

# REVISIÓN ÉTICA DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOGENÓMICA

Miguel Moreno Muñoz

*Investigador vinculado a Proyecto de Excelencia P06-SEJ-01558  
mm3@ugr.es*

**ABSTRACT:** Combined research developments in pharmacogenomics, pharmacogenetics and related areas make plausible a new approach to health care, characterized by the possibility to combine molecular diagnoses, genetic profiles and clinical information, in order to improve effectiveness and safety of pharmacological treatments. "Personalized medicine" is a new paradigm where prescriptions and individualized monitoring according to genotype may lead to toxicity and severe adverse reactions reduction, associated with "one size" conventional treatments. Since the variability in genetic polymorphisms of individuals and populations has been associated with pharmacokinetic and pharmacodynamic differences, ethnic considerations and genotyping will be increasingly frequent in clinical trials. Nevertheless, the classification of research subjects according to their genotype is a complex, debated issue. It can compromise the validation of treatments associated with genetic tests and make difficult the appraisal of analytical validity and clinical utility in research protocols submitted to the institutional review boards (IRB).

**KEY WORDS:** Pharmacogenetics, personalized medicine, research ethics.

## 1. DEL PROYECTO GENOMA HUMANO A LA MEDICINA PERSONALIZADA

La información derivada del Proyecto Genoma Humano, sumada al trabajo desarrollado en los últimos cinco años en otras áreas de la biotecnología, la bioinformática y la genómica, ha posibilitado avances sin precedentes en la comprensión del papel de los polimorfismos genéticos en la variabilidad de la respuesta individual a las moléculas terapéuticas más utilizadas en terapia cardiovascular, oncológica, psiquiátrica, antiinfectiva y analgésica<sup>1</sup>. En convergencia con otros desarrollos tecnológicos recientes en farmacogenómica, ha permitido a la industria farmacéutica comenzar a usar este conocimiento en el desarrollo de fármacos más específicos y seguros<sup>2</sup>. Adquiere así plausibilidad al concepto de "medicina personalizada",

# ETHICAL TEST OF RESEARCH PROTOCOLS IN PHARMACOGENOMICS

**RESUMEN:** Desarrollos combinados en farmacogenética, farmacogenómica y áreas afines hacen plausible un nuevo enfoque de la asistencia sanitaria, caracterizado por la posibilidad de combinar diagnósticos moleculares, perfiles genéticos y datos clínicos para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Se habla de "medicina individualizada" porque las prescripciones y seguimientos individualizados en función del genotipo pueden contribuir a reducir los riesgos de toxicidad y reacciones adversas severas asociados a las "medicaciones de talla única" convencionales. El manejo de consideraciones étnicas y el recurso al genotipado en los ensayos clínicos será cada vez más frecuente porque la variabilidad en los polimorfismos genéticos de individuos y poblaciones se traduce en diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sin embargo, la estratificación o clasificación de sujetos de investigación en función de su genotipo es una cuestión debatida y compleja, que puede comprometer la validación de los tratamientos asociados a pruebas genéticas y dificultar la apreciación de validez analítica y utilidad clínica en los protocolos que llegan a los comités de ética de la investigación clínica (CEIC).

**PALABRAS CLAVE:** Farmacogenética, medicina individualizada, ética de la investigación.

entendida como *el tratamiento correcto, para la persona adecuada, en el momento oportuno*<sup>3</sup>. Este enfoque de la asistencia sanitaria se caracteriza por la posibilidad de combinar diagnósticos moleculares, perfiles genéticos y datos clínicos para conseguir mejoras significativas en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Prescripciones y seguimiento individualizado en función del genotipo pueden contribuir a reducir de manera importante los riesgos de toxicidad y reacciones adversas severas asociados a las "medicaciones de talla única" convencionales<sup>4</sup>.

Frente a la *farmacogenética* clásica, basada en la observación de fenotipos y orientada a investigar las variaciones en los genes que se consideran candidatos relevantes para el metabolismo de fármacos, la *farmacogenómica*,

surge como disciplina relativamente nueva, resultado de la combinación de tecnologías en genómica molecular y bioinformática, especializada en estudiar los polimorfismos (variaciones en la secuencia de ADN entre individuos) relacionados con las diversas respuestas a moléculas terapéuticas o reacciones adversas severas a fármacos. Se tienen evidencias de que la variabilidad en los polimorfismos genéticos de individuos y poblaciones puede ir asociada a diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, por lo que el manejo de consideraciones étnicas y el recurso a la caracterización genómica (genotipado) en los ensayos clínicos será cada vez más frecuente, si no rutinario. Las mejoras en el diseño racional de medicamentos suelen traducirse en ahorro de costes y tiempo durante las fases de desarrollo y ensayos clínicos, pero también en mayores garantías de seguridad y eficacia.

En el nivel actual de conocimientos, sin embargo, la estratificación o clasificación de sujetos de investigación en función de su genotipo podría llevar a una representación injusta o poco equitativa en los ensayos clínicos, metodológicamente sesgada y eventualmente lesiva de los beneficios que algunos participantes podrían obtener. En sentido amplio, la aplicación de estos criterios de selección podría comprometer la validación de los tratamientos asociados a pruebas genéticas y dificultar la apreciación de validez analítica y utilidad clínica a los miembros de los comités de ética de la investigación<sup>5</sup>. Si la selección de candidatos para participar en ensayos clínicos constituye un motivo de preocupación creciente para los comités de ética, lo será mucho más en los protocolos de investigación farmacogenómica que proponen el genotipado como criterio prioritario de elegibilidad. Se proyectan así sobre un nuevo escenario los problemas éticos clásicos de justicia, proporcionalidad, confidencialidad, intimidad, autonomía personal y riesgo de discriminación social que habían sido intensamente debatidos desde mediados de los años ochenta y al inicio del Proyecto Genoma Humano. Otras consideraciones relevantes para la evaluación ética surgen de las dificultades para aplicar criterios claros de coste-efectividad a los tratamientos derivados de la investigación farmacogenómica y su posible efecto parcelador en el mercado farmacéutico.

Mi aportación tiene como objetivo delimitar criterios útiles para situarse en el debate científico, ético y social sobre el potencial clínico de la farmacogenómica y la medicina personalizada, destacando el nexo entre esta línea de in-

vestigación y los valores sociales predominantes. Pretendo, además, desarrollar sus implicaciones para la evaluación de protocolos en los comités de ética de la investigación.

## 2. ¿UN ENFOQUE REVOLUCIONARIO DE LA ASISTENCIA SANITARIA?

Numerosos autores reconocen el potencial de la farmacogenómica como herramienta de investigación para facilitar el descubrimiento de moléculas terapéuticas eficaces en el tratamiento de individuos con perfiles genéticos determinados y acelerar el desarrollo de una nueva generación de medicamentos, más seguros y efectivos por su mayor especificidad sobre segmentos bien definidos de una población. Frente a los tratamientos convencionales, centrados en medicamentos *de talla única o iguales para todos*, con márgenes amplios de baja o nula efectividad y reacciones adversas graves en porcentajes significativos<sup>6</sup>, se espera que la farmacogenómica contribuya al desarrollo de nuevos fármacos más efectivos y selectivos. Previsiblemente, la información genómica puede acortar el tiempo necesario para identificar dianas terapéuticas, reduciendo así el período de tratamiento y acelerando los ensayos clínicos, realizados sobre una población de metabolizadores adecuados. En última instancia, la farmacogenómica puede contribuir a reducir significativamente los costes de la atención sanitaria, a evitar los tratamientos fútiles y a mejorar los resultados clínicos<sup>7</sup>.

A efectos clínicos, lo presuntamente revolucionario de la estrategia farmacogenética estaría en pasar del *enfoque genérico clásico* (que parte del *diagnóstico*, continúa con el *tratamiento de los síntomas* y puede incluir *ajustes sucesivos de la medicación*, con ensayos y errores costosos) a promover un *enfoque personalizado* (iniciado con medidas preventivas tras un *diagnóstico genético de predisposiciones y detección temprana de la relación entre marcadores moleculares y síntomas de la enfermedad*, al que le sigue la *prescripción directa del fármaco adecuado* y un *tratamiento rápido y efectivo*). El segundo enfoque tendría como balance global una atención sanitaria de más calidad y menos costosa.

Desde el punto de vista de la investigación, los datos genéticos pueden acelerar el hallazgo de dianas terapéuticas y reducir la fase de ensayos clínicos porque son útiles para

seleccionar pacientes en función de su posible respuesta. El conocimiento de las variantes genéticas puede ayudar a descartar desde el comienzo a los bajos metabolizadores. La prescripción de fármacos combinada con diagnósticos moleculares se perfila como el instrumento fundamental para prescribir los tratamientos a la población más adecuada y minimizar posibles reacciones adversas severas.

En oncología, el diagnóstico genético podría exigirse como prueba rutinaria para tratar con más eficacia los tumores detectados en estadios iniciales (mama, próstata, ovario, colorrectal, etc.), reducir en lo posible las dosis de quimioterapia y mejorar el porcentaje de supervivencia. El diagnóstico molecular podría mejorar también el seguimiento y la prevención de enfermedades como la aterosclerosis, y ayudar a prevenir o reducir los casos de enfermedades presintomáticas que pueden provocar muerte repentina. En investigación, podría facilitar el desarrollo de fármacos paralizados durante los ensayos clínicos en fase II o III, combinándolos con diagnóstico molecular de predisposición a posibles efectos adversos.

### 3. DIFICULTADES PARA LA VALIDACIÓN ANALÍTICA Y CLÍNICA DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

El reconocimiento de potencial significativo a la investigación farmacogenómica no implica dejar en segundo plano las incertidumbres que otros autores consideran inherentes a la medicina personalizada de raíz farmacogenómica<sup>8</sup>. En primer lugar, porque suele presentarse en contraste con una *praxis médica tradicional muy acostumbrada también a personalizar los tratamientos* mediante el ajuste de dosis y combinaciones de fármacos en función de diversos parámetros (reacciones y efectos observados en los pacientes, estilos de vida, dieta y otros elementos apreciados durante un seguimiento prolongado), con resultados clínicos satisfactorios en términos generales. En segundo lugar, porque *la confianza en el sistema vigente de ensayos clínicos dependía de las garantías asociadas a la amplitud y representatividad de la muestra* de participantes escogidos para las fases de ensayos clínicos, más susceptible de confirmación y replicación de resultados que el manejo de perfiles genéticos limitados a poblacionales muy específicas. Y, en tercer lugar, por la *publicidad y contrastabilidad que debía caracterizar a los estudios de validación*, para

demostrar tanto la *validez analítica* (cómo la prueba mide la propiedad o característica para la que se diseña, en términos de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de la medición) como la *validez clínica* (precisión con que una prueba predice la presencia o ausencia de cierta enfermedad o predisposición, basada tradicionalmente en la solidez del estudio epidemiológico y expresada en términos de sensibilidad, especificidad o valor predictivo –positivo o negativo– del test para un resultado clínico concreto).

*Determinar la validez analítica requiere garantías complementarias* sobre el tipo y calidad de la muestra, los reactivos y equipamiento utilizados, el protocolo de análisis y la pericia del personal que lo realiza. La escasez de datos publicados en relación con los ensayos en que se basan los instrumentos comercialmente disponibles de diagnóstico mediante perfiles genéticos, unida a la dificultad para establecer estándares consensuados en este terreno, comprometen notablemente su validez analítica. Muchas pruebas genéticas no resultan clínicamente válidas debido a sesgos en los estudios de poblaciones, a la baja penetrancia del genotipo (o expresividad variable) y a una todavía deficiente comprensión de los modificadores fenotípicos u otros factores clínicos implicados<sup>9</sup>.

Si tomamos en consideración los muchos factores genéticos y no genéticos que, en conjunto, determinan la manifestación clínica de una enfermedad, las variantes genéticas asociadas con las enfermedades más comunes tendrán probablemente un valor predictivo escaso. Los equipos interdisciplinarios responsables de evaluar protocolos de investigación farmacogenómica tendrían que extremar sus cautelas para determinar la fiabilidad (validez analítica) de pruebas basadas en estudios de asociación entre genes y enfermedades que no incluyan datos clínicos consistentes y estimaciones de factores de riesgo adicionales<sup>10</sup>. Las exigencias de rigor y cautela en los protocolos que impliquen el recurso a pruebas genéticas se justifican doblemente, puesto que algunos laboratorios que comercializan métodos de caracterización genómica han decidido no hacer públicas las variantes genéticas que incluyen en sus perfiles, lo que impide evaluar la validez clínica de sus tests<sup>11</sup>. Se precisan, pues, informes estandarizados que detallen tanto lo que se conoce como la incertidumbre relacionada con la validez analítica y clínica, en orden a determinar la utilidad clínica y prever las implicaciones éticas, sociales o legales de las nuevas pruebas genéticas. Mientras tanto, el

personal sanitario que pudiera involucrarse en su manejo y los pacientes o usuarios que pudieran beneficiarse de ellos deberían extremar sus precauciones en relación con la fiabilidad científica de cada prueba genética<sup>12</sup>.

#### 4. VALIDEZ Y UTILIDAD CLÍNICA

La utilidad clínica de una prueba genética se refiere a la probabilidad de que su empleo contribuya a mejorar el estado de salud de un paciente. Dependerá de la disponibilidad, seguridad y efectividad de las medidas preventivas o terapéuticas que puedan ofertarse a los individuos con resultados positivos. Cuando una mutación predice un incremento de riesgo que podría reducirse significativamente mediante cambios en el estilo de vida, la utilidad clínica del test dependerá fundamentalmente de la voluntad de tales personas para modificar su estilo de vida, siguiendo indicaciones médicas coherentes con la caracterización genética. Los individuos con resultados negativos tendrían, previsiblemente, menor motivación para elegir estilos de vida más saludables, aunque todos pudieran beneficiarse en diversos grados de cambios saludables en su dieta, un menor consumo de alcohol o tabaco y más ejercicio físico. Sin embargo, parece ser que la información genética sobre riesgos y predisposiciones contribuye más bien poco, si es que lo hace, a modificar hábitos y estilos de vida. Mucho menos, en todo caso, que la persuasión a partir de evidencias concretas sobre las consecuencias negativas de ciertas conductas en la salud<sup>13</sup>.

Incluso en las unidades de asesoramiento genético que cuentan con personal especializado para garantizar la calidad en los procesos de información y comunicación del riesgo genético y de su posible efecto en la salud, la utilidad clínica de las pruebas genéticas queda muy limitada a aquellos casos en los que, por otros indicadores familiares, se sospecha que algunos individuos tienen una alta predisposición a enfermedades para las que existen medidas preventivas y de monitorización eficaces. En consecuencia, es bastante reducido el número de pruebas genéticas cuya validez analítica y clínica, así como su utilidad clínica, ha quedado demostrada (en la predisposición al cáncer de mama, ovario o colorrectal, p. ej.). Las actuales lagunas de conocimiento sobre el efecto combinado en la salud de las interacciones entre genes, procesos epi-

genéticos y entorno invitan de momento a la cautela y a seguir enfoques de caso-por-caso en las evaluaciones de protocolos que requieran la obtención de perfiles genéticos, incluso cuando se tengan elementos para establecer una asociación consistente entre genotipo y enfermedad pero se desconozca cómo rentabilizarla clínicamente<sup>14</sup>. Su inclusión en los servicios médicos dependerá de evidencias complementarias aportadas por estudios observacionales y ensayos clínicos, y su prescripción debería obedecer a criterios precisos (historia familiar, sintomatología, etc.) que ayuden a ponderar razonablemente su coste, validez, utilidad clínica y repercusiones sociales<sup>15</sup>.

#### 5. ASPECTOS ÉTICOS DE LA FARMACOGENÓMICA Y LA MEDICINA PERSONALIZADA

Como es relativamente frecuente ante los nuevos desarrollos tecnológicos y sus aplicaciones, algunos autores reclaman *una nueva ética* para la medicina personalizada y la investigación farmacogenómica. Sostienen que las limitaciones inherentes a los enfoques de la ética biomédica tradicional se acrecientan cuando se proyectan en el nuevo marco de posibilidades abierto por la investigación genómica. Sustentada sobre el paradigma de la protección y sus principios básicos –autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia– la bioética tradicional parece poco apta para un contexto donde las cuestiones éticas acuciantes surgen de la tensión entre los intereses individuales y colectivos, sobre todo en la obtención de datos referidos a poblaciones y su empleo en la investigación. Los datos del fenotipo, combinados con el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación, harán probablemente rutinaria la disponibilidad de información sobre perfiles genéticos personales y su relación con determinados parámetros de salud. Para su incorporación a la *biología de sistemas* como marco general de interpretación, requerirán *flexibilidad en el proceso y aproximaciones creativas*<sup>16</sup>.

Al parecer, el paso de la genética mendeliana a los mapas de secuencias para estudiar en el nivel del genoma la variación genética natural en humanos supone mucho más que cruzar un umbral científico: tendría también la virtualidad de producir, en la reflexión ética, *un cambio de énfasis orientado hacia los principios éticos de reciprocidad, solidaridad, ciudadanía y universalidad*<sup>17</sup>. Seguramente

nunca se enfatiza bastante la importancia de la solidaridad, la reciprocidad y la ciudadanía universal, aunque sea por el impacto que tienen en la salud pública mundial las muchas iniciativas –u omisiones– políticas, tecnológicas y económicas que apuntan en dirección opuesta. Sin embargo, aplicados en un contexto donde la obtención y manejo de perfiles genéticos personales tiende a convertirse en procedimiento rutinario, podrían distorsionar inaceptablemente las ponderaciones entre intereses personales y colectivos que tan a menudo surgen en el desarrollo de la investigación biomédica.

Es preferible, en mi opinión, seguir prestando la máxima atención a la posibilidad de que los participantes en la investigación farmacogenómica reciban un trato inadecuado en lo relativo a las garantías de confidencialidad en el almacenamiento de información genética personal en bancos de ADN o biobancos informatizados, con el fin de asegurar una ponderación razonable de beneficios y riesgos que incluya las posibles repercusiones sociales y legales. Sin caer en el *excepcionalismo genético* que otorga a la información genética personal un valor especial frente a otros datos personales obtenidos en el marco de la asistencia sanitaria, el carácter predictivo y las ramificaciones comunitarias o familiares de los datos genéticos personales presionan a favor de extender inclusivamente las máximas garantías a toda información médica de carácter personal para evitar usos indebidos (en contexto laboral, asegurador o forense, p. ej.), especialmente cuando resulten accesibles en redes informáticas.

Los miembros de CEIC que puedan verse involucrados en la revisión de protocolos de investigación en farmacogenómica deberían familiarizarse con las peculiaridades del tratamiento de los temas bioéticos clásicos (selección de participantes, participación en los beneficios, no discriminación, etc.) en este nuevo contexto, sin descuidar las cuestiones previas relativas a la validez analítica y clínica de las pruebas genéticas requeridas, su utilidad y las implicaciones económicas de su uso<sup>18</sup>.

Las cuestiones éticas clásicas relacionadas con el uso del genotipado en la investigación clínica orientada al desarrollo de fármacos no han sido objeto aún de una reflexión detenida. Previsiblemente, tampoco merecerán un tratamiento alternativo como efecto de su tinción con los principios de reciprocidad, solidaridad, ciudadanía y uni-

versalidad que parecen más apropiados para promover el desarrollo de la investigación farmacogenómica. Se tomen como referencia valores bioéticos tradicionales centrados en el paciente o criterios de interés público, reciprocidad y solidaridad, la incertidumbre sobre la identificación del fenotipo válido en la respuesta de los pacientes a fármacos y los criterios de elegibilidad de los participantes en la muestra sobre la que se realizará el ensayo lastrarán el desarrollo de cualquier investigación biomédica ulterior y sus aplicaciones clínicas.

Los criterios de elegibilidad para participar en ensayos clínicos son con frecuencia motivo de debate en los CEIC, pero lo son *a fortiori* en la investigación farmacogenómica actual o futura que haga uso del genotipado en los ensayos clínicos. En el marco actual de conocimiento, no resulta fácil justificar de manera convincente la selección de un grupo específico de individuos, en función de su genotipo, para un protocolo de investigación. El genotipado constituye ya un criterio específico de elegibilidad según el cual se estratifican o clasifican sujetos de investigación. Su aplicación puede traducirse en una representación injusta (es decir, no equitativa ni suficiente) en los ensayos, algo que podría sesgarlos e implicar pérdida de los beneficios que algunos participantes podrían obtener. Una selección basada en grados elevados de incertidumbre no sólo aumenta la complejidad de las preocupaciones éticas, sino que implica desafíos nuevos para las políticas sanitarias y puede minar la confianza del público en los beneficios clínicos potenciales de la farmacogenómica.

## 6. RAZA Y ETNIA EN LA INVESTIGACIÓN FARMACOGENÓMICA

La selección de sujetos para investigar la respuesta a un fármaco en función de su perfil genético podría reducir indebidamente el número de participantes enrolados y comprometer tanto la validez externa del estudio como su aplicabilidad en contexto clínico. Supone un desafío para la comprensión actual de lo que es el diseño de un ensayo clínico y puede condicionar negativamente la percepción pública de los beneficios que pudieran derivarse de la investigación en farmacogenómica clínica, sobre todo la mejora de la seguridad, eficacia terapéutica y reacciones a fármacos asociadas a rasgos de poblaciones.

La utilidad clínica de la farmacogenómica está en función de la capacidad de los investigadores para recopilar datos genéticos de un gran número de participantes en ensayos a gran escala. Pero la justificación ética de la investigación farmacogenómica basada en poblaciones no puede sustentarse en el éxito de otros programas de cribado genético masivo en salud pública (para la fenilcetonuria neonatal, p. ej.). Es de sobra conocido que la información genética es, por su naturaleza, intrínsecamente personal y, al mismo tiempo, familiar y comunitaria, por lo que su manejo conlleva riesgos potenciales serios de discriminación y pérdida de confidencialidad, que requieren políticas preventivas y garantías jurídicas contra posibles daños. En consecuencia, el valor científico de recurrir a familias en ensayos farmacogenómicos debe ponderarse con los posibles efectos discriminatorios de tales estudios en la dinámica y significado social de los participantes. El reclutamiento y la participación de subgrupos o etnias en estos estudios afecta también a la relación tradicional entre quienes prestan asistencia médica y pacientes, basada en los principios de respeto a la intimidad, confidencialidad y beneficencia<sup>19</sup>.

La investigación farmacogenómica para comprender el papel de los polimorfismos genéticos implicados en la variabilidad de la respuesta a fármacos entre miembros de comunidades étnicas (entre judíos Ashkenazi, o en grupos de personas con genotipos *apolipoproteína E* asociados con Alzheimer, p. ej.) demanda especial cautela por parte de los responsables de políticas sanitarias, cuyos equipos interdisciplinarios (científicos, médicos, expertos en ética, abogados, asistentes sociales, etc.) deberían colaborar estrechamente con los miembros y representantes autorizados de las comunidades o etnias implicadas. Una prueba genética a partir de un solo gen podría revelar información sobre más de una condición o dejar en segundo plano la acción combinada de otros genes implicados (fenómenos de *pleiotropía* y *poligenia*), con diversas consecuencias sociales en función de la disponibilidad o no de tratamientos. Aunque no figure en el elenco bioético clásico, el criterio de "respeto a las comunidades" podría sugerir exigencias normativas no contempladas por los tradicionales, más allá del deber de no-discriminar.

La ponderación beneficio-riesgo es un componente estándar en toda revisión ética de un protocolo de investigación clínica. La investigación farmacogenómica introduce

aspectos novedosos en la evaluación ética, directamente ligados a la posibilidad de establecer un balance favorable entre beneficios potenciales y riesgos para poblaciones o etnias específicas. Entre sus ventajas a largo plazo se incluye el potencial para personalizar medicamentos, dirigidos a subpoblaciones de pacientes bien definidas en los que aumentaría o estaría garantizada su eficacia terapéutica. Un menor riesgo de reacciones adversas incrementa la seguridad y la tolerancia durante las fases de prueba, reduciendo el coste general de los tratamientos y su desarrollo. Pero los riesgos asociados a la *prescripción de fármacos basada en la raza* puede ilustrarse a propósito de la comercialización de fármacos como el BiDil (un compuesto que combina el antihipertensivo hidralazina y dinitrato de isosorbide, vasodilatador), indicado específicamente para afroamericanos con fallo cardíaco congestivo. Rechazado por la FDA estadounidense en 1997, fue aprobado en 2005 como *primer fármaco de prescripción basada en la raza* a partir de un estudio que demostraba que la mortalidad de los pacientes tratados con la nueva combinación se reducía en un 43% y su hospitalización en un 39%<sup>20</sup>. A pesar de la incertidumbre sobre la etiología subyacente para la respuesta al fármaco en esta población diana y sobre la única base de que los afroamericanos respondían menos efectivamente a los tratamientos convencionales que los caucásicos, se comienza a prescribir un nuevo tratamiento a pacientes autoidentificados como afroamericanos y sin garantías más precisas para la selección de posibles beneficiarios. Los primeros datos preliminares sugiriendo que posibles diferencias étnicas en la síntesis del óxido nítrico podrían explicar las diferencias en la respuesta a BiDil aparecieron mucho más tarde, pues sólo en 2007 los estudios genéticos han comenzado a elucidar los mecanismos de tales diferencias. Sin garantías para desarrollar criterios de selección más precisos con los que identificar a los pacientes con más posibilidades de beneficiarse de un tratamiento farmacogenómico, personal sanitario y pacientes o usuarios de los servicios sanitarios tendrían que informarse y analizar con cautela la introducción de fármacos como el BiDil, único tratamiento estándar para una amplísima población de afectados pero considerado por algunos más un desarrollo comercial que un logro científico o médico<sup>21</sup>.

Reconociendo que las desigualdades en salud tienen que ver fundamentalmente con otras disparidades en cultura, estatus socioeconómico, dieta, acceso a aten-

ción sanitaria y entorno saludable, es innegable que los factores genéticos tienen también su efecto en la salud y de modo variable entre grupos. Pese a la incertidumbre que aún persiste por la escasez de estudios rigurosos sobre muchas poblaciones, no es descabellado pensar que la frecuencia de muchas variantes genéticas diferirá notablemente entre distintas partes del mundo y también estarán desigualmente distribuidas aquellas que confieren susceptibilidad a enfermedades. Pero la determinación precisa y rigurosa de los factores de riesgo para una enfermedad no se establece mediante correlaciones de etnia o raza (autopercebidas) y estados de salud, sino mediante estudios a gran escala en múltiples poblaciones, donde la selección de datos genéticos y ambientales debe responder por igual a criterios científicamente bien establecidos. Como afirma Collins, *si únicamente se toman en consideración factores genéticos, sólo se descubrirán factores genéticos*<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONES

La investigación farmacogenómica incorpora un considerable potencial clínico, aunque en su desarrollo actual muchos la consideran una herramienta de investigación básica sumamente útil. Las incertidumbres que lastran las asociaciones entre genotipos y variación en la respuesta a fármacos aconsejan adoptar un enfoque caso-por-caso para la revisión tanto de la validez analítica como de la utilidad clínica de los protocolos de investigación en farmacogenómica que implican el uso de pruebas genéticas. Para los miembros de comités de ética de la investigación, la farmacogenómica supone un nuevo contexto donde entender y evaluar el alcance de las garantías tradicionales en ética de la investigación, con desafíos concretos relativos a la fiabilidad y utilidad de las pruebas utilizadas, los criterios de selección de los participantes y el manejo de la información genética específica de grupos étnicos.

## NOTAS

- 1 Collins, Green, Guttmacher, Guyer, 2003.
- 2 Bukaveckas, 2007.
- 3 De Palma, 2006.
- 4 Siest *et al.*, 2007.
- 5 Haga, Khoury, Burke, 2003.
- 6 Cercano al 7% en hospitales, lo que puede provocar su retirada del mercado (Baycol, Vioxx, Lotronex, Tysabri, etc.).
- 7 Schlotterbeck *et al.*, 2006.
- 8 Cfr. Haga *et al.*, 2003 (nota 5); Soo-Jin Lee, S., 2006; Wailoo, Pemberton, 2006; Wynne, 2005.
- 9 Haga, *ibid.*
- 10 Burke, 2002.
- 11 Haga, *ibid.*
- 12 Wolinsky, 2005.
- 13 Marteau, Lerman, 2001.
- 14 Morgan, Krumholz, Lifton, Spertus, 2007.
- 15 Caulfield, 1998; Caulfield, Williams-Jones, 1999; Knoppers, Hirtle, Glass, 1999.

- 16 Lunshof, 2006.
- 17 Knoppers, Chadwick, 2005.
- 18 Joly, Knoppers, 2006; Issa, 2000.
- 19 Wailoo, Pemberton, 2006.
- 20 Taylor *et al.*, 2004.
- 21 Haga, 2006.
- 22 Collins, 2004.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bukaveckas, B. L. (2007): "Pharma, clinicians and the lab come together over personalized medicine", *Personalized Medicine*, vol. 4(1): 105-108.
- Burke, W. (2002): "Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public," *Am J Epidemiol.*, vol. 156(4): 311-8.
- Caulfield, T. (1998): "The Commercialization of Human Genetics: A Discussion of Issues Relevant to the Canadian Consumer", *Journal of Consumer Policy*, vol. 21(4): 483-526.
- Caulfield, T. y Williams-Jones, B. (eds., 1999): *The Commercialization of Ge-*

**Recibido:** 30 de junio de 2007

**Aceptado:** 30 de septiembre de 2007

- netic Research: Ethical, Legal and Policy Issues*, Plenum, New York, 1999.
- Collins, F. S. (2004): "What we do and don't know about 'race', 'ethnicity', genetics and health at the dawn of the genome era", *Nat Genet.*, 36(11 Suppl): S13-5.
- Collins, F. S.; Green, E. D.; Guttmacher, A. E. y Guyer, M. S. (2003): "A vision for the future of genomics research", *Nature*, 422(6934): 835-47.
- De Palma, A.: *Pharmacogenomics and the Brave New World of Personalized Medicine*, Cfr. <http://www.pharma-manufacturing.com/articles/2006/047.html?page=1>
- Haga, S. B.; Khoury, M. J. y Burke, W. (2003): "Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time", *Nature Genetics*, 34, pp. 347-350.
- Haga, G. (2006): "Prescribing BiDil: Is It Black and White?", *J Am Coll Cardiol*, 48: 12-14.
- Joly, Y. y Knoppers, B. M. (2006): "Pharmacogenomic data sample collection and storage: ethical issues and policy approaches", *Pharmacogenomics*, vol. 7 (2): 219-226.
- Issa, A. M. (2000): "Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research", *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 21 (7), 247-249.
- Knoppers, B.M. y Chadwick, R. (2005): "Human genetic research: Emerging trends in ethics", *Nature*, 6: 75-79.
- Knoppers, B. M.; Hirtle, M. y Glass, K. C. (1999): "Commercialization of Genetic Research and Public Policy", *Science*, vol. 286 (5448): 2277-2278.
- Lunshof, J. E. (2006): "Personalized medicine: new perspectives-new ethics?", *Personalized Medicine*, vol. 3(2): 187-194.
- Marteau, T. M. y Lerman, C. (2001): *BMJ*, vol. 322(75293): 1056-9.
- Morgan, T. M.; Krumholz, H. M.; Lifton, R. P. y Spertus, J. A. (2007): "Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study", *JAMA*, vol. 297(14): 1551-61.
- Schlotterbeck, G. et al. (2006): "Metabolic profiling technologies for biomarker discovery in biomedicine and drug development", *Pharmacogenomics*, vol. 7(7): 1055-1075.
- Siest, G. et al. (2007): "From human genetic variations to prediction of risks and responses to drugs and the environment", *Personalized Medicine*, vol. 4 (1): 95-104.
- Soo-Jin Lee, S. (2006): "The Politics of Hope-Dreaming in a Genomic Age", *Science*, 313: 1889.
- Taylor, et al. (2004): "Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure", *N Engl J Med.*, 351: 2049-57.
- Wailoo, K. y Pemberton, S. (2006): *The Troubled Dream of Genetic Medicine. Ethnicity and Innovation in Tay-Sachs, Cystic Fibrosis, and Sickle Cell Disease*, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Wolinsky, H. (2005): "Do-it-yourself diagnosis", *EMBO*, reports vol. 6(9): 805-807.
- Wynne, B. (2005): "Reflexing Complexity. Post-genomic Knowledge and Reductionist Returns in Public Science", *Theory, Culture & Society*, vol. 22(5): 67-94.