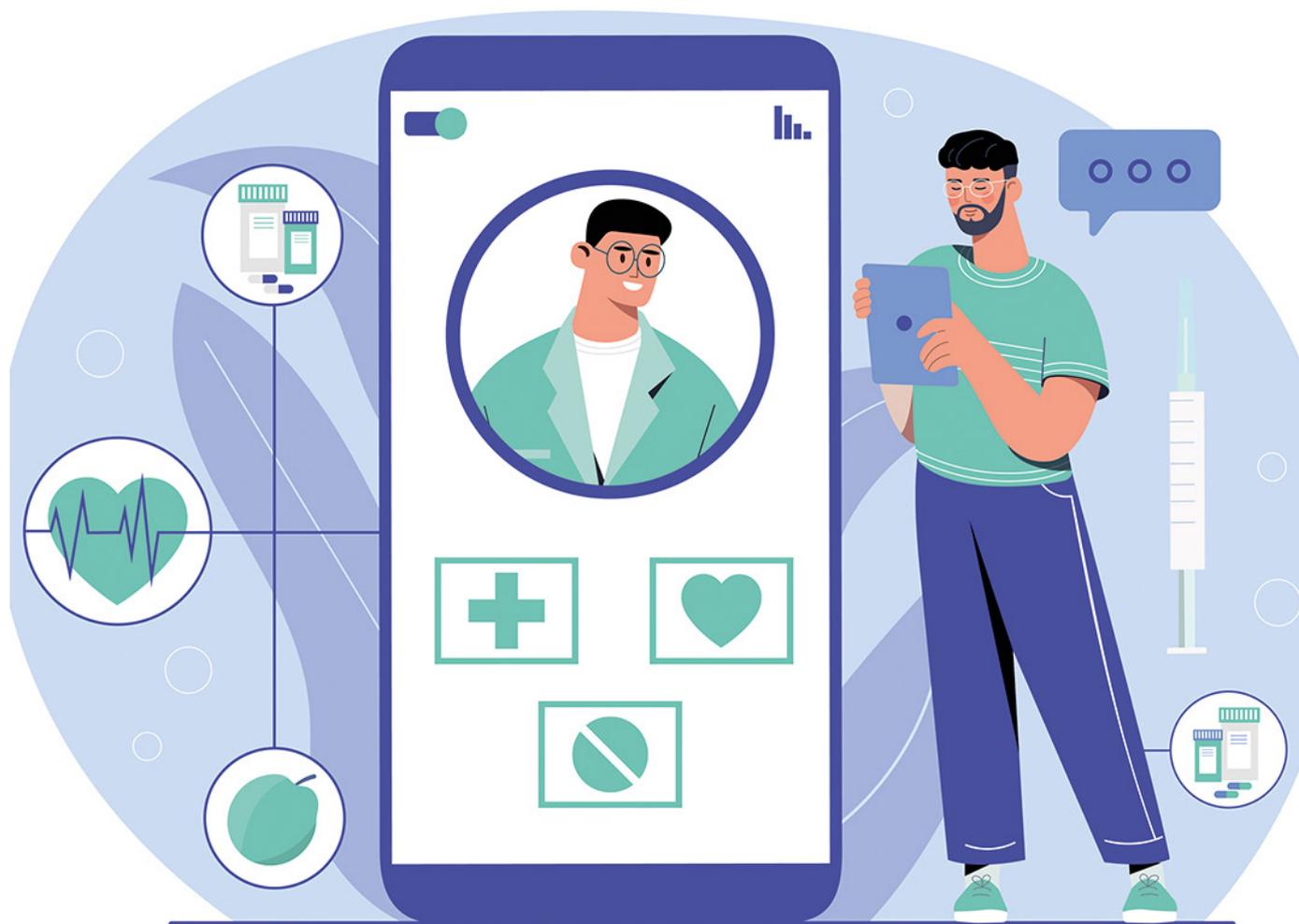




Dr. Isidoro Cano Rodríguez.

Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Asistencial Universitario de León



Medicina personalizada. Medicina de precisión. *Machine “Learning”* en personas con diabetes

En el último trimestre de cada año esperamos con anhelo las novedades y recomendaciones de las guías para el manejo clínico de las diabetes publicadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Unas recomendaciones, basadas en

algunas evidencias y mucho consenso entre grandes especialistas, que sirven de referencia para la toma de decisiones en el manejo de las personas afectas de diabetes. La incertidumbre nos incomoda y las guías nos permiten suponer un mayor grado de certeza en la toma de esas decisiones.

Si como profesional las aplicas teniendo en consideración a la persona que tienes delante, sus valores, el contexto social donde vive y hasta dónde está dispuesto a modificar su estilo de vida ya eres un diabetólogo haciendo medicina personalizada, aunque sea de forma un tanto subjetiva. Si las aplicas sin hacer una evaluación global de la persona y su entorno, quizás seas otra cosa.

El concepto de *personalización o individualización* es el santo grial de cualquier enfoque publicitario: personalización de un coche, de la enseñanza, del entrenador personal, del tipo de casa o zona para vivir, de una prenda de vestir, de la calefacción, etc. Individualizar se asimila a elegir la mejor estrategia para que cualquier decisión tenga la relación óptima entre coste y beneficio desde el interés personal del receptor. También, como no, aparece en medicina el concepto de personalización con el objetivo de conseguir los mejores resultados en salud con el menor esfuerzo terapéutico, tanto farmacológico como de modificación del estilo de vida, buscando un impacto en la calidad de vida asumible para el interesado. La relación esfuerzo/beneficio no tiene el mismo valor para todas las personas.

El concepto de *medicina individualizada o personalizada* supone manejar la enfermedad ajustando el tratamiento médico a las características intrínsecas de cada persona. En ese sentido, en el momento de elegir una estrategia compleja, basada en la combinación de fármacos, alimentación y actividad física, es preciso considerar la genética, la epigenética, la fisiopatología, la eficacia, los efectos secundarios, el contexto social, las circunstancias económicas, los valores personales y preferencias, las vivencias y el estrés diario. Todos estos datos deben ser ponderados para, finalmente, estimar la relación entre el beneficio posible en salud y el impacto real en la calidad y estilo de vida que le ocasionará el tratamiento de una enfermedad crónica al sujeto que se le propone. En definitiva, con las evidencias actuales, la estimación está sujeta a la interacción entre el terapeuta y paciente desde una comprensión holística, pero subjetiva, de la persona por parte del terapeuta. Con gran probabilidad, dos terapeutas enfocarán el mismo problema con

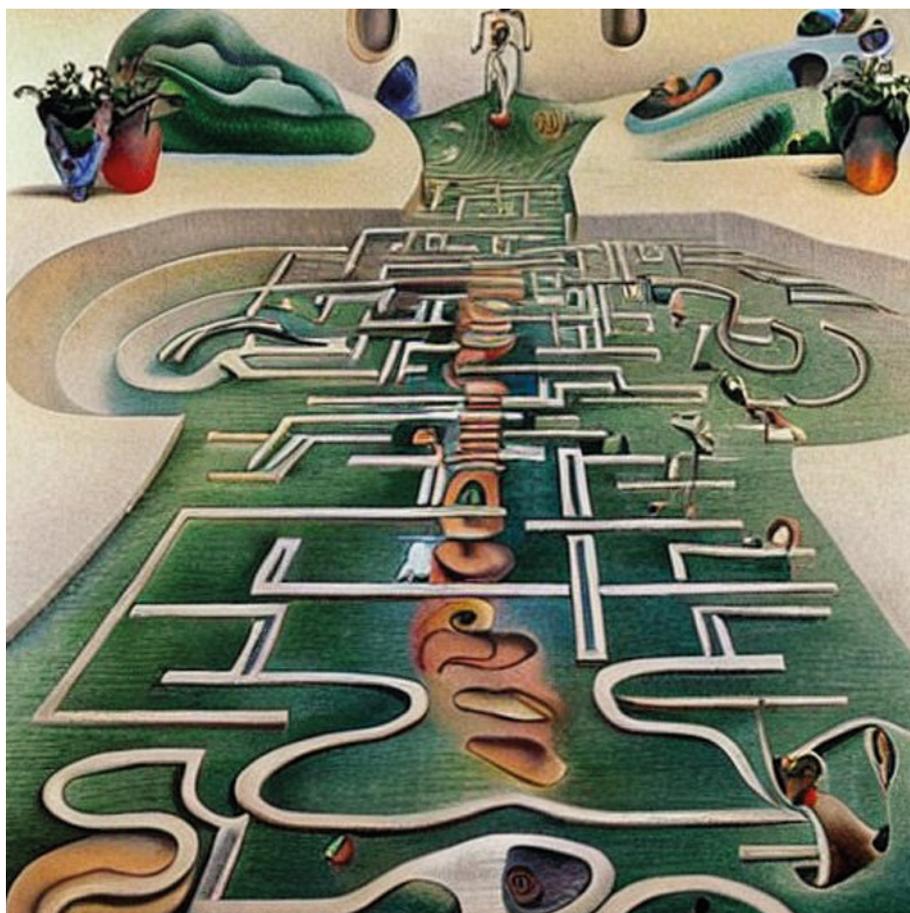


FIGURA 1. A medical doctor walking labyrinth garden to reach the medical utopia. Dali Style Imagen generada con Stable Diffusion Online (stablediffusionweb.com)

un espectro de matizaciones personales, aunque persigan el mismo objetivo.

Por otro lado, está la persona afecta. No debemos olvidar que la diabetes es una patología crónica para el resto de la vida y, de forma consciente o no, ante una propuesta de estrategia terapéutica la persona se pregunta: *¿me compensa la propuesta, considerando el impacto real en mi idea de vivir con los futuribles y, por lo tanto, hipotéticos beneficios que mi terapeuta me indica?* No encontrar una respuesta adecuada a esta pregunta, supone un problema para la adherencia a la terapia.

Por su parte, la medicina personalizada para un profesional de la salud supone gran conocimiento científico, habilidades técnicas, capacidad de empatía para captar los matices y valores de una persona, gran destreza expositiva y educativa

y, además, tiempo para adaptar y poder convencer de un intangible futuro. En este proceso, dejar que la persona elija es básico, pero siempre asesorada.

Empecemos por la base: *¿tenemos el conocimiento científico necesario para decirle a una persona con diabetes qué tratamiento es el que más le conviene?*

En personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), tenemos evidencias sólidas indicando que el control de la glucemia, con valores de glicada cercanas al rango de la normalidad, evita complicaciones sistémicas. La experiencia nos dice que conseguir esos valores no tiene el mismo coste personal para todos. Unas personas lo consiguen con escaso esfuerzo, otros con gran esfuerzo, pero gustosos, y a otros les resulta altamente difícil o no están dispuestos a asumir la implicación y los cambios de vida necesarios. Ahora >>>

» bien *¿la dificultad para conseguir los objetivos es sólo la disposición de la persona o hay algo más? ¿Es la diabetes tipo 1 una entidad con un solo mecanismo fisiopatológico?* Los datos no apuntan en ese sentido. Sin embargo, manejamos la DM1 como si fuese una entidad única sustentada sobre la base fisiopatológica de la ausencia de insulina.

La heterogeneidad de la DM1 se produce por ser una entidad poligénica que interacciona con factores medioambientales. Sobre la base del deterioro de la producción de insulina, las personas afectas con DM1 presentan diferencias inmunológicas, inflamatorias, metabólicas, de insulino resistencia, de adiposidad y de la velocidad del deterioro de la célula beta. Por otro lado, que una persona con DM1 tenga o no tenga genes asociados a la diabetes tipo 2 modifica la respuesta terapéutica y el cuadro de complicaciones sistémicas. Hay genes candidatos al desarrollo de retinopatía o nefropatía de aparición más fácil en los sujetos portadores. Los sujetos con DM1 con niveles elevados de glucemia y tendencia a la obesidad tienen un riesgo mayor de alteraciones macrovasculares. Mantener hoy día el fenotipo de diabetes tipo 1 como una entidad uniforme no es sostenible.

En la actualidad, se intenta caracterizar las vías patogénicas que subyacen dentro del fenotipo diabetes tipo 1. A cada uno de estos mecanismos fisiopatológicos es denominado endotipo. Por lo tanto, sí los mecanismos son diferentes es necesario tener en cuenta que un mismo enfoque terapéutico no tiene que ser útil para todos los sujetos. Una misma estrategia aplicada a toda una población solo será eficaz para el subgrupo que presente el mecanismo fisiopatológico más próximo a la estrategia escogida.

Este aspecto puede ser especialmente relevante en el caso de la diabetes tipo 2 (DM2). En la DM2 las complicaciones cardiovasculares se fundamentan en la insulino-resistencia, la inflamación de mayor o menor grado, la adiposidad visceral, la funcionalidad del adipocito, el patrón de distribución de la grasa, el deterioro de la masa y funcionalidad muscular y, por supuesto, en la elevación de la glucemia que, a diferencia de la DM1, ya no es el

factor fundamental. Tenemos muchas evidencias indicando que las complicaciones vasculares se producen con valores de glicada en rango normal.

Por primera vez, desde 2015, los estudios de riesgo cardiovascular realizados en DM2 demuestran que fármacos diseñados como hipoglucemiantes son capaces de evitar eventos cardiovasculares más allá de la simple reducción del nivel de glucosa en sangre. Al contrastar estos resultados con los efectos cardiovasculares mostrados por secretagogos de insulina, o la propia insulina, se puede extraer la conclusión que, en la diabetes tipo 2, importa la vía fisiopatológica por la que los fármacos disminuyen la glucemia más que la propia reducción de la glucosa.

Si profundizamos en los análisis de estos estudios, apreciamos que para evitar un evento a un individuo es preciso, redondeando, tratar al menos a 25 personas en el mejor de los casos. En otras palabras, la eficacia no es global en el universo denominado DM2. La estrategia es sólo eficaz para algunos sujetos que, posiblemente, presentan un subtipo/fenotipo de DM2 con una alteración fisiopatológica próxima a la que ese fármaco actúa de forma prioritaria. Identificar estos fenotipos nos ayudará a incrementar la eficacia de la intervención. A esta estrategia le denominamos **Medicina de Precisión** que es un concepto más realista y paso previo al concepto de la **Medicina Personalizada o Individualizada**.

Hoy en día estamos lejos de aplicar una Medicina Individualizada basada en la evidencia. La medicina personalizada o individual es un término que se intercambia en ocasiones con la medicina de precisión, pero no es correcto. Ambos son conceptos diferentes, pero con la meta de conseguir los mejores resultados en salud y calidad de vida al menor coste posible. La gran diferencia entre la medicina de precisión y la medicina personalizada es que la primera se basa en el conocimiento científico de las variaciones fisiopatológicas entre los individuos que tienen una misma enfermedad, mientras que la segunda se centra en la aplicabilidad de las estrategias al sujeto.

El objetivo de la **Medicina Personalizada** es adaptar los tratamientos médicos a las

preferencias y valores de cada paciente, junto a la participación proactiva del paciente en el proceso de toma de decisiones sobre su salud. Por su parte, la medicina de precisión intenta reducir la variabilidad de la respuesta terapéutica a una estrategia. Por lo tanto, la **Medicina de Precisión** es el paso previo a la Medicina Personalizada. Un concepto más humilde, pero posibilista en su implementación en la actualidad.

Aún tenemos muchas lagunas y cuestiones que resolver antes de realizar una Medicina de Precisión en diabetes. Tenemos zonas oscuras de conocimientos en los fenotipos de diabetes, en la estrategia para fenotipar, las variables necesarias, su monitorización y la estabilidad en el tiempo de los fenotipos. Además, sólo tenemos hipótesis para elegir la estrategia farmacológica en función de la fisiopatología, nos faltan datos sobre la interacción de nutrientes y genes, del equilibrio de macronutrientes, de la dosis de ejercicio, de la relación adecuada entre ejercicio aeróbico y de fuerza. Y una vez que conozcamos todo esto, debemos aplicarlo a la persona y su entorno basados en la evidencia, pero conocerlo y aplicarlo no será fácil.

La toma de decisiones clínicas es dicotómica sobre la base de una información compleja basada en la simplificación en categorías de unas variables que son continuas. En función de ello, el profesional debe decidir si observar o actuar eligiendo entre varias opciones, ponderando de forma intuitiva y subjetiva las diferentes variables. Parece una tarea ingente y quizás, inabordable por la cantidad de variables y la limitada capacidad humana para el manejo de este volumen de información.

¿QUÉ NOS PUEDE APORTAR LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN E INDIVIDUALIZADA?

La pregunta clave es si con las nuevas tecnologías seremos capaces de organizar las variables biológicas generando subtipos que faciliten un análisis y decisiones más racionales, pero, también es posible, que ya no sea necesario este modelo de conocimiento basado en fisiopatología. »

» Los programas cognitivos están afectando la práctica médica al aplicar el procesamiento del lenguaje natural para leer la literatura científica en rápida expansión y recopilar información grabada durante años en diversos registros médicos electrónicos. De esta y otras maneras, la inteligencia artificial puede optimizar la trayectoria de la atención de los pacientes con enfermedades crónicas, sugerir terapias de precisión para enfermedades complejas y reducir errores.

“*Machine learning*” es una subdisciplina de inteligencia artificial que proporciona a las computadoras la capacidad de aprender desde los datos mediante la utilización de algoritmos que identifican patrones de interacción entre variables extraídas de grandes conjuntos de datos.

Pasamos del método tradicional del pensamiento clínico para la toma de decisiones, basado en las expectativas de resultado en salud en función de las características del paciente y el modelo de enfermedad vigente, a otro método generado por algoritmos que se alimentan de las características del paciente y de los resultados clínicos para encontrar patrones que generen modelos que a su vez generan más resultados que servirán de combustible al algoritmo para perfilar el modelo en un bucle sin fin, estableciendo una predicción individualizada. Visto así, “*Machine Learning*”, a diferencia del humano, no precisará de conocimientos de fisiopatología, sólo cantidad de datos biométricos que le sirvan para generar un modelo individualizado para cada sujeto. Las nuevas tecnologías nos permiten vi-

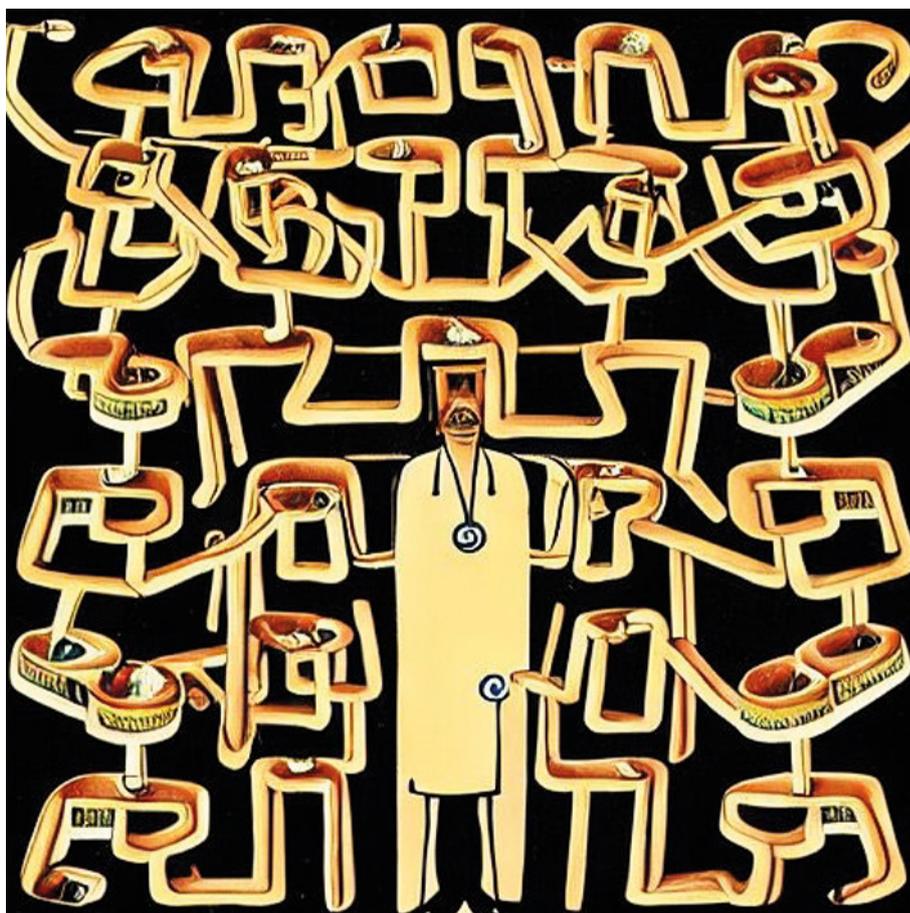


FIGURA 2. Decision making in the clinic. Dali Style. Imagen generada con Stable Diffusion Online (stablediffusionweb.com)

sualizar un apasionante enfoque de la enfermedad crónica metabólica a medio plazo, ayudando a los médicos a tomar mejores decisiones de salud y a incrementar la autonomía de los pacientes. La inteligencia artificial no es intuitiva ni

astuta, al menos de momento. Los médicos humanos no serán reemplazados por máquinas en un futuro previsible y los pacientes tendrán que seguir involucrándose en las estrategias de tratamiento de la diabetes. **D**

REFERENCIAS

- Melanie J. Davies, Vanita R. Aroda, Billy S. Collins, Robert A. Gabbay, Jennifer Green, Nisa M. Maruthur, Sylvia E. Rosas, Stefano Del Prato, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinelli M, Dorkhan M, Carlsson A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS et al. Introducing the endotype concept to address the challenge of disease heterogeneity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(1):5–12. <https://doi.org/10.2337/dc19-0880>
- Deutsch Aj, Ahlqvist E & Miriam S. Udler. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>
- Florez, J.C., Pearson, E.R. A roadmap to achieve pharmacological precision medicine in diabetes. *Diabetologia* 2022;65,1830–1838. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05732-3>
- Herder, C. and Roden, M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 2022;65(11):1770-1781. [Doi:10.1007/s00125-021-05625-x](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05625-x).
- Bonis Sanz J and Rodríguez Vila B; Manual práctico de inteligencia artificial en entornos sanitarios. Editado por Bonis Sanz J, Puertas Sanz E y Condés Moreno E. Editorial: ELSEVIER 2023. ISBN: 9788413823881. 2 edición 2023