

De la investigación farmacogenómica a la medicina individualizada: un espacio para la reflexión ética

M. Ruiz-Canela

Departamento de Humanidades Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

M. Ruiz-Canela

Departamento de Humanidades Biomédicas

Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Campus Universitario

31080 Pamplona

(mcanela@unav.es)

La farmacogenómica hace referencia al estudio sistemático de todo el genoma y sus productos en relación con los procesos de diseño, descubrimiento y desarrollo de medicamentos¹. Este término guarda una estrecha relación con la farmacogenética, e incluso algunos utilizan ambos términos indistintamente², aunque no son sinónimos. La farmacogenética, con una trayectoria de más de 50 años, estudia la relación entre unos factores genéticos y la respuesta a los fármacos. De este modo, la farmacogenómica, con una perspectiva más amplia, ha supuesto un gran impulso para la farmacogenética.

El desarrollo de ambos campos de investigación ha revitalizado las expectativas de la medicina individualizada cuyo objetivo es que cada paciente reciba el tratamiento farmacológico más seguro y eficaz de acuerdo con su perfil genético. De este modo, la investigación farmacogenómica abre un panorama prometedor. Prueba de ello es el enorme interés suscitado tanto por organismos públicos¹ como privados³, o la reciente creación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. En esta situación, teniendo en cuenta el escaso camino recorrido, se presenta una oportunidad para reflexionar a tiempo acerca de los problemas éticos que esta investigación plantea⁴.

Información farmacogenética y protección de la intimidad

Antes de iniciar una investigación clínica es necesario valorar los riesgos y beneficios para los participantes. No hay que olvidar que en una experimentación el objetivo principal es obtener unos resultados generalizables que permitan mejorar la salud. Los sujetos de investigación son, en este sentido, el medio para conseguir este fin y de ahí que sea necesario reforzar los requisitos éticos que aseguren su protección. Por todo ello, es imprescindible determinar los riesgos específicos que puedan presentarse en la investigación farmacogenética y farmacogenómica.

Como este tipo de investigación utiliza muestras humanas, el mayor riesgo está relacionado con la posibilidad de un uso inadecuado de la información. Esto a su vez dependerá de que estos datos puedan servir para prácticas discriminatorias

(en el ámbito laboral, seguros, etc.). Algunos consideran que el riesgo asociado es mínimo ya que sus resultados sólo permiten conocer la conveniencia o no de dar un tratamiento⁵. Sin embargo, considerar de manera uniforme la información farmacogenética es una simplificación. En términos generales, para valorar el riesgo de esta información hay que tener en cuenta cuatro factores: características del test farmacogenético, magnitud de la enfermedad, valor predictivo del test y características de la información secundaria que se pueda obtener⁶. De este modo, se pueden plantear situaciones en las que el riesgo sea elevado. Por ejemplo, un test farmacogenético puede identificar un polimorfismo que, además de aportar información sobre la respuesta a un fármaco, también proporcione información sobre una mayor predisposición a desarrollar una enfermedad.

En definitiva, es necesario determinar los niveles de protección más apropiados para cada investigación, evaluando en cada caso los riesgos y beneficios que se pueden derivar⁷. De ahí dependerán las medidas de protección de datos que sea necesario establecer. En general, el nivel de identificación ha de ser siempre el mínimo que permita cumplir los objetivos del estudio⁸. Por tanto, si es posible, la investigación se realizará con muestras anónimas. Sin embargo, en muchas investigaciones farmacogenéticas es de gran interés conocer la identidad de los sujetos con el fin de asociar la información genética con los datos clínicos de los pacientes. En estos casos es necesario cumplir con todos los principios establecidos en la declaración de Helsinki.

Algunas peculiaridades del consentimiento informado

El consentimiento informado es pieza clave para garantizar el respeto a la dignidad de los sujetos que participan en una investigación. Para ello, en primer lugar los sujetos han de recibir información completa y comprensible. Esto puede plantear especiales problemas en los estudios farmacogenómicos debido a su complejidad. No obstante, la necesidad de obtener el consentimiento cada vez que se realicen nuevas investigaciones con muestras o datos identificables es un obstáculo mayor. En este caso surge la disyuntiva entre obtener un consentimiento

específico para cada estudio, o bien, obtener un consentimiento general. En un principio la primera opción es la que asegura mayor respeto a la autonomía de los pacientes pero también dificulta la realización de nuevas investigaciones.

Un criterio general es que los intereses de los sujetos han de prevalecer por encima de los científicos o de la sociedad. Por este motivo, sólo se debería autorizar un consentimiento general cuando se cumplan tres requisitos: que los estudios estén relacionados con la enfermedad del sujeto, el riesgo sea mínimo y la posibilidad de obtener el consentimiento de muchos de los sujetos sea remota. Por otra parte, el auge de la investigación con muestras ha estimulado la puesta en marcha de iniciativas que permiten la obtención de un consentimiento específico para cada estudio. Por ejemplo, organismos que actúan de intermediarios entre las muestras y los investigadores y se encargan de solicitar el consentimiento a los sujetos. En cualquier caso, los comités éticos de investigación desempeñan un papel fundamental para establecer el difícil equilibrio entre la necesidad de investigar y el respeto a quienes participan en ella⁹.

Hacia la protección de los más vulnerables

Otro de los aspectos a tener en cuenta en la investigación farmacogenómica es su valor social. En líneas generales, esto se concreta comprobando quiénes se van a beneficiar de los estudios. No cabe duda de que la investigación farmacogenómica está orientada a lograr la mayor eficiencia posible. Por tanto, es probable que en los ensayos clínicos participen sólo aquellos pacientes con una alta probabilidad de beneficiarse y con un genotipo que haga económicamente viable la comercialización del medicamento. De ahí que estas investigaciones puedan dar lugar a la aparición de los denominados "genotipos huérfanos"¹⁰, es decir, pacientes con polimorfismos poco frecuentes para los cuales no sea rentable el desarrollo de un test farmacogenético o de un tratamiento.

Por otra parte, el desarrollo de nuevos fármacos limitados a determinados genotipos puede encarecer el coste de los medicamentos. Primero, debido a que se reduce la población a la que estarían dirigidos, y segundo, por el gasto añadido que supondría desarrollar, además del medicamento, un test farmacogenético. Por este motivo, la implantación de la farmacogenética en la práctica clínica exige una evaluación previa del coste-efectividad, de modo que el ahorro derivado de tratar a menos pacientes y evitar efectos adversos supere al coste del test¹¹. La oncología, por ejemplo, es un campo de gran aplicación debido a que el elevado coste de los tratamientos y su alta toxicidad pueden hacer rentable el uso de un test farmacogenético para seleccionar previamente a los pacientes. No obstante, en general será necesario identificar los problemas socio-económicos que se pueden plantear con la incorporación de la farmacogenética en la práctica clínica.

El futuro de la medicina individualizada

La farmacogenómica es importante para el desarrollo de la medicina individualizada pero no es única. No hay que olvidar que en la respuesta a medicamentos intervienen una gran variedad de factores externos (consumo de alcohol, otros medicamentos, estilos de vida...) e internos (edad, sexo, presencia de otras enfermedades, factores genéticos...). Es importante, por tanto, no crear falsas expectativas sobre el papel que puede desempeñar¹². En muchos casos la farmacogenética permitirá una clasificación de los pacientes (en bajo, medio o buen respondedor) en lugar de una individualización del tratamiento. De este modo, el papel de los genes se tendrá que completar con el desarrollo de otras áreas como la proteómica, la transcrip-tómica o la metabonomía. En definitiva, los resultados obtenidos y las aplicaciones de la farmacogenética permiten ser optimistas pero, al mismo tiempo, es necesario reconocer la complejidad del proceso de la respuesta a los fármacos y, en consecuencia, sus limitaciones.

Bibliografía

1. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Position paper on terminology in pharmacogenetics, 2001.
2. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
3. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Benefits of pharmacogenetics research, 2001.
4. Ruiz-Canela M. Farmacogenómica: un nuevo desafío para la ética de la investigación. Gijón: Junta General del Principado de Asturias - Sociedad Internacional de Bioética, 2005.
5. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405:857-65.
6. Freund CL, Wilfond BS. Emerging ethical issues in pharmacogenomics: from research to clinical practice. *Am J Pharmacogenomics* 2002;2:273-81.
7. Joly Y, Knoppers BM, Nguyen MT. Stored tissue samples: through the confidentiality maze. *Pharmacogenomics J* 2005;5:2-5.
8. Nuffield Council on Bioethics. Pharmacogenetics: ethical issues, 2003.
9. Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Pique-ras C, García-Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). *Med Clin (Barc)* 2003; 120:101-7.
10. Rai AK. Pharmacogenetic interventions, orphan drugs, and distributive justice: the role of cost-benefit analysis. *Soc Philos Policy* 2002;19:246-70.
11. Danzon P, Towse A. The economics of gene therapy and of pharmacogenetics. *Value Health* 2002;5:5-13.
12. Nebert DW, Jorge-Nebert L, Vesell ES. Pharmacogenomics and "individualized drug therapy": high expectations and disappointing achievements. *Am J Pharmacogenomics* 2003;3:361-70.