



Informes Anticipando  
**FENOTIPADO  
DE PRECISIÓN**

---





### **Informe Anticipando coordinado por:**

#### **Pablo Lapunzina**

*Profesor Titular de Genética Humana y Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz (IdiPaz) y Director científico del CIBERER.*



### **Expertos colaboradores:**

#### **Enrique Galán**

*Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil Hospital Regional Universitario Infanta Cristina, de Badajoz. Jefe de Grupo de Grupo Clínico Vinculado 23/ER/2 del CIBERER. Catedrático de Pediatría y director del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Extremadura.*

#### **Jair Antonio Tenorio**

*Investigador Principal en el Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz.*



### **Comité Asesor del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro:**

#### **Joaquín Arenas**

*Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (I+12).*

#### **Ángel Carracedo**

*Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).*

#### **Pablo Lapunzina**

*Profesor Titular de Genética Humana y Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz (IdiPaz) y Director científico del CIBERER.*

#### **Fernando Martín-Sánchez**

*Subdirector Gerente del Área de Informática Médica, Estrategia Digital e Innovación del Hospital Universitario La Paz.*

Nº de depósito legal: M-17224-2024

ISBN edición online: 978-84-09-63338-8

©2024 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

[www.institutoroche.es](http://www.institutoroche.es)

Cómo citar este informe: *Fundación Instituto Roche. Informe Anticipando Fenotipado de Precisión. 2024.*

Con la colaboración de Ascendo Sanidad&Farma

## Contenidos

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>El fenotipado de precisión</b> .....	<b>9</b>
Clasificación del fenotipo: ontologías y taxonomías.....	9
<b>AVANCES EN EL FENOTIPADO DE PRECISIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>Codificación de signos, síntomas y hallazgos en Medicina Personalizada de Precisión: la ontología HPO</b> .....	<b>13</b>
<b>Avances computacionales en el fenotipado de precisión</b> .....	<b>15</b>
<b>APLICACIONES DEL FENOTIPADO DE PRECISIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>Aplicación del fenotipado de precisión en investigación</b> .....	<b>17</b>
<b>Aplicación del fenotipado de precisión en el diagnóstico de enfermedades</b> .....	<b>18</b>
<b>Aplicación del fenotipado de precisión en el tratamiento y seguimiento de enfermedades</b> .....	<b>19</b>
<b>Aplicación del fenotipado de precisión en la formación de los profesionales sanitarios</b> .....	<b>20</b>
<b>RETOS</b> .....	<b>21</b>
<b>Retos técnicos</b> .....	<b>21</b>
<b>Retos de implementación</b> .....	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	<b>25</b>
<b>Recomendaciones</b> .....	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>27</b>

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

---





# PRESENTACIÓN

---

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el Dr. Ángel Carracedo, el Dr. Joaquín Arenas, el Dr. Pablo Lapunzina y el Dr. Fernando Martín-Sánchez. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre *“Fenotipado de Precisión”* está coordinado por el **Dr. Pablo Lapunzina**, y en su elaboración han participado como expertos, el **Dr. Enrique Galán** y el **Dr. Jair Antonio Tenorio**.

El **Dr. Pablo Lapunzina** es licenciado y doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Buenos Aires. Realizó su formación como residente de pediatría en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, siendo posteriormente Jefe de residentes e Instructor. Actualmente, es Profesor Titular de Genética Humana y Jefe de Grupo de Investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz, Madrid, y Director Científico del CIBERER. Es Máster en Genética Molecular y Máster en Gestión Hospitalaria. Es especialista en Medicina embrio-fetal. Es experto en Inteligencia Artificial por el MIT (Massachusetts Institute of Technology de Boston, USA, 2021). Forma parte del CIBERER y de la red europea de referencia ITHACA (Intellectual disability, TeleHealth, Autism and Congenital Anomalies). Es autor de más de 300 artículos, 35 capítulos y 14 libros. Su trabajo se ha focalizado en desórdenes genómicos, síndromes de sobrecrecimiento, síndromes con fallo en

el crecimiento y síndromes con alteración del imprinting. Junto con su grupo de investigación y en colaboración con varios grupos internacionales, ha descrito más de 20 enfermedades y síndromes nuevos junto con la identificación de varios genes asociados a enfermedades.

El **Dr. Enrique Galán** es licenciado y doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Extremadura. Realizó su formación especializada en Pediatría en el Hospital Materno-Infantil Infanta Cristina de Badajoz y en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Posteriormente, realizó su Fellowship en Genética Clínica, Dismorfología y Citogenética en la Universidad de South Florida. A lo largo de su carrera profesional, ha compaginado la actividad asistencial con la actividad investigadora centrándose en el campo de la Genética Clínica y las Enfermedades Raras. Actualmente, trabaja como Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil Infanta Cristina de Badajoz y como jefe del Grupo Clínico Vinculado 23/ER/2 del CIBERER. Es Catedrático de Pediatría en la Universidad de Extremadura y académico de número de la Academia de Medicina de Extremadura, además de haber desempeñado otros cargos académicos a lo largo de su carrera. Además, es miembro activo de sociedades científicas y de representación científica y profesional, ha sido presidente de la Sociedad Española de Genética Clínica, de la que también ha sido vocal, vocal de la Asociación Española de Pediatría, vocal de la especialidad de Pediatría en el Ministerio de Sanidad, vicepresidente de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura y presidente de la Sociedad Extremeña de Enfermedades Raras.

El **Dr. Jair Antonio Tenorio** es licenciado en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid donde realizó un Máster en Investigaciones Farmacológicas y posteriormente se doctoró en Biociencias Moleculares. Actualmente, trabaja como Investigador Principal en el Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

---

La Paz y es Profesor asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo. Su carrera profesional se ha enfocado en el estudio de Enfermedades Genéticas Raras incluyendo la aplicación de técnicas moleculares, secuenciación masiva y herramientas bioinformáticas para el análisis de variantes, priorización, elaboración de informes y aplicación de técnicas de aprendizaje automático en el campo de la genómica. Entre sus áreas de investigación se encuentran el análisis de datos de ADN de secuenciación de nueva generación, secuenciación del exoma y genoma completos, la caracterización de nuevos trastornos genéticos y el estudio de la Hipertensión Pulmonar donde se especializó con una estancia como

profesor visitante en la Universidad de Standford. Compagina su actividad investigadora con la actividad para la implementación de la medicina genómica en la práctica clínica a través del diagnóstico de genodermatosis, neurogenética y el estudio de fármacos farmacogenéticos para el cáncer de páncreas. Además, es miembro del comité de expertos del proyecto de Compra Pública Innovadora de la Comunidad de Madrid, miembro del comité de expertos en Hipertensión Pulmonar del Consorcio ClinGen, miembro del grupo de trabajo de Hipertensión Pulmonar del Consorcio Internacional de Estudios Genéticos en Hipertensión Pulmonar, forma parte del CIBERER y de la red europea ITHACA.





# RESUMEN EJECUTIVO

---

El estudio y abordaje de las enfermedades parte, en general, de la observación de las características observables, signos y síntomas que presentan los pacientes, lo que se conoce como fenotipo. Sin embargo, con el desarrollo y avance de la Medicina Personalizada de Precisión, y la disponibilidad de grandes cantidades de datos procedentes de diferentes fuentes este enfoque queda obsoleto.

En este contexto, nace el fenotipado de precisión, dirigido a caracterizar de manera profunda los estados de salud y enfermedad con el objetivo de conocer las relaciones que existen entre los distintos factores que afectan a su desarrollo y los rasgos, signos y síntomas que tienen lugar en un individuo. El fenotipado de precisión tiene como objetivo crear una terminología única, codificada y estandarizada a nivel internacional para definir y representar con el mayor detalle posible las características de los estados de salud y enfermedad, de manera estructurada, accesible y entendible, para que pueda ser manejada e interpretada a nivel humano y computacional.

Además, el fenotipado, históricamente, ha estado asociado a un sesgo relacionado con el conocimiento y formación de los clínicos, así como el contexto sanitario de cada país. Por ello, el fenotipado de precisión busca

objetivar el análisis del fenotipo para hacerlo accesible y universal, mediante el uso de terminologías y ontologías, como la *Human Phenotype Ontology*.

Todo ello, se prevé que contribuya, en primera instancia, a realizar diagnósticos más precisos, conocer los factores determinantes de las enfermedades, mejorar las estrategias terapéuticas, conocer los cambios que se producen en el fenotipo de las enfermedades a lo largo del tiempo y los mecanismos subyacentes, todo ello, optimizando el proceso asistencial en general.

Sin embargo, el desarrollo del fenotipado de precisión se encuentra todavía en estadios iniciales, para generar el conocimiento e información necesarios para una adecuada implementación y para estandarizar y universalizar las terminologías y ontologías utilizadas con este fin. Por ello, de cara a la futura implementación del fenotipado de precisión, será necesario afrontar una serie de retos de diferente índole como, por ejemplo, la falta de estándares para la realización de un fenotipado de precisión, la accesibilidad a información médica relevante para el fenotipado, la obsolescencia de las infraestructuras tecnológicas que, a su vez dificulta la integración entre los distintos niveles asistenciales, o la capacitación tecnológica de los profesionales.

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

---





# INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el desarrollo de la genómica y, sobre todo, la conclusión en el año 2003 del Proyecto Genoma Humano<sup>a</sup>, han permitido conocer, caracterizar y comprender la información genética del ser humano. A partir de este conocimiento, se han establecido asociaciones entre los genes y las funciones que realizan, así como entre alteraciones genéticas con signos, síntomas y hallazgos médicos que se presentan en un individuo (lo que se conoce como fenotipo<sup>b</sup>), permitiendo profundizar en el estudio de las enfermedades en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión.<sup>1,2</sup>

El fenotipo es el conjunto de rasgos morfológicos y fisiológicos observables de un individuo que resultan de la combinación de su genoma y el exposoma, y cuyo estudio resulta esencial para comprender el espectro de formas en las que se puede presentar una patología<sup>3</sup>. Además, el **creciente desarrollo de otras ciencias ómicas**, y la **disposición de grandes cantidades de datos** resultan fundamentales al ofrecer **información relevante para caracterizar y comprender de manera precisa las enfermedades y los estados de salud y enfermedad** (para ampliar la información ver el Informe Anticipando sobre [Ciencias Ómicas](#) y sobre los [Datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión](#)). Por ello, **definir, integrar y analizar los datos del fenotipo humano se considera clave** para avanzar en la comprensión de la biología y la genética humana.

## EL FENOTIPADO DE PRECISIÓN

El fenotipado de precisión consiste en la **descripción precisa y exhaustiva de los rasgos observables, signos y síntomas, que caracterizan los estados de salud y/o enfermedad de las personas de manera homogénea y**

**estandarizada**. Esta descripción incluye desde aspectos más generales o “macro”, como las características clínicas y demográficas o hallazgos en diferentes pruebas médicas, hasta aspectos más específicos o “micro”, como los datos ómicos, alteraciones genéticas, interacciones celulares, etc. (ver Figura 1).<sup>3,4</sup>

El fenotipado de precisión busca **emplear una terminología única, codificada y estandarizada a nivel internacional para definir y representar con el mayor detalle posible las características de los estados de salud y enfermedad**. Gracias a este nivel de precisión en la descripción, se podría integrar y analizar la información fenotípica de manera objetiva, por cualquier persona u ordenador, para su aplicación en investigación o en la práctica clínica.<sup>3,5</sup>

De hecho, en el ámbito de la investigación biomédica, la determinación del fenotipo contribuye a generar conocimiento sobre el amplio espectro de manifestaciones que pueden asociarse con una enfermedad determinada o con un estado de salud, o incluso con el efecto de otros factores. Este conocimiento puede contribuir a discernir si un determinado signo o síntoma está asociado a una patología concreta, se presenta de forma aislada o es un efecto de, por ejemplo, los tratamientos farmacológicos. Sin embargo, las descripciones fenotípicas realizadas en el ámbito de la investigación también son imprecisas y dependen en muchas ocasiones de la manera de expresarlo por el personal de investigación implicado.<sup>3</sup>

Por otro lado, en la práctica clínica, el diagnóstico clínico de las enfermedades se ha basado generalmente en la determinación del fenotipo de los pacientes a través de la anamnesis, el examen físico y la realización de pruebas de imagen, de laboratorio o psicológicas, información que queda registrada en la historia clínica.<sup>3</sup> La precisión a la hora de establecer este fenotipo tiene un

<sup>a</sup>Proyecto en el que se mapeó y secuenció el genoma humano completo por primera vez.

<sup>b</sup>Conjunto de rasgos morfológicos y fisiológicos observables de un individuo con un genotipo determinado.

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

Figura 1. Aspectos que definen el Fenotipado de Precisión.



La definición de un fenotipado de precisión comprende la observación y evaluación de parámetros con un elevado nivel de granularidad. Este proceso abarca desde un macrofenotipado, basado en el análisis de características clínicas y demográficas observables mediante la sintomatología, anamnesis y examen físico de los sujetos, así como, características orgánicas y tisulares observables mediante pruebas más específicas; hasta un microfenotipado que conlleva el análisis de características a nivel celular y molecular, para las que es necesario realizar análisis de laboratorio. Adaptado de (4).

impacto importante sobre el diagnóstico, que condiciona la decisión a la hora de establecer la estrategia terapéutica y, por lo tanto, en la salud de los pacientes.<sup>3,6</sup> Sin embargo, en la actualidad, el registro en la historia clínica de esta información es heterogénea y poco estandarizada, ya que generalmente se realiza mediante campos de texto abierto que deben ser completados por los profesionales sanitarios.

Así, el **fenotipado de precisión** se postula como una herramienta útil en la Medicina Personalizada de Precisión ya que permitiría una mayor comprensión de la variabilidad biológica, así como la identificación de correlaciones entre los datos disponibles de los pacientes y los fenotipos observados de las distintas enfermedades.

## CLASIFICACIÓN DEL FENOTIPO: ONTOLOGÍAS Y TAXONOMÍAS

El fenotipado de precisión requiere disponer de un sistema que permita estandarizar las terminologías de manera que, bajo un único término referido a una determinada característica (p. ej. macrocefalia), se engloben

todos aquellos sinónimos o formas de expresar dicha característica recogidas en los diccionarios y vocabularios de terminología médica (p. ej. cabeza grande, aumento del perímetro cefálico o megalencefalia, a veces), de manera que la información médica relevante en el estudio de enfermedades pueda ser utilizada de manera universal.<sup>7,8</sup>

Para ello, han surgido numerosas iniciativas para la codificación que traducen los términos referidos a una determinada característica en un único código, generalmente, alfanumérico.<sup>9</sup> Estos sistemas se suelen organizar bajo una estructura jerárquica que facilita el análisis de la información tanto por parte de los profesionales, como a nivel computacional, permitiendo establecer relaciones entre los términos que facilitan su manejo.

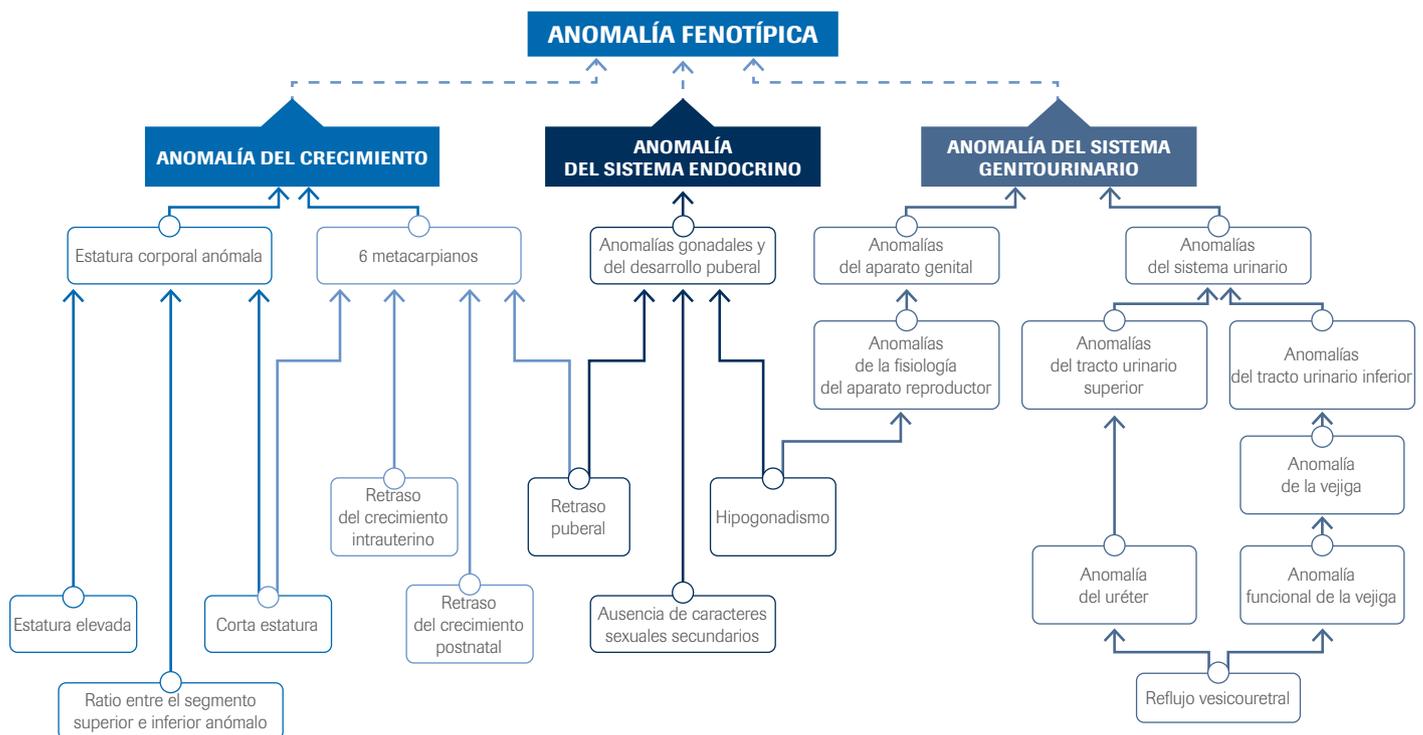
Tradicionalmente, estos sistemas se han organizado en **taxonomías** (ciencia de la clasificación), que consisten en **estructuras que clasifican los distintos elementos dentro de una jerarquía**, es decir, que cada elemento se clasifica dentro de una categoría más amplia, lo que permite organizar grandes cantidades de información de una manera sistemática y comprensible.<sup>10</sup> En un contexto más general, una taxonomía es un esquema de clasificación que organiza conceptos o elementos en categorías



jerárquicas y estructuradas según sus características comunes. En biología, se refiere a la clasificación de los organismos en un sistema ordenado que indica las relaciones naturales. Por ejemplo, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica y codifica las enfermedades y problemas de salud en grandes capítulos principales como, por ejemplo, “Neoplasias”, “Enfermedades Infecciosas y Parasitarias”, o “Enfermedades del Sistema Nervioso” que, a su vez, se subdividen en secciones y subsecciones que clasifican las enfermedades en base a criterios como la etiología, la ubicación anatómica o el tipo de enfermedad. Por ejemplo, en el caso de neoplasias, se subdividen en función de la malignidad “Neoplasias malignas”, “Neoplasias benignas”, “Neoplasias de comportamiento incierto” o “Neoplasias sin clasificar” y dentro de ellos en grupos más específicos aún como, por ejemplo por localización “Neoplasias malignas de labio, cavidad oral y faringe”.<sup>9,11</sup>

Sin embargo, las grandes cantidades de información generadas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión junto con la necesidad de avanzar hacia el fenotipado de precisión ha hecho que estas clasificaciones estén evolucionando a sistemas más complejos que permiten establecer relaciones entre términos con distintos orígenes. En este contexto, nacen las **ontologías**, rama de la filosofía que estudia la naturaleza del ser, la existencia y la realidad. En el contexto de la informática y la ciencia de la información, una ontología es una representación formal de un conjunto de conceptos dentro de un dominio y las relaciones entre esos conceptos. Las **ontologías presentan y definen los términos a utilizar dentro de una compleja estructura que permite establecer relaciones entre elementos de diferentes grupos u orígenes**, lo que facilita el análisis automático (ver Figura 2).<sup>9,12,13</sup> Se utiliza para modelar el conocimiento de un dominio de manera estructurada y facilita la interoperabilidad entre sistemas.

Figura 2. Ejemplo ilustrativo de cómo se organiza la ontología Human Phenotype Ontology (HPO).



Ejemplo ilustrativo de la organización en HPO para la anomalía fenotípica de código HP:0000118. Se representan los términos fenotípicos (nodos) conectados por aristas generando subclases, de modo que un término representa un rasgo, signo o síntoma más específico que su(s) término(s) predecesor(es). Por ejemplo, “ausencia de caracteres sexuales secundarios” es una subclase de “anomalías gonadales y del desarrollo puberal” que a su vez es una subclase de “anomalía del sistema endocrino”. Adaptado de [13].

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

Las taxonomías y las ontologías se asemejan en que tienen el objetivo de organizar el conocimiento de manera estructurada, en que se utilizan para mejorar la comprensión y manejo de información compleja y en que son herramientas esenciales en la gestión y organización del conocimiento en diversos campos. Sin embargo, se diferencian en que la ontología es más compleja y detallada, mientras que la taxonomía es más simple y lineal, la ontología incluye múltiples tipos de relaciones y restricciones, mientras que la taxonomía se enfoca principalmente en relaciones jerárquicas. Además, la ontología se usa en la Web Semántica<sup>c</sup>, IA y gestión del conocimiento, mientras que la taxonomía se usa en bases de datos, sistemas de organización de información y bibliotecas digitales

De este modo, las ontologías permiten, por un lado, consensuar los términos utilizados en la comunidad médica y científica, y sistematizar el análisis de información gracias a las relaciones entre los términos que componen la ontología.<sup>14</sup> Esto permite a su vez realizar inferencias y comparaciones con otras fuentes disponibles y que puedan tener relevancia clínica o para la investigación.

A continuación, se incluye un listado de numerosas iniciativas enfocadas a estandarizar la terminología utilizada para representar la información médica que han surgido a lo largo de los años, tanto de signos, síntomas o hallazgos (ver Tabla 1), como de enfermedades (ver Tabla 2).<sup>9</sup>

Tabla 1. Algunas clasificaciones de signos, síntomas y hallazgos de uso habitual en Ciencias Médicas, por orden alfabético.

Nombre	Agencia	Número de signos, síntomas y hallazgos	Tipo de clasificación
<b>HPO</b> (Human Phenotype Ontology)	Consorcio HPO	Aproximadamente 18.000	Ontológica
<b>MedDRA-symptoms</b> (Medical Dictionary or Regulatory Activities)	ICH (Consejo Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano)	Aproximadamente 80.000	Jerárquica
<b>UMLS_CUI</b> (Unified Medical Language System - Concept Unique Identifier)	NLM (Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos)	Más de 2.000.000 términos	No ontológica



Tabla 2. Algunas clasificaciones de enfermedades de uso habitual en Ciencias Médicas, por orden alfabético. (Parte 1/2)

Nombre	Agencia	Número de enfermedades	Tipo de clasificación
<b>DO</b> (Disease Ontology)	Instituto de Ciencias Genómicas de la Universidad de Maryland	Aproximadamente 12.000	Ontológica
<b>eRAM</b> (Encyclopedia of Rare Disease Annotations for Precision Medicine)	Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Normal del Este de China	15.942 enfermedades raras	No ontológica
<b>GARD</b> (Genetic and Rare Disease)	Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales del NIH (Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos)	Aproximadamente 10.000	Semi-ontológica
<b>ICD 9</b> (International Classification of Diseases version 9)	Organización Mundial de la Salud	Aproximadamente 14.000	Jerárquica y poco ontológica
<b>ICD10</b> (International Classification of Diseases version 10)	Organización Mundial de la Salud	Aproximadamente 70.000	Jerárquica y más ontológica
<b>ICD11</b> (International Classification of Diseases version 11)	Organización Mundial de la Salud	Aproximadamente 55.000	Ontológica
<b>IND</b> (International Nomenclature of Diseases)	AIMedicum (Artificial Intelligence in Medicine)	Aproximadamente 53.000 enfermedades	Semi-Ontológica
<b>MALACARD</b>	Instituto Weizmann de Ciencia	22.960	No ontológica, con subdivisiones
<b>MEdDRA-Disease</b> (Medical Dictionary for Regulatory Activities)	ICH (Consejo Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano)	Aproximadamente 20.000	Ontológica
<b>MEDGEN</b> (Medical Genetics)	NCBI (Centro Nacional para la Información Biotecnológica)	Aproximadamente 13.000 enfermedades	Ontológica

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

Tabla 2. Algunas clasificaciones de enfermedades de uso habitual en Ciencias Médicas, por orden alfabético. (Parte 2/2)

Nombre	Agencia	Número de enfermedades	Tipo de clasificación
<b>MonDO ID</b> (Monarch Disease Ontology identifiers)	Iniciativa Monarch del NIH	52.683	Ontológica
<b>NCI</b> (National Cancer Institute)	NCI-NIH (Instituto Nacional del Cáncer del NIH)	Aproximadamente 15.000 términos	Ontológica
<b>NINDS</b> (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)	NINDS-NIH (Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares del NIH)	No disponible	Jerárquica
<b>OMIM</b> (Online Mendelian Inheritance in Man)	Hospital y Universidad John Hopkins	Aproximadamente 7.400	No ontológica, con subdivisiones y series fenotípicas
<b>Orphanet</b>	INSERM (Instituto Nacional de Investigación en Salud y Medicina de Francia)	6.346	Semi-ontológica
<b>POSSUM-OSSUM</b> (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations)	Servicio de Genética Clínica Victorian, del Instituto de Investigación Infantil Murdoch	Aproximadamente 5.000 síndromes	No ontológica
<b>Skeletal Dysplasias NOS Nomenclature</b>	Consorcio Internacional de Enfermedades del Esqueleto, grupo de expertos	771 enfermedades	No ontológica clasificadas en familias de enfermedades
<b>SNOMED</b> (Systematized Nomenclature of Medicine) <b>Concept Code</b>	SNOMED Internacional	Más de 300.000 términos	Jerárquica y más ontológica
<b>SNOMED-CT</b> (Clinical Terms)	SNOMED Internacional	Más de 300.000 términos	Jerárquica y más ontológica
<b>SNOMED FSN</b> (Fully Specified Name)	SNOMED Internacional	Más de 300.000 términos	Jerárquica y más ontológica



# AVANCES EN EL FENOTIPADO DE PRECISIÓN

El desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión con el creciente conocimiento generado a través de las ciencias ómicas, junto con los avances tecnológicos y computacionales, ha traído consigo numerosos avances en el estudio y la comprensión de los mecanismos subyacentes a los estados de salud y enfermedad.

La disponibilidad de análisis genómicos y multi-ómicos de alto rendimiento, la informática avanzada y el análisis de grandes cantidades de datos a través del *big data* y la Inteligencia Artificial, están contribuyendo a generar cada vez más conocimiento sobre la influencia de distintos factores sobre el fenotipo como, por ejemplo, el genotipo, los determinantes ambientales o los estilos de vida. En este sentido, el fenotipado de precisión se posiciona como **un elemento esencial para establecer estas asociaciones entre factores determinantes de la salud**, como el genotipo, y el fenotipo, y **avanzar en la Medicina Personalizada de Precisión a través de una clasificación más precisa de los signos y síntomas**, y por lo tanto de las enfermedades, con el fin último de mejorar la salud de los pacientes.<sup>7,8</sup>

Sin embargo, la integración de la información fenotípica en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión presenta un reto en sí mismo y requiere de la **adopción de nuevas iniciativas de codificación para avanzar en la implementación universal del fenotipado de precisión**. A continuación, se exponen algunas de estas estrategias que se espera que permitan avanzar hacia la implementación y el uso del fenotipado de precisión tanto en la práctica médica como en la investigación a futuro.

## CODIFICACIÓN DE ENFERMEDADES, SIGNOS, SÍNTOMAS Y HALLAZGOS EN MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN: LA ONTOLOGÍA HPO

Los sistemas de salud a nivel global utilizan, de manera general, vocabularios o terminologías médicas para la recogida de información relevante para la historia clínica como, por ejemplo, la CIE (o ICD, en inglés) o SNO-MED-CT. Estos vocabularios o terminologías son representaciones estandarizadas de los términos a utilizar en el entorno clínico y están orientados al diagnóstico final del paciente y no a los hallazgos clínicos (síntomas y signos). Sin embargo, la mayoría de estos vocabularios no están diseñados para ser integrados con otras fuentes de datos como, por ejemplo, datos genómicos, limitando en gran medida la capacidad para captar la heterogeneidad del fenotipo de las enfermedades.<sup>7</sup>

Además, son múltiples las terminologías desarrolladas y no todos los países, sistemas de salud y centros utilizan las mismas. Esto unido a que la mayoría de estas terminologías no son interoperables entre sí, genera múltiples barreras para el uso de la información recogida en las historias clínicas sobre el fenotipo de las enfermedades con fines de investigación.<sup>7</sup>

Por su parte, las ontologías son sistemas que ofrecen representaciones más detalladas y organizadas de manera que pueden ser procesadas computacionalmente para lograr su integración e interoperabilidad con otras fuentes

de datos, como por ejemplo, bases de datos con grafos<sup>d</sup>, estableciendo relaciones entre los datos.<sup>7</sup>

Aunque son muchas las ontologías desarrolladas en las últimas décadas con este objetivo, la iniciativa *Human Phenotype Ontology (HPO)* es la más extendida para la codificación de los signos, síntomas y hallazgos médicos. HPO nació en el año 2008 con el objetivo inicial de **integrar toda la información fenotípica en torno a las anomalías que presentan las enfermedades monogénicas**.<sup>15</sup> Desde entonces, el proyecto ha evolucionado y aumentado su alcance ya que busca, no sólo integrar toda la **información fenotípica contenida en las bases de datos científicas y clínicas sobre enfermedades monogénicas**, sino también sobre **enfermedades comunes**, a través del mapeo de términos contenidos en otras ontologías y vocabularios médico científicos incluyendo ORDO, MedDRA, UMLS, o SNOMED, entre otros. Además, HPO busca representar dicha información bajo un único código y una estructura que, a través del uso de herramientas bioinformáticas, permite analizar las enfermedades humanas, sus fenotipos y establecer relaciones con otros datos.<sup>5,16</sup>

Recientemente, en el marco de esta iniciativa, se ha lanzado la alianza *HPO Internationalization Effort (HPOIE)* con el objetivo de coordinar esfuerzos para derribar las barreras lingüísticas y armonizar los términos utilizados en los vocabularios y terminologías a nivel internacional, a través de la creación de grupos de trabajo para la traducción. En el caso de España, la traducción de HPO se inició en el año 2013 y está implementada en multitud de instituciones y departamentos de Genética Clínica de hospitales a nivel nacional, posicionándose como la terminología estándar para el intercambio de información en proyectos de investigación nacionales como, por ejemplo, el proyecto IMPACT o en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras.<sup>5,16</sup>

## AVANCES COMPUTACIONALES EN EL FENOTIPADO DE PRECISIÓN

Las grandes cantidades de datos generados en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión han impulsado el diseño y mejora de las herramientas e infraestructuras computacionales para aumentar la capacidad de análisis de información.

El éxito en el desarrollo e implementación del fenotipado de precisión va a depender, inevitablemente, del **desarrollo de herramientas informáticas y computacionales que permitan capturar, almacenar e intercambiar los datos fenotípicos, así como, su integración con otras fuentes de datos**.<sup>7,8</sup>

Así, el fenotipado de precisión requiere adoptar un enfoque computacional y hacer uso de las herramientas disponibles para mejorar el uso de la información fenotípica en el estudio de enfermedades y en la medicina del futuro. En este contexto, se han identificado una serie de avances a nivel computacional que se prevé que tendrán una gran relevancia en el desarrollo del fenotipado de precisión y su aplicación a futuro:

- **Fenotipado computacional.** El fenotipado computacional se refiere a la transformación de las descripciones fenotípicas realizadas en las historias clínicas en códigos o términos clasificados, de manera que puedan ser procesados e interpretados por un ordenador con el objetivo de extraer información de valor para la práctica clínica e investigativa.<sup>7</sup> Por ejemplo, a través del sistema de codificación HPO que establece códigos únicos para definir signos y síntomas que presentan las enfermedades.<sup>5</sup>
- **Almacenamiento de fenotipos.** Para facilitar el almacenamiento y el intercambio de datos fenotípicos, en el marco de la iniciativa HPO, la *Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)* ha creado herramientas como los “Phenopackets”.<sup>17</sup> Estas son representaciones de los datos clínicos relevantes de un individuo que enlazan la información fenotípica con información sobre las enfermedades, información genética e información sobre el propio paciente en un formato que utiliza ontologías estándar para garantizar la interoperabilidad entre distintas fuentes, simplificar la minería de datos y permitir el razonamiento automático. Además, es compatible con distintos lenguajes de programación, lo que lo convierte en una herramienta fácil de adaptar.<sup>18,19</sup>
- **Procesamiento del lenguaje natural,** NLP por sus siglas en inglés (*Natural Language Processing*). La recogida de información fenotípica en las historias clínicas y publicaciones científicas no está codificada en muchos casos, por ello, el uso de herramientas para el procesamiento del lenguaje natural es



fundamental para la extracción de texto médico y para establecer relaciones semánticas con los términos y códigos recogidos en las ontologías.<sup>8</sup>

- **Machine learning para el análisis de fenotipos.** La estructuración de la información fenotípica en ontologías permite la aplicación de algoritmos complejos de Inteligencia Artificial para realizar inferencias y asociaciones combinando datos fenotípicos con datos genómicos y procedentes de otras fuentes con diferentes objetivos y aplicaciones como, por ejemplo, el

diagnóstico diferencial, la personalización del proceso diagnóstico o la asociación del fenotipo con su origen genético.<sup>16</sup>

En definitiva, se espera que el **desarrollo de herramientas computacionales y la mejora de las capacidades de las infraestructuras informáticas para el análisis y el almacenamiento de datos fenotípicos**, contribuyan a **mejorar el desarrollo del fenotipado de precisión** y con ello, extender sus potenciales aplicaciones a la práctica clínica y la investigación.



# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

---





# APLICACIONES DEL FENOTIPADO DE PRECISIÓN

El objetivo principal del fenotipado de precisión es crear una terminología única, codificada y estandarizada a nivel internacional que represente la información médica de manera estructurada, accesible y entendible para que pueda ser manejada e interpretada por cualquier persona u ordenador y en cualquier sistema o contexto sanitario. Esto permitirá entre otras cosas realizar clasificaciones más precisas de las enfermedades en base al fenotipo, comprender los mecanismos subyacentes a los distintos fenotipos de las enfermedades y definir estrategias de Medicina Personalizada de Precisión para su abordaje adaptadas a cada fenotipo.

A continuación, se presentan algunos ejemplos de la potencial aplicación del fenotipado de precisión y del conocimiento derivado como herramienta de soporte en la investigación para el estudio de enfermedades y los mecanismos subyacentes a las mismas, así como las potenciales aplicaciones en la práctica clínica que están en fase de investigación o de implementación. Cabe destacar que, si bien el fenotipado de precisión se ha desarrollado notablemente en el estudio de enfermedades raras y monogénicas, es previsible que el conocimiento generado gracias al fenotipado de precisión permita comprender la heterogeneidad y aplicar dicho conocimiento a la atención de enfermedades comunes en su conjunto.

En definitiva, el fenotipado de precisión utilizando ontologías como la HPO tiene un gran potencial de transformar todos los aspectos de la medicina, desde el diagnóstico y tratamiento hasta la investigación y la salud pública, promoviendo un enfoque más preciso, personalizado y eficiente en el cuidado de la salud.

## APLICACIÓN DEL FENOTIPADO DE PRECISIÓN EN INVESTIGACIÓN

El fenotipado de precisión abre un abanico de oportunidades para mejorar la investigación en el ámbito de la Medicina Personalizada de Precisión y promover la traslación del conocimiento generado a la práctica clínica.

- **Estudio de las implicaciones funcionales de los genes.** A pesar de los avances en genética humana, se desconocen las implicaciones funcionales de muchos genes sobre el fenotipo de las enfermedades. Por ello, la disponibilidad de un fenotipado de precisión y codificado permite realizar fenotipos comparados con otras especies de las que se dispone de una mayor información en este sentido. Lo que se trata es de realizar un mapeo entre los fenotipos que presenta el humano, con el fenotipo de otra especie y analizar si en dicha especie se ha descrito alguna alteración en algún gen que se relacione directamente con dicho fenotipo. Por ejemplo, estableciendo correlaciones entre los fenotipos registrados en HPO y los registrados en la MP (*mammalian phenotype ontology*) a través de herramientas automáticas como *MouseFinder*.<sup>5,20</sup>
- **Optimización de los ensayos clínicos a través de la identificación de nuevas dianas terapéuticas.** Por ejemplo, la HPO puede ayudar a seleccionar pacientes con fenotipos específicos para ensayos clínicos, aumentando la probabilidad de éxito de los estudios. Esto a su vez, permite, a través del análisis

detallado de los fenotipos de los pacientes incluidos en estos estudios, revelar nuevas vías biológicas que pueden ser blanco de terapias innovadoras.

- **Identificación de tendencias y patrones poblacionales.** La monitorización de la salud de la población sirve para conocer la epidemiología de las enfermedades. En este sentido, la recopilación y el análisis de datos fenotípicos a gran escala puede ayudar a aumentar el conocimiento en torno a los factores que afectan a la salud de la población generando nuevas oportunidades para la prevención y la identificación temprana de fenotipos de riesgo que, en última instancia puede contribuir a la implementación de medidas preventivas antes de que las enfermedades se manifiesten plenamente.

## APLICACIÓN DEL FENOTIPADO DE PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES

El diagnóstico es una etapa clave en el abordaje de cualquier enfermedad. El nivel de precisión alcanzado en el diagnóstico determina en gran medida, su abordaje posterior. De manera general, el diagnóstico de enfermedades parte de un fenotipado. En este sentido, el fenotipado de precisión puede contribuir a mejorar el diagnóstico y, en consecuencia, el abordaje de las enfermedades en general.

La principal aplicación del fenotipado de precisión en el diagnóstico de enfermedades es para el **diagnóstico diferencial**. Hasta ahora, el diagnóstico diferencial, entendido como la selección de distintas enfermedades como posible diagnóstico en base a un conjunto de características clínicas que presenta un paciente, ha dependido en gran medida de la experiencia del clínico, la descripción de las anomalías fenotípicas o la disponibilidad de distintas pruebas y resultados necesarios para realizar un diagnóstico adecuado. En este sentido, la disposición de la información fenotípica en ontologías facilita un uso estandarizado de términos y descripciones para realizar un fenotipado de precisión que, en última instancia, permitirá realizar un diagnóstico diferencial más preciso.

En el marco de la iniciativa HPO, se han desarrollado modelos estadísticos como, por ejemplo, *Phenomizer*, que

permiten establecer un ranking de los posibles diagnósticos ordenados de acuerdo con la significancia estadística (valor estadístico de p) en base a métricas basadas en analogías semánticas.<sup>21,22</sup> Este tipo de herramientas sirven como apoyo al diagnóstico al establecer un listado de los posibles diagnósticos ordenados por probabilidad que además puede servir al profesional sanitario para determinar si es necesario realizar pruebas adicionales a cada paciente con el objetivo de extraer más características fenotípicas que pueden descartar un diagnóstico u otro, es decir, para el diagnóstico diferencial de las enfermedades<sup>21</sup>. Asimismo, mediante la comparación de fenotipos detallados, se podrá diferenciar entre enfermedades con presentaciones clínicas similares, mejorando así la precisión diagnóstica.

Otro ejemplo de la aplicación de las ontologías y, en concreto, de HPO en el diagnóstico, es para la detección de enfermedades raras que pueden ser difíciles de diagnosticar con métodos convencionales, gracias a su capacidad para realizar descripciones detalladas de los signos y síntomas de un paciente.

En definitiva, el fenotipado de precisión apoyará los sistemas de ayuda a la decisión clínica, mediante la aplicación de herramientas de diagnóstico asistido por Inteligencia Artificial que podrán proporcionar sugerencias diagnósticas y recomendaciones terapéuticas basadas en datos fenotípicos complejos permitiendo la personalización de la atención médica.

## APLICACIÓN DEL FENOTIPADO DE PRECISIÓN EN EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE ENFERMEDADES

A medida que avanza la Medicina Personalizada de Precisión, los nuevos tratamientos se adaptan cada vez más a las características de los individuos. Por ello, tal y como se comentaba en el apartado anterior, la precisión en el diagnóstico determina en gran medida el abordaje y, por tanto, el tratamiento de las enfermedades.

De este modo, un fenotipado de precisión permite correlacionar características fenotípicas específicas, con determinadas respuestas a los tratamientos lo que, a su vez, puede contribuir a diseñar estrategias terapéuticas más efectivas para cada paciente.



Cabe mencionar en este punto, el hecho de que el fenotipo humano no es estático, sino que evoluciona a lo largo del tiempo en función de los estados de salud y enfermedad del paciente, así como, por la interacción con los tratamientos para las distintas enfermedades. Por ejemplo, en el caso las enfermedades crónicas como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, la prescripción de los tratamientos no está únicamente influenciada por el fenotipo basal de la enfermedad, sino por un complejo conjunto de interacciones que se producen a lo largo de todo el proceso, incluyendo la evolución y progresión, intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos previos.

En este sentido, el estudio de los cambios en el fenotipo a lo largo del tiempo, conocido como fenotipado temporal, en entornos clínicos reales (*Real World Evidence*) puede tener relevancia a la hora de estudiar la evolución de las enfermedades, realizar ajustes más precisos a tiempo real, en base a la evolución de los síntomas, monitorizar la actividad médica en el abordaje de las mismas y evaluar posibles mejoras en las guías de práctica clínica.<sup>23,24</sup>

## **APLICACIÓN DEL FENOTIPADO DE PRECISIÓN EN LA FORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS**

Tal y como se ha mencionado en apartados anteriores de este documento, el fenotipado, hasta ahora, se ha basado en descripciones subjetivas, dependiendo, en gran medida de la formación y experiencia de los profesionales sanitarios.

En este sentido, el fenotipado de precisión, a través de ontologías como HPO que proporcionan un lenguaje estandarizado y universal, puede contribuir a reducir las diferencias en el fenotipado, objetivando la información que se recoge. Para ello, la expansión del uso del fenotipado de precisión más allá de la práctica clínica e investigativa, implementándolo desde la formación y la enseñanza de los profesionales, es una estrategia que permitirá, en un futuro, mejorar el conocimiento y comprensión de los clínicos en torno a la diversidad fenotípica de enfermedades desde los inicios de su etapa formativa.

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

---





# RETOS

---

Parte del éxito de la aplicación de la genómica en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión reside en la capacidad para identificar y comprender las consecuencias de las alteraciones genómicas sobre el fenotipo humano. Además, la genómica converge con una oleada de nuevos datos generados por otras ciencias ómicas como, por ejemplo, la transcriptómica, la metabolómica, o la proteómica, entre otros, que también es necesario abordar y comprender. Por ello, la interpretación de los datos y su relación con el fenotipo de los estados de salud y enfermedad, con el objetivo comprender las bases y mecanismos moleculares subyacentes a las enfermedades, es esencial para el desarrollo de la medicina del futuro.<sup>12</sup>

En este contexto, el desarrollo de un fenotipado de precisión, que permita disponer de una descripción detallada del fenotipo humano en los distintos estados de salud y enfermedad, estructurada y codificada de manera que pueda ser integrada con otras fuentes de información y manejada tanto a nivel humano como a nivel computacional, es un elemento clave.<sup>12</sup> Sin embargo, el fenotipado de precisión es un campo que se encuentra todavía en fases de desarrollo y se enfrenta a una serie de retos de distinto origen de cara a optimizar la información que se puede obtener de su estudio y su implementación en la práctica clínica real.

## RETOS TÉCNICOS

---

El fenotipado de precisión y el conocimiento derivado de éste en combinación con los datos generados en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión se espera que contribuya considerablemente al estudio y conocimiento de las enfermedades con el objetivo de mejorar su abordaje desde el diagnóstico. Sin embargo, la complejidad de la información fenotípica y la necesidad de integra-

ción con las ciencias ómicas y otros avances tecnológicos están asociados a una serie de retos de carácter técnico que afectan a su avance.

- **Falta de estándares para la realización de un fenotipado de precisión.** No existe actualmente una guía estandarizada para realizar un fenotipado de precisión óptimo, tanto en cuanto al número de códigos a incorporar, como el detalle y la precisión de los mismos.
- **Falta de integración entre las ontologías y los vocabularios y terminologías médicas.** Es necesario realizar una correcta integración de los términos contenidos en los vocabularios médicos con los códigos de las ontologías utilizadas para favorecer la interoperabilidad entre sistemas. Sin embargo, el mapeo de los vocabularios médicos es una labor que requiere mucho tiempo y realizarla de manera manual es propenso a errores. En este sentido, están surgiendo iniciativas para realizar este mapeo automático, si bien, la elevada complejidad semántica de la información médica hace que, en muchos casos, no se capture bien el detalle de las descripciones y su traducción a códigos ontológicos.<sup>7</sup>
- **Falta de integración de los sistemas de información de los distintos sistemas de salud, niveles asistenciales y centros.** En el caso concreto de España, cada Comunidad Autónoma emplea diferentes sistemas de información, incluyendo los sistemas para el registro de las Historias Clínicas, que además pueden no ser accesibles entre distintos niveles asistenciales. Esto supone que en la mayoría de los casos la información que se registra en la Historia Clínica no es interoperable y/o compartida entre comunidades, lo que limita la integración de la información de cara a la práctica clínica y, en particular, la instauración de un sistema para el fenotipado de precisión.

- **Obsolescencia de las infraestructuras tecnológicas de los hospitales y sistemas de salud.** En general, las infraestructuras tecnológicas y ordenadores que se utilizan en el ámbito sanitario están desactualizados. Sin embargo, el advenimiento de nuevas herramientas computacionales y las grandes cantidades de datos que se manejan requieren de una actualización y una mayor capacidad computacional.

## RETOS DE IMPLEMENTACIÓN

Además de los retos técnicos, existen otros desafíos y barreras que dificultan la implementación del fenotipado de precisión en la práctica clínica e investigativa, así como la implementación de otros avances tecnológicos necesarios para optimizar la aplicación del fenotipado de precisión.

- **Escasez de información fenotípica registrada y codificada.** En muchos casos, se codifica el diagnóstico, pero la información sobre los signos y síntomas, es decir, la información fenotípica relevante al diagnóstico, se registran en texto libre e incluso, en algunos casos de manera voluntaria. Lo que limita el acceso a este tipo de información y dificulta el estudio de las enfermedades.<sup>8</sup>
- **Necesidad de recursos para traducir la información fenotípica a códigos.** La actividad asistencial requiere de completar la historia clínica en consulta, si bien, el tiempo en consultas es limitado y no permite traducir a los códigos in situ, sino que debería hacerse a posteriori. Sin embargo, la elevada carga asistencial y la falta de recursos dedicados a esta traducción limita en gran medida las capacidades del sistema para disponer finalmente de información codificada sobre el fenotipo.
- **Falta de consenso en el sistema de codificación a utilizar.** Actualmente existen numerosos sistemas de codificación utilizados a nivel mundial. Este hecho hace que en muchos casos los sistemas no sean interoperables, dificultando su manejo. Por ejemplo, en el campo de la genética está muy establecido el sistema HPO y es el único reconocido por los softwares de análisis genético. En el campo de la farmacología y la terapéutica, los signos y síntomas de los efectos adversos a los medicamentos se recogen en terminología MedDRA. Además, en la práctica clínica se codifica mayoritariamente enfermedades de los pacientes y no signos y síntomas en base al código CIE-10, o con SNOMED u otros.
- **Falta de accesibilidad a la información médica relevante codificada.** Tal y como se ha comentado a lo largo del documento, existen numerosas iniciativas que codifican la información médica de enfermedades, signos, síntomas y hallazgos. Sin embargo, no todos estos sistemas son fácilmente accesibles. Por ejemplo, MedDRA está sujeto a una suscripción. Este aspecto es importante de cara a facilitar la integración entre los distintos sistemas.
- **Falta de conocimiento y formación de los profesionales en torno al fenotipado de precisión.** Existe una falta de conocimiento sobre la necesidad de hacer descripciones detalladas del fenotipo para poder estudiar el origen de las enfermedades con detalle. Actualmente, la práctica asistencial se basa en la elaboración de hipótesis diagnósticas en base a una serie de síntomas y signos que presenta el paciente y se establece un tratamiento. Sin embargo, es necesario disponer de un fenotipado adecuado para poder conocer la base de las enfermedades del paciente y realizar abordajes más precisos, sobre todo, en un contexto en el que la información disponible sobre los pacientes es cada vez mayor y más específica.
- **Falta de capacitación tecnológica de los profesionales sanitarios.** Los avances científicos están acompañados de avances tecnológicos y computacionales para su implementación y optimización. Sin embargo, los profesionales sanitarios generalmente, no tienen una buena formación en informática médica lo que dificulta el uso y manejo herramientas informáticas en su práctica habitual. Por ello, es necesario impulsar un cambio de mentalidad con un mayor interés por la informática para poder implementar los avances científicos de la manera más eficiente.
- **Falta de interoperabilidad entre las terminologías y las codificaciones** de los síntomas, signos y hallazgos médicos de las enfermedades (códigos HPO) y los síntomas, signos y hallazgos médicos de los efectos adversos a los medicamentos (por ejemplo, en códigos MedDRA). Esto puede suponer una dificultad a la hora de implementar el fenotipado de precisión en la práctica clínica habitual.



# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

---

El fenotipado de precisión permite una descripción detallada y estandarizada de los rasgos observables, signos y síntomas de los estados de salud y enfermedad. Esta precisión es esencial tanto en la investigación biomédica como en la práctica clínica para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La integración de datos fenotípicos con datos genómicos y otros datos ómicos es clave para avanzar en la Medicina Personalizada de Precisión, permitiendo una mejor comprensión de las bases moleculares y los mecanismos de las enfermedades. En este sentido, HPO destaca como una herramienta fundamental para la codificación y estandarización de la información fenotípica. Esta ontología facilita la interoperabilidad y la integración de datos entre diferentes sistemas y bases de datos, lo que es crucial para el avance del fenotipado de la medicina de precisión.

Sin embargo, existen desafíos significativos de diferente naturaleza que será necesario abordar para fomentar la implementación y el uso efectivo del fenotipado de precisión y la ontología HPO en la práctica clínica e investigativa, contribuyendo así a la evolución de la Medicina Personalizada de Precisión.

## RECOMENDACIONES

---

- **Promover el desarrollo y la adopción de estándares internacionales** para la codificación del fenotipo, utilizando ontologías como HPO, para garantizar la interoperabilidad y la precisión en la descripción de los datos fenotípicos.
- **Fomentar la colaboración internacional para la armonización de terminologías y la creación de grupos de trabajo** dedicados a la traducción y adaptación de estas ontologías a diferentes contextos lingüísticos y culturales.
- **Implementar programas de formación y educación continua** para los profesionales de la salud sobre la importancia del fenotipado de precisión y el uso de herramientas computacionales y ontológicas en la práctica clínica.
- **Incluir módulos específicos sobre fenotipado de precisión y bioinformática** en los currículos de formación médica y en los programas de desarrollo profesional.
- **Modernizar las infraestructuras tecnológicas de los sistemas de salud** para soportar el almacenamiento, procesamiento y análisis de grandes volúmenes de datos fenotípicos y genómicos.
- **Desarrollar e implementar sistemas de información de salud** interoperables que permitan la integración y el intercambio de datos a nivel nacional e internacional.
- **Apoyar la investigación en el campo del fenotipado de precisión** para desarrollar nuevas herramientas y métodos que faciliten la codificación, el almacenamiento y el análisis de datos fenotípicos.
- **Incentivar la colaboración** entre instituciones de investigación, hospitales y empresas tecnológicas para desarrollar soluciones innovadoras que aborden los retos técnicos y de implementación identificados.

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

---



## BIBLIOGRAFÍA

1. Proyecto Genoma Humano. National Human Genome Research Institute. Published May 7, 2024. Accessed May 8, 2024. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Proyecto-Genoma-Humano>
2. Delude CM. Deep Phenotyping. The details of disease. *Nature*. 2015;527:14-15. doi:<https://doi.org/10.1038/527S14a>
3. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat*. 2012;33(5):777-780. doi:10.1002/humu.22080
4. Wright JT, Herzberg MC. Science for the Next Century: Deep Phenotyping. *J Dent Res*. 2021;100(8):785-789. doi:10.1177/00220345211001850
5. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, et al. The human phenotype ontology in 2017. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D865-D876. doi:10.1093/nar/gkw1039
6. Delude CM. Deep Phenotyping. The details of disease. *Nature*. 2015;527:14-15. doi:<https://doi.org/10.1038/527S14a>
7. Callahan TJ, Stefanski AL, Wyrwa JM, et al. Ontologizing health systems data at scale: making translational discovery a reality. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1). doi:10.1038/s41746-023-00830-x
8. Weng C, Shah NH, Hripcsak G. Deep phenotyping: Embracing complexity and temporality—Towards scalability, portability, and interoperability. *J Biomed Inform*. 2020;105. doi:10.1016/j.jbi.2020.103433
9. Gkoutos G V., Schofield PN, Hoehndorf R. The anatomy of phenotype ontologies: principles, properties and applications. *Brief Bioinform*. 2018;19(5):1008-1021. doi:10.1093/bib/bbx035
10. Arp R, Smith B, Spear AD. *Building Ontologies with Basic Formal Ontology*; 2015.
11. Clasificación Internacional de Enfermedades - 10a Revisión, Modificación Clínica; 2018. Accessed May 8, 2024. [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES\\_2018\\_diag\\_pdf\\_20180202.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_2018_diag_pdf_20180202.pdf)
12. Köhler S, Doelken SC, Mungall CJ, et al. The Human Phenotype Ontology project: Linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(D1). doi:10.1093/nar/gkt1026
13. Xue H, Peng J, Shang X. Predicting disease-related phenotypes using an integrated phenotype similarity measurement based on HPO. *BMC Syst Biol*. 2019;13. doi:10.1186/s12918-019-0697-8
14. Roussey C, Pinet F, Kang MA, Corcho O. An introduction to ontologies and ontology engineering. In: *Advanced Information and Knowledge Processing*. Vol 1. Springer London; 2011:9-38. doi:10.1007/978-0-85729-724-2\_2
15. Robinson PN, Köhler S, Bauer S, Seelow D, Horn D, Mundlos S. The Human Phenotype Ontology: A Tool for Annotating and Analyzing Human Hereditary Disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;83(5):610-615. doi:10.1016/j.ajhg.2008.09.017
16. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D1333-D1346. doi:10.1093/nar/gkad1005
17. Danis D, Jacobsen JOB, Wagner AH, et al. Phenopacket-tools: Building and validating GA4GH Phenopackets. *PLoS One*. 2023;18(5 MAY). doi:10.1371/journal.pone.0285433
18. Steinhaus R, Proft S, Seelow E, Schalaus T, Robinson PN, Seelow D. Deep phenotyping: symptom annotation made simple with SAMS. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(W1):W677-W681. doi:10.1093/nar/gkac329
19. Phenopackets. Published 2016. Accessed May 14, 2024. <http://phenopackets.org/>
20. Chen CK, Mungall CJ, Gkoutos G V., et al. Mousefinder: Candidate disease genes from mouse phenotype data. *Hum Mutat*. 2012;33(5):858-866. doi:10.1002/humu.22051
21. Köhler S, Schulz MH, Krawitz P, et al. Clinical Diagnostics in Human Genetics with Semantic Similarity Searches in Ontologies. *Am J Hum Genet*. 2009;85(4):457-464. doi:10.1016/j.ajhg.2009.09.003
22. Phenomizer tool. Published 2009. Accessed May 14, 2024. <https://compbio.charite.de/phenomizer/>
23. Meng W, Ou W, Chandwani S, Chen X, Black W, Cai Z. Temporal phenotyping by mining healthcare data to derive lines of therapy for cancer. *J Biomed Inform*. 2019;100. doi:10.1016/j.jbi.2019.103335
24. Zhao J, Zhang Y, Schlueter DJ, et al. Detecting time-evolving phenotypic topics via tensor factorization on electronic health records: Cardiovascular disease case study. *J Biomed Inform*. 2019;98. doi:10.1016/j.jbi.2019.103270

# FENOTIPADO DE PRECISIÓN

---





Informe Anticipando **Microbioma**



Informe Anticipando **Medicina Preventiva Personalizada**



Informe Anticipando **Biología de sistemas**

2018



Informe Anticipando **Bioimpresión**



Informe Anticipando **Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando **Ciencias ómicas**

2019



Informe Anticipando **Terapias Avanzadas: Terapia celular y Terapia Génica**



Informe Anticipando **Inteligencia Artificial: retos éticos y legales**



Informe Anticipando **Exposoma**

2020



Informe Anticipando **Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento**



Informe Anticipando **Nanomedicina**



Informe Anticipando **Epigenómica**

2021



Informe Anticipando **Nucleoma 4D**



Informe Anticipando **Radiómica**



Informe Anticipando **Predicción de riesgo de enfermedad en poblaciones en la era de la Medicina Personalizada de Precisión**

2022



Informe Anticipando  
**Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en Medicina Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando  
**Vacunas de Precisión**



Informe Anticipando  
**Investigación Farmacológica en la era de la Medicina Personalizada de Precisión**

2023



Informe Anticipando  
**Fenotipado de Precisión**

2024





