Pontificia Universidad Católica Argentina
Santa María de los Buenos Aires
UCA Biblioteca Digital

Gargiulo, Lilian ; Radakoff de Doldan, Diana

Farmacogenómica : aspectos éticos de la medicina personalizada

Vida y Ética. Año11, Nº 1, Junio 2010

Este documento está disponible en la Biblioteca Digital de la Universidad Católica Argentina, repositorio institucional desarrollado por la Biblioteca Central "San Benito Abad". Su objetivo es difundir y preservar la producción intelectual de la institución.
La Biblioteca posee la autorización del autor para su divulgación en línea.

Cómo citar el documento:

GARGIULO, Lilia, RADAKOFF de DOLDAN, Diana, "Farmacogenómica: aspectos éticos de la medicina personalizada", *Vida y Ética,* año 11, nº 1, Buenos Aires, (junio, 2010).
http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/revistas/farmacogenomica-aspectos-eticos.pdf

Se recomienda ingresar la fecha de consulta entre corchetes, al final de la cita Ej: [Fecha de acceso octubre 9, 2001].

FARMACOGENÓMICA: ASPECTOS ÉTICOS DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Dra. Lilian Gargiulo

- Farmacéutica (Universidad de Buenos Aires -UBA-)
- Maestrando en Ética Biomédica (Pontificia Universidad Católica Argentina -UCA-)
- Docente universitaria (UCA)

Mgt. Diana Radakoff de Doldan

- Licenciada en Ciencias Biológicas (UBA)
- Profesora universitaria (Universidad del Museo Social Argentino -UMSA- y UCA)
- Magíster en Ética Biomédica (UCA)
- Miembro del Comité de Investigación y Docencia de GENOS
- Citogenetista

Palabras clave

- Medicina personalizada
- Farmacogenómica
- Farmacoterapia
- Personalismo ontológico

Key words

- Personalized medicine
- Pharmacogenomic
- Pharmacotherapy
- Ontological personalism

RESUMEN

Las diferencias genéticas entre individuos (polimorfismos) condicionan los efectos de un fármaco en cuanto a la toxicología (efectos adversos) y farmacoterapia. Nuevas técnicas analíticas permiten estudiar el perfil genético de los individuos. Surge así una nueva disciplina, la Farmacogenómica, que es el estudio del total de genes farmacológicamente relevantes, así como la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones, y de qué manera estas variaciones pueden interaccionar para configurar el fenotipo de cada individuo, en lo que afecta a su respuesta a los medicamentos.

La Bioética personalista ofrece un camino de reflexión que acompaña el quehacer científico en la búsqueda de fines verdaderos. En este sentido es fundamental acercar nuevas y mejores curas, así como disminuir el dolor de enfermedades crónicas y terminales, siempre y cuando se eviten nuevas clasificaciones de seres humanos e injusticias a la hora de distribuir los recursos.

ABSTRACT

Genetic differences between individuals (polymorphisms) condition the effects of drugs as regards toxicology (adverse effects) and pharmacotherapy. New analytical techniques allow individuals' genetic profiles to be studied. Thus, a new discipline emerges: Pharmacogenomics, the study of all pharmacologically relevant genes as well as how they manifest their variations and how these variations may interact to produce each individual's phenotype as far as response to medication is concerned.

Personalistic bioethics offers a reflection path for the scientific search for true goals. In this respect, providing new and better cures and mitigating the pain of chronic and terminal diseases is crucial, as long as it does not imply new classifications of human beings and injustices when it comes to distributing resources.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, la respuesta individual a las drogas es una de las mayores dificultades en los tratamientos con medicamentos.

Existen fármacos que, aunque se utilice la misma formulación (excipiente, dureza, tamaño de partícula, cobertura), la misma dosificación y la misma vía de administración, resultan eficaces en ciertos individuos y en otros, que presentan

la misma patología, no lo son. De igual manera, pueden ser seguros en algunos y presentar efectos desfavorables en otros.

En 1959 Fredrich Vogel usó por primera vez el término **farmacogenética**, [1] para designar el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos, ante los numerosos ejemplos de lo que solía denominarse "idiosincracia a medicamentos", tales como: anestésicos, opiáceos, quimioterápicos, anticancerígenos, etc.

Los datos generados por el Proyecto Genoma Humano, permitieron comprender que las diferencias genéticas condicionan los resultados de la **farmacología clínica**, esto es, los efectos del fármaco en el ser humano: toxicología (efectos adversos) y farmacoterapia.

Más recientemente comienza a utilizarse el término **farmacogenómica**, [2] que se define como el estudio del total de genes farmacológicamente relevantes, así como la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones y de qué manera estas variaciones pueden interaccionar para configurar el fenotipo [3] de cada individuo, en cuanto a su respuesta a los medicamentos.

Aunque la respuesta de una persona a un fármaco depende también de factores ambientales: la dieta, el estilo de vida y el estado de salud; ya hace más de cincuenta años que los científicos identificaron la existencia de deficiencias enzimáticas heredables que explican reacciones adversas.

Estas reacciones dependen en gran medida del metabolismo del fármaco y de la presencia de receptores adecuados en las células a las que se destina el fármaco. Si el metabolismo es muy rápido, será inefectivo y si es muy lento puede provocar acumulación de sustancias tóxicas.

Son los genes quienes controlan los receptores y las enzimas [4] que intervienen en este proceso, y así, recientemente, surgió esta nueva rama de la

[1] Farmacogenética: se refiere a la detección de modificaciones de genes de un individuo que afectan la respuesta a fármacos.
[2] Farmacogenómica: hace referencia al estudio sistemático de todo el genoma (ADN) y sus productos (ARN, proteínas) en relación con los procesos de diseño, descubrimiento y desarrollo de medicamentos; incluyendo además interacciones entre genes y la determinación de cómo los genes afectan a los receptores de los fármacos.
[3] Fenotipo: expresión del genotipo.
[4] Enzimas: moléculas proteicas que intervienen acelerando las reacciones metabólicas termodinámicamente posibles.

farmacología que estudia de qué manera el perfil genético de un individuo afecta la respuesta a las drogas.

Los resultados obtenidos luego de los análisis pertinentes permiten ajustar las dosis a cada sujeto y pronosticar, observando la respuesta al fármaco y las variantes genéticas, quiénes serán beneficiados y quiénes no, con el tratamiento.

Llegar a comprender las bases moleculares de la acción farmacológica, o tóxica, de las drogas, así como los determinantes genéticos que pueden influir, optimizará el uso de las mismas, en lo que ya se conoce como **medicina personalizada**.

Básicamente la medicina personalizada significa la administración a cada individuo del medicamento adecuado a él, según la patología que padece y con la dosis propicia para salvaguardar la eficacia y seguridad del mismo en ese sujeto en particular.

El motivo del presente trabajo es la reflexión científica, ética y social sobre el potencial clínico de la Farmacogenómica y la medicina personalizada.

OBJETIVOS DE LA FARMACOGENÓMICA

La Farmacogenómica tiene como fin los siguientes objetivos:

- Aplicar la información sobre el genoma al diseño de medicamentos para seleccionar el tratamiento óptimo para cada paciente.
- Sustituir el actual sistema de "ensayo y error" en la selección y dosificación de fármacos.
- Encontrar el mejor balance entre riesgo y beneficio.
- Efectuar mejores diagnósticos.
- Desarrollar medicamentos de forma más rápida.
- Mejorar el coeficiente costo/efectividad.

INFORMACIÓN RELEVANTE DEL GENOMA

Los **polimorfismos genéticos** son los responsables de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos y consisten en la variación en la secuencia del ADN. [5]

El genoma humano posee 3.000 millones de nucleótidos y se presentan

[5] ADN: ácido desoxirribonucleico que conforma el material heredable soporte del mensaje genético en la célula.

variaciones en las secuencias nucleotídicas [6] (mayoritariamente en las regiones no codificantes), con una frecuencia aproximada de una cada 200 bases. Estos cambios nucleotídicos pueden generar sustituciones, deleciones o inserciones de uno o más nucleótidos.

Cuando se produce la inserción o deleción repetidas veces, de una o más bases, se constituyen los denominados **microsatélites**.

Cuando se produce la simple sustitución de una base, se origina lo que se conoce como **polimorfismo de un nucleótido o SNP**. [7]

Estos últimos constituyen la mayoría de las variaciones genéticas entre individuos y su frecuencia promedio es uno por cada 300 a 1000 nucleótidos.

La consecuencia genotípica para un determinado individuo dependerá de la localización en el gen de los citados SNP:

1. Se pueden situar en la región codificadora del gen, pudiendo alterar o no, la fisiología de la proteína sintetizada.
2. Si están situados en la región reguladora del gen se puede ver afectada la expresión normal del mismo.
3. Si se localizan en las regiones no-codificadoras del genoma, quedaría por conocerse el impacto que puedan tener sobre el fenotipo de un individuo.

Aunque muchos de estos polimorfismos no son clínicamente relevantes, existe una creciente lista que tiene consecuencias farmacológicas, influenciando tanto en el proceso de **farmacocinética** (lo que el organismo le hace al fármaco: absorción, distribución, biotransformación, excreción) como en el de **farmacodinámica** (lo que el fármaco le hace al organismo: efectos bioquímicos, efectos fisiológicos, mecanismos de acción).

CÓMO SE APLICA LA FARMACOGENÓMICA

Tras la administración de un fármaco, el organismo humano procede a su eliminación, bien por excreción sin modificación alguna del mismo, o bien tras un proceso previo de biotransformación, con la formación de metabolitos, que podrán ser activos o inactivos.

Dicho proceso de biotransformación se realiza, por lo general, en dos fases, lo que da origen a los denominados metabolitos de fases I y II.

[6] Nucleótido: monómero del ADN conformado por una pentosa (desoxirribosa), una base nitrogenada (púrica o pirimidínica) y un grupo fosfato.
[7] Por su nombre en inglés: *Single Nucleotide Polymorphisms*.

Para llevar a cabo este proceso existen en el organismo humano más de treinta familias de enzimas metabolizadoras en las que el polimorfismo genético constituye prácticamente la regla general, con la consecuencia de que dichas variantes genéticas podrán originar cambios funcionales en la proteína codificada. Las posibilidades serían: que la enzima codificada carezca de actividad, que los normales sean portadores de al menos una copia del gen activo, y que los rápidos o ultra-rápidos tengan duplicado o multiplicado el gen activo.

Las consecuencias para los individuos portadores de estos polimorfismos genéticos podrán ir desde la ausencia de actividad farmacológica del fármaco administrado hasta la toxicidad severa del mismo. A esta razón se debe la importancia de la medicina personalizada, y para poder aplicarla se debe disponer de la metodología analítica que permita identificar la existencia de un determinado polimorfismo genético en la persona a la que se pretende medicar y contar con datos validados respecto de esas variaciones que condicionen, en algún sentido, la respuesta a dicha medicación.

Afortunadamente se está avanzando mucho en el desarrollo de las técnicas analíticas que permiten buscar distintos tipos de polimorfismos genéticos.

Ejemplos de aplicación

Se desarrollará en fármacos de uso frecuente como las tiopurinas y los analgésicos opioides.

Las tiopurinas

Un buen ejemplo de acción variable según los polimorfismos detectados es el relativo a la metilación de fármacos relacionados con las tiopurinas como la 6-mercaptopurina (6-MP) y la azatioprina (AZA).

Estos son utilizados muy frecuentemente en pacientes con distintas condiciones (neoplasias, artritis reumatoides, enfermedad inflamatoria intestinal, procesos dermatológicos, enfermedades autoinmunes y en trasplantes de órganos).

La enzima tiopurina metil transferasa (TPMT) participa en el proceso de metabolización y conduce a la formación del compuesto tioguanina nucleótido (TGN), un metabolito activo. Son varias las enzimas encargadas de este proceso, siendo la principal la hipoxantina-fosforibosiltransferasa.

En fase posterior el TGN es inactivado, bien por oxidación por la enzima xantina-oxidasa o por metilación por la tiopurina-metil-transferasa.

Numerosos estudios ponen de manifiesto la aparición de toxicidad hemato-

poyética grave, a veces mortal, cuando ciertos pacientes han sido tratados con dosis de tiopurinas convencionales. La explicación de estos procesos está en el hecho de que en el tejido hematopoyético la actividad de la enzima xantina-oxidasa es mínima, quedando por tanto como único mecanismo de inactivación del TGN la metilación por TPMT. De aquí, la importancia de conocer el polimorfismo genético que marcará la actividad de la TPMT, ya que la acción tóxica de los fármacos que tratamos vendrá dada por la nula o baja actividad de la misma.

Al menos ocho variantes alélicas están asociadas con una baja actividad de la enzima TMPT. De los estudios de población se deduce que aproximadamente el 90% de los individuos tienen actividad alta, el 10% actividad intermedia y el 0,3% actividad baja o no detectable (1 de cada 300 individuos de raza caucásica posee completa deficiencia).

En la actualidad, sin embargo, con la tecnología de los chips de ADN es posible detectar todas las mutaciones conocidas del gen codificador que conducen a la inhibición de la actividad de la TPMT, con una seguridad casi completa.

Los chips de ADN se preparan sobre pequeñas placas de vidrio divididas en áreas muy pequeñas denominadas campos. En cada campo se unen sondas sintéticas de ADN de unos veinte nucleótidos con diferentes combinaciones.

La microordenación se rastrea con un láser y el patrón de fluorescencia se analiza con un programa de una computadora unida al sistema.

Analgésicos

El tratamiento del dolor es una prioridad en la práctica médica diaria; a pesar de ello muchas veces la analgesia aplicada es insuficiente.

En este caso, son polimorfismos importantes los del gen que codifica para el citocromo P450, proteína responsable del metabolismo de aproximadamente el 80% de los fármacos en uso, entre ellos los analgésicos como la **codeína**. Los opioides tienen una ventana terapéutica estrecha, por ello la optimización de la dosis es importante. El principio de la acción terapéutica de la codeína reside en el metabolismo por el citocromo P-450, metabolizando la enzima 2D6 a un metabolito de morfina activo tras sufrir demetilación, el gen CYP2D6 es el encargado de transcripción de esta enzima y se cree que existen al menos 100 alelos del gen, que pueden graduar la funcionalidad de la enzima, desde la no función hasta la presencia de alelos duplicados que resultaría en un aumento de la función enzimática, o la existencia de un alelo funcional y otro no funcio-

nal, que daría lugar a un metabolizador intermedio. Por tanto, los pacientes catalogados como metabolizadores lentos, no conseguirán dosis de analgesia aun cuando les suministremos dosis de morfina adecuadas. Algo similar ocurre con el receptor μ [8] opioide, que depende del alelo OPRM1 y del que también se han reconocido al menos 100 variantes, la variante alélica más frecuentemente reconocida, la SNP A118G, origina disminución de la potencia de los opioides; dependiendo de la etnia, este factor puede encontrarse en un porcentaje que va del 2 al 48% de la población. Estos conocimientos dan un nuevo enfoque en la prescripción de analgésicos al permitir valorar en función de la etnia y las características genotípicas y fenotípicas de los pacientes el analgésico más apropiado y las dosis óptimas.

DESAFÍOS DE LA BIOÉTICA EN EL FUTURO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

La Farmacogenómica, aun en instancias experimentales, promete un nuevo enfoque en la atención de la salud, caracterizado por la posibilidad de combinar los diagnósticos moleculares y perfiles genéticos con datos clínicos para asegurar mayor eficacia y seguridad en el tratamiento.

Esto puede presuponer un cambio importante en la prescripción y dispensación de los medicamentos, ya que las pruebas de polimorfismos genéticos pueden convertirse en un paso necesario.

Sin embargo, la aplicación de la Farmacogenómica planteará **nuevos dilemas éticos** en distintos aspectos de la atención sanitaria, a saber:

- Investigación clínica.
- Validación de los datos.
- Usos abusivos de la información genética.
- Interrogantes sobre su costo-eficacia.

Es aquí donde interviene la Bioética como método de reflexión. Es esta la disciplina que estudia la conducta humana cuando, fundamentalmente, involucra temas relacionados con la vida de las personas y el uso de la tecnología.

Existen muchas corrientes bioéticas como filosóficas. Sin embargo, hay una coincidencia de todas ellas en los principios básicos que rigen todos los códigos y las reglamentaciones para la protección

[8] Receptor μ: proteínas que permiten la interacción de estos opiáceos con los mecanismos de metabolismo celular que finalizará en una acción farmacológica.

de sujetos humanos que participan de las investigaciones biomédicas (Helsinki, [9] Belmont, [10] CIOMS, [11] EMEA, [12] FDA, [13] ICH, [14] etc.) y son:

- **Autonomía** (respeto a las personas, consentimiento informado).
- **Beneficencia** *y* **no maleficencia** (valoración al riesgo).
- **Justicia** (elegibilidad).

Estos principios son la expresión práctica de los valores humanos que están protegiendo, tales como la vida, la dignidad, el bien común, etc. y además son de consenso universal. Sin embargo, existe aún el debate pendiente de una fundamentación antropológica y ontológica de la persona humana que profundice acerca de la verdad de los valores humanos.

Los principios son un inicio relativamente sencillo para realizar el análisis de los aspectos éticos.

En la investigación clínica

La metodología de la investigación clínica básicamente requiere estudios en poblaciones humanas. Hoy, todos los ensayos clínicos controlados de nuevas drogas incluyen la farmacogenómica, es decir, una muestra de ADN del paciente.

Como se explicó anteriormente, la variabilidad de la respuesta a drogas depende de factores genéticos, y una reacción adversa puede ser el resultado de alguna característica genética particular.

Se han desarrollado proyectos de investigación para identificar quiénes responden y quiénes no responden a un tratamiento determinado observando así cierta bimodalidad en la respuesta a drogas. Esto es de interés para la aplicación ulterior del uso de esta droga en la terapéutica, conociendo los factores genéticos y determinando si esos factores genéticos pueden ser suficientemente predictivos en la respuesta a drogas. Pero también, este dato puede aplicarse en la selección de sujetos para el ensayo clínico (en relación con la vía metabólica del fármaco en estudio y la posibilidad de eventos adversos fuertes); así se seleccionarán más eficientemente y se probará más rápido el medicamento al no produ-

[9] *Declaración de Helsinki* promulgada por la Asociación Médica Mundial en 1964 y sus siguientes actualizaciones.
[10] *Informe Belmont*, creado por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos en 1979.
[11] Consejo de Organizaciones de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences -CIOMS-), fundado en 1949.
[12] Agencia Europea de Medicamentos (European Medicine Evaluation Agency -EMEA-).
[13] Administración de drogas y alimentos (Food and Drugs Administration -FDA-), EEUU (1937).
[14] International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 1996.

cirse eventos adversos, acortando los tiempos requeridos para finalizar el ensayo clínico, aprobar el medicamento y lograr su comercialización.

El principio de autonomía se fundamenta en la capacidad del sujeto de deliberar y actuar libremente en consecuencia según sus normas. Esta circunstancia exige el respeto de su voluntad o de la protección específica si es que tiene su autonomía disminuida o es especialmente vulnerable. El Consentimiento Informado (CI), debidamente obtenido, es la herramienta que pretende proteger el derecho a la autodeterminación de los sujetos participantes.

Cuando se realiza una genotipificación prospectiva se debe obtener del sujeto el CI para realizar la prueba genética que permitirá evaluarlo, según su genotipo, para la inclusión o exclusión de un protocolo de investigación; posteriormente se debe obtener otro CI para continuar con los criterios de selección y eventual inclusión.

En primer lugar, los sujetos deben recibir información completa y comprensible. Esto puede ser trabajoso, debido a la complejidad de las técnicas, lenguaje complicado y la dificultad de explicar en términos de eficacia un fármaco basado en genotipos. El Consentimiento Informado es un pilar esencial pero no es el único.

Muchas veces, en las colaboraciones internacionales, es clara la falta de sensibilidad cultural y lingüística, ya que es muy común que los Consentimientos Informados lleguen en inglés.

En investigación con sujetos humanos, de acuerdo con el principio de justicia distributiva, se busca una distribución equitativa de cargas y beneficios y la selección equitativa de sujetos.

En general se evalúan cuatro aspectos a considerar con este principio:

1. La selección específica de personas relacionadas con el interrogante científico que se está planteando.
2. Una selección equitativa requiere que a todos los grupos se les ofrezca la oportunidad de participar en la investigación a menos que existan buenas razones científicas o de riesgo que restringiesen su elegibilidad.
3. La selección de sujetos puede considerarse equitativa sólo cuando aquellos que se reclutan estén en condiciones de beneficiarse si la investigación proporciona un resultado positivo, como ser un nuevo tratamiento.
4. Existe una interacción dinámica entre la selección de sujetos y la garantía de una razón de riesgo / beneficio apropiada. La selección debe estar diseñada para minimizar los riesgos para los sujetos a la vez que se maximizan los beneficios sociales y científicos de los resultados.

Se debe evitar utilizar como sujetos de investigación a poblaciones pobres, que luego no se podrían beneficiar por no tener acceso a una tecnología cara que sólo se ofrece en el ámbito privado. Tampoco es correcto sesgar la población en el ensayo clínico, seleccionando con los datos aportados por la Farmacogenómica aquellos individuos que no presenten efectos adversos, para luego comercializar el fármaco en esa población, sin hacer la prueba genética previa.

La variación de la respuesta a las drogas no está limitada a los micropolimorfismos genéticos, sino que también depende de factores ambientales, hábitos alimentarios y externos (sol, cigarrillo, alcohol) e internos. Ambas situaciones no están totalmente establecidas en cuanto a su interacción gen-gen y gen-ambiente, y en cómo éstas influyen en la respuesta al tratamiento (edad, enfermedades). Estos aspectos requieren indispensablemente un Consejo Genético de asesoría.

Un proyecto de investigación no es ético si no es científicamente adecuado y acertado según las necesidades sociales, y si los investigadores no son competentes. Aquí se deberían considerar los principios de beneficencia y no maleficencia.

El inconveniente principal con un estudio de farmacogenómica es que no se saben exactamente los beneficios. Es posible que, aun cuando se haga la genotipificación de manera prospectiva, no se observe disminución de respuesta a un fármaco, ya que factores genéticos como la penetrancia (grado de expresión de una mutación) no permiten en algunos casos establecer con claridad el beneficio.

Validación de los datos

Todavía ofrece dudas. Se ofrecen *kits* para establecer el grado de toxicidad de determinados fármacos, pero que fueron diseñados para otros grupos poblacionales. Sería necesario primero, estudiar los polimorfismos presentes en la población donde se planea comercializar el fármaco, antes de ofrecerle un *kit* que supuestamente determinará el nivel de eficiencia. Recién allí se produciría una validación de los datos que tenga sentido estadístico en esa población determinada.

Aquí, nuevamente, se deberían tener en cuenta los principios de beneficencia y no maleficencia. Estos principios obligan a lograr los máximos beneficios y a reducir al mínimo los daños tanto para el sujeto individual como para la sociedad.

Una metodología diagnóstica o un tratamiento dado no son éticos si no son adecuados y acertados según las necesidades del individuo.

Obviamente el concepto de "proporcionalidad" y extralimitación de los ries-

gos y beneficios son metafóricos. Así todo, la ausencia de una fórmula matemática para determinar cuándo el balance de R/B es proporcional no connota que tales juicios sean intrínsecamente fortuitos o subjetivos. Los juicios se establecen según estándares compartidos.

Usos abusivos de la información genética

Esta posibilidad produce preocupación social. Nuevamente está en juego el principio de autonomía, donde el sujeto decide libre y responsablemente brindar sus datos genéticos.

Los datos obtenidos de una prueba genética son **datos sensibles**.

En apariencia, un ensayo de farmacogenómica sólo dará información acerca de una respuesta a un fármaco, y la conveniencia de su utilización, con daños mínimos para el sujeto.

Sin embargo, la probabilidad de alcanzar datos secundarios, como la predisposición a otras enfermedades, hace especialmente delicada la obtención de estas muestras. Según la *Declaración de Datos Genéticos Humanos* de la UNESCO, la capacidad predictiva de estos estudios puede ser mayor de la que se supone al momento de obtenerlos. Los resultados obtenidos afectarían a toda una familia comprendida en la descendencia, y sus repercusiones sociales comprometerían a generaciones.

Por ejemplo, una aseguradora de salud podría establecer diferentes cuotas según las posibilidades de tratamiento de grupos familiares o comunidades, o podrían provocarse discriminaciones en la búsqueda de trabajo, si un estudio revela la posibilidad de una enfermedad.

Por ello, se debe cuidar que toda información de dato genotípico se muestre de manera que no sea posible la identificación de alguna persona en particular. La salvedad podría darse por imperativo legal, para impedir daño grave a terceros o por razones de interés público.

En relación con esto, según las reglas CIOMS es importante considerar, entre otras, las siguientes cuestiones: [15]

- Protección de la confidencialidad.
- Información acerca de la seguridad y derechos de propiedad del material biológico almacenado.
- Derecho del paciente a pedir que se elimine el material biológico y sus regis-

[15] CIOMS: pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, Santiago de Chile, Programa Regional de Bioética OPS/OMS, 2003, pp. 37 y 80.

tros, en caso que puedan resultar delicados.

• Información acerca de si el paciente tendrá acceso futuro a la información que tenga relevancia clínica.

• Si la información obtenida podrá conducir a estigmatización o discriminación.

• Información acerca de los usos secundarios (si habrá CI adicional), por ejemplo, la posible creación de líneas celulares.

Interrogantes sobre su costo-eficacia

Cuando los tests estén validados existirá una demanda real de la población para que sean utilizados.

En cuanto al principio de justicia distributiva, teniendo en cuenta el reparto de los escasos recursos de salud y los principios de solidaridad y subsidiariedad, surge preguntarse a quién aplicarle estos estudios con criterios de eficacia y efectividad.

En el caso de una persona con una enfermedad terminal sería justo aplicar un estudio costoso para asegurarnos que un analgésico le aliviará el dolor eficientemente en las últimas horas de vida. Se podría pensar que si el recurso está, hay que utilizarlo.

Sin embargo, otros consideran que no es real que todos tengamos derecho a la salud. Lo que si es cierto, es que tenemos derecho a la prestación sanitaria en su justa medida y con criterios de equilibrio. ¿Quién o quiénes decidirán qué es justo para cada paciente? Queda planteado el dilema.

CONSIDERACIONES ÉTICAS GLOBALES DE PROTOCOLOS DE FARMACOGENÓMICA

Algunas de las precauciones que debieran incluirse en los protocolos de farmacogenómica serían:

• Si se aceptasen ensayos clínicos disminuyendo la duración del estudio mediante la reducción de pacientes necesarios para probar la eficacia excluyendo aquellos que pudieran presentar efectos adversos, debería hacerse siempre la prueba de farmacogenómica. De otro modo, los eventos adversos se detectarían sólo después de la comercialización del fármaco y los daños los soportaría la población pobre y vulnerable.

• Es probable que en los ensayos clínicos participen sólo aquellos pacientes con un genotipo que haga económicamente viable la comercialización del medicamento. Podría provocar la aparición de "genotipos huérfanos". Pacientes con polimorfismos poco frecuentes para los cuales no sea rentable el desarrollo de una prueba farmacogenómica o de un tratamiento.

• La estratificación de sujetos de investigación en función de su genotipo puede producir cuestionamientos éticos por la estigmatización de los mismos, al crear una nueva categoría de clasificación de seres humanos.

• Las pruebas genéticas deben ser voluntarias, anónimas, con consejería genética antes y después de la prueba, confidenciales; y si existe un tratamiento o prevención para una situación genética, debe suministrarse sin retraso.

• Es improbable que en los países en desarrollo, los servicios de salud puedan cubrir con tratamientos personalizados todo el costo que significa realizar las pruebas de genotipo y que estas metodologías ofrezcan soluciones en salud a corto plazo. El resultado es el agrandamiento de la brecha existente entre países pobres y ricos en forma general, y la gran diferencia de acceso a la salud de la población de países considerados pobres, según su PBI promedio, que no refleja la despareja distribución interpoblacional.

• El desarrollo de nuevos fármacos limitados a determinados genotipos puede encarecer el costo de los medicamentos si no se selecciona bien la diana de la investigación. Serán necesarias nuevas regulaciones que establezcan prioridades de investigación.

• El sistema de patentes recompensa la innovación al garantizar, por un período de tiempo, el uso exclusivo de la misma. Algunos autores cuestionan que patentar este tipo de secuencias que determinan polimorfismos puede ser contraproducente en países desarrollados.

• Pero existe una tensión entre la necesidad de acceso a medicina personalizada y el uso de avances científicos y el sistema de recompensa de patentes. Esta tensión puede derivar en la disminución de pruebas de diagnóstico y terapias por el uso de pruebas genéticas que tienen valor específico para un subgrupo de la población.

• El *Hap Map* (proyecto internacional para desarrollar un mapa de haplotipos del genoma humano, 2002) es un proyecto público, aunque los fondos de las investigaciones genómicas provienen en un 70% de la industria privada, es decir, fundamentalmente, la Farmacéutica y la Biotecnológica. Estamos en la etapa de explotar -en el buen y en el mal sentido de la palabra- los resultados de la Genómica y sus posibilidades; si bien a la hora de "explotar", el Capitalismo requiere que sea una empresa privada, esto no implica que -dentro de este esquema- no se puedan hacer las cosas bien. Sin embargo, debería evitarse que estos resultados sean sólo aprovechados por las personas de mayores recursos económicos, logrando que sean accesibles a

todos por igual, en concordancia con la financiación pública del *Hap Map*.

CONCLUSIONES

Si bien es cierto que la Farmacogenómica ofrecerá grandes beneficios, es improbable que en algunos países los servicios de salud puedan cubrir los tratamientos personalizados. El resultado será el agrandamiento de la brecha existente entre países pobres y ricos en forma general, y la gran diferencia de acceso a salud dentro de países con despareja distribución económica interpoblacional.

El manejo de datos genéticos humanos exige rigurosas normas de confidencialidad ya que pueden entrañar riesgos para el ejercicio y la observancia de los derechos humanos y las libertades individuales.

Deberían hacerse estudios a gran escala en múltiples poblaciones donde la selección de datos genéticos y ambientales responda a un criterio científico.

La Bioética personalista ontológicamente fundada es un personalismo basado en la persona como ser trascendente, incomunicable e irrepetible; pone su acento en la defensa de la vida física y en la protección de la dignidad de las personas desde su concepción hasta su muerte natural. De esta manera, propone una metodología rigurosa, racional y científica que a su vez es bondadosa y humana y evitaría clasificaciones discriminatorias. La historia da numerosos ejemplos trágicos y crueles de cómo en la ansiedad de obtener progresos científicos y el afán de lograr loables fines, se ha avasallado a los más vulnerables, indefensos y alejados de la posibilidad de opinión.

El principio personalista de libertad/responsabilidad llama a la protección de una autonomía no sólo de los sujetos participantes sino de los investigadores, y de los médicos que utilizan la Farmacogenómica. Es así como toda acción debe ir acompañada de una responsabilidad basada en un juicio ético capaz de sostener un debate argumentativo que refleje el bien verdadero que brindará esa acción.

La reflexión transdisciplinar debe ser urgente y paralela a los avances en el campo de la Farmacogenómica.

BIBLIOGRAFÍA

GARBI NOVAES, M. R., LOLAS, F. y QUEZADA, A., "Ética y Farmacia. Una perspectiva latinoamericana", *Monografías de Acta Bioethica*, Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB)-Universidad de Chile, Programa de Bioética–OPS/OMS, n. 2, Chile (2009).

RODRÍGUEZ YUNTA, E., "Ética en innovación tecnológica y farmacogenómica en Ética y Farmacia. Una perspectiva latinoamericana", *Monografías de Acta Bioethica*, Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB)-Universidad de Chile, Programa de Bioética–OPS/OMS, n. 2, Chile (2009).

EMANUEL, E., "¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos", en PELLEGRINI, A. y MACKLIN, R. (eds.), *Investigación en sujetos humanos: Experiencia Internacional*, Programa Regional de Bioética OPS/OMS, Chile, 1999, pp. 33-46.

BANDRÉS, Fernando, *La Farmacogenética abre la puerta a la medicina personalizada* [en línea], nota publicada en el diario *La Nueva España* (27.03.2009), disponible en:
<http://www.lne.es/secciones/noticia.jsp?pRef=2009032700_35_739714__Gijon-Fernando-Bandres-farmacogenetica-abre-puerta-medicina-personalizada> [consulta: 01.07.2010].

CIOMS, *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*, Santiago de Chile, Programa Regional de Bioética OPS/OMS, 2003, pp. 37 y 80.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, *Review of Ethical Issues in Medical Genetics* [en línea], 2003, disponible en: <http://who.int/genomics/publications/en/index.html> [consulta: 01.07.2010].

Alrededor de 150 especialistas andaluces revisan en Córdoba las novedades en Farmacoterapia y Farmacogenética [en línea], nota publicada en página web del Servicio Andaluz de Salud, (15.04.2009), disponible en:
<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/noticia.asp?codcontenido=7865> [consulta 01.07.2010].

DAVIES, S. M., "Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and Personalized Medicine: Are We There Yet?", *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, (2006), 111-117.

RODRÍGUEZ-VILLANUEVA, J., et al., "Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para comités éticos de investigación clínica. Fundamentos científicos y marco legal", (I) *Med. Clin.*, Barcelona (2003), 120 (2): 63-7.

MORENO MUÑOZ, Miguel, "Revisión ética de protocolos de investigación en Farmacogenómica", *Arbor, Ciencia, Pensamiento y Cultura*, Consejo Superior de Investigaciones científicas (CSIC), CLXXXIV, 730, España (marzo-abril 2008), pp. 277-284.

BROCKMÖLLER, Jürgen y TZVETKOV, Mladen V., "Pharmacogenetics: Data,

Concepts and Tools to Improve Drug Discovery and Drug Treatment", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, (2008), 64, pp. 133-157.

UBEROS FERNÁNDEZ, José, *Farmacogenómica en el manejo del dolor* [en línea], nota publicada en página web de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, (13.02.2008), disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/revisiones/urgencias/farmacogenomica.htm> [consulta: 01.07.2010].

ORTEGA MATA, Manuel, *Farmacogenética, Farmacogenómica y proteómica en la medicina personalizada* [en línea], trabajo publicado en página web de la Real Academia Nacional de Farmacia, España, disponible en: <http://analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/534/552> [consulta 01.07.2010].