

Aspectos bioéticos de la farmacogenómica en la fase clínica de desarrollo de medicamentos

Bioethical aspects of pharmacogenomics in the clinical phase of drug development

Damián Mainet González

Departamento de farmacogenómica de la Subdirección de Investigaciones Biomédicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana. Cuba.

RESUMEN

La fase clínica de desarrollo de medicamentos para el tratamiento de enfermedades multifactoriales es larga y costosa. La farmacogenómica ayuda ese proceso mediante un mejor diseño de los ensayos clínicos y la selección de los pacientes con mayor probabilidad de responder con efectividad y menos reacciones adversas a los candidatos terapéuticos. Los objetivos de la presente revisión bibliográfica es exponer las ventajas de las pruebas farmacogenómicas en los ensayos clínicos de desarrollo de medicamentos, explicar las consecuencias éticas, legales y psicosociales de su aplicación y proponer algunas medidas para contrarrestar los riesgos psicosociales. Las pruebas farmacogenómicas fueron evaluada de manera simple, múltiple y combinada y cumplieron varios objetivos y funciones en las diferentes fases de los ensayos clínicos de medicamentos. La realización del consentimiento informado de los sujetos participantes en los ensayos clínicos y su evaluación por los Comité de Ética y Revisión, las acciones de las autoridades regulatorias nacionales, el cumplimiento de las regulaciones ministeriales en salud pública, la aplicación de los principios bioéticos internacionales y el análisis de cada dilema ético según sus particularidades, son medidas que buscaron favorecer el respeto a la dignidad, la autonomía e intimidad de los sujetos de investigación y facilitar la aplicación de la farmacogenómica en los ensayos clínicos de medicamentos.

Palabras clave: bioética; farmacogenómica; ensayos clínicos; desarrollo de medicamentos.

ABSTRACT

The clinical phase in the development of drugs for the treatment of multifactorial diseases is both lengthy and costly. Pharmacogenomics aids this process by providing a better design of clinical trials as well as a selection of patients with a greater probability to effectively respond and fewer adverse reactions to therapeutic candidates. The present bibliographic review is intended to reveal the advantages of pharmacogenomic tests in clinical trials for drug development, explain the ethical, legal and psychosocial consequences of their application, and propose some measures to counteract psychosocial risks. Pharmacogenomic tests were evaluated in a simple, multiple and combined manner, and fulfilled several objectives and functions at the various phases of clinical trials of drugs. Informed consent from the subjects participating in the clinical trials and their evaluation by the Ethical Review Board, actions taken by national regulatory authorities, compliance with public health ministerial regulations, application of international bioethical principles, and analysis of each ethical dilemma according to its specific characteristics, are all measures aimed at enhancing respect for dignity, autonomy and privacy of research subjects and facilitating the application of pharmacogenomics to clinical trials of drugs.

Key words: Bioethics; Pharmacogenomics; Clinical trials; Drug development.

INTRODUCCIÓN

Las primeras causas de morbilidad y mortalidad en Cuba son las enfermedades multifactoriales como: el cáncer, las arterioesclerosis cardíacas y encefálicas, la diabetes mellitus y las enfermedades autoinmunes y alérgicas.¹ En su mayoría son enfermedades crónicas e incurables y sus mecanismos fisiopatogénicos son desconocidos parcialmente. Los tratamientos de esas enfermedades todavía no son todo lo efectivo y seguro para lograr la supervivencia y mejoramiento de la calidad de vida. Los estudios cubanos de farmacovigilancia durante 10 años de empleo de medicamentos notificaron más de 110 000 reacciones adversas y 1,4 % de ellas fueron clasificadas como graves.² El proceso de desarrollo de medicamentos para estas enfermedades dura alrededor de 10 a 15 años, es tortuoso y costoso. Su fase clínica involucra gran cantidad de recursos humanos, materiales, reactivos e instituciones.³

La farmacogenética es la rama de la farmacología que estudia la influencia de las variaciones hereditarias en la respuesta a los medicamentos. Esta ciencia se ha desarrollado con los adelantos tecnológicos y metodológicos de la secuenciación rápida, masiva y automatizada de ácido desoxirribonucleico y ribonucleico y del procesamiento de gran cantidad de datos genéticos e hipótesis mediante la bioinformática. Con esos adelantos científicos se origina la farmacogenómica que estudia el efecto de un gran número de las variaciones del ácido desoxirribonucleico y ribonucleico en la farmacogenética. Las evaluaciones o mediciones de manera objetiva y confiable de esas características de los ácidos nucleicos como indicadores de una respuesta a los medicamentos son las pruebas o diagnosticadores farmacogenómicos (DFG). Estas pruebas reflejan la expresión, la función o regulación de un gen.⁴

Muy pocas pruebas farmacogenómicas se han validado científicamente, aunque se han descrito más de 150 000 diagnosticadores moleculares asociados a enfermedades.⁴ Se espera que mucho de esos diagnosticadores mejoren el proceso de selección de candidatos a fármacos con mayor efectividad y menor índice de toxicidad o efectos colaterales indeseables mediante una mejor comprensión de la base genética-molecular del proceso salud-enfermedad y de la respuesta del organismo humano a los medicamentos.⁵ También, esas pruebas faciliten el diseño de los ensayos clínicos mediante una mejor selección y estratificación de los participantes y lograr un proceso de desarrollo de medicamentos menos costoso y largo.⁶ Sin embargo, las pruebas farmacogenómicas emplean información genética que tiene alcance individual, familiar y social. Esa información empleada de forma inadecuada puede conllevar a algunos riesgos éticos, legales y psicosociales. El objetivo de este trabajo es plasmar las ventajas del uso de la farmacogenómica en los ensayos clínicos de medicamentos, exponer las implicaciones éticas, legales y psicosociales del empleo de esas pruebas genéticas y proponer algunas acciones para mitigar los riesgos y maximizar los beneficios de los sujetos participantes en los ensayos clínicos.

Ventajas de las pruebas farmacogenómicas en los ensayos clínicos de medicamentos

Los DFG se aplicarán de una forma más o menos extensa, según sea en la práctica clínica o en el proceso de desarrollo de medicamentos. La difusión de los DFG en la práctica clínica de manera independiente o acompañante de los medicamentos comercializados depende de su necesidad médica; su validez analítica y clínica y su facilidad de adquisición, realización, interpretación y generalización.⁷ La difusión de esas diagnosticadores dependerá de las diferentes funciones y objetivos que cumplan en las diferentes fases de los ensayos clínicos y lograr que este proceso sea menos costoso, largo y tortuoso. La identificación de las ventajas de la investigación farmacogenómica en los ensayos clínicos de medicamentos estimulará su aplicación por las industrias farmacológicas y biotecnológicas en los países latinoamericanos y no solo por los centros académicos y de investigación.⁸ En la asistencia médica cotidiana como en los ensayos clínicos de medicamentos se controla la precisión intraanálisis e interanálisis, la exactitud, la robustez y la estabilidad de los reactivos de esas pruebas,⁹ que garanticen la reproducibilidad y la calidad de los resultados mediante los procesos de validación y la implantación de las buenas prácticas clínicas y de laboratorio.

En los ensayos clínicos los DFG tienen varias formas de clasificarse:

- En cuanto a su grado de comprobación científica y regulatoria.
- De acuerdo al objetivo que cumplan.
- A la forma en que se analizan sus resultados.

En cuanto a su grado de aprobación científica y regulatoria, los DFG son clasificados en: exploratorios, válidos probables y válidos.¹⁰ Los diagnosticadores exploratorios son recién descubiertos en una muestra *in vitro* o *in vivo* a nivel preclínico o clínico y los resultados son verificados en otro ensayo analítico diferente. Los diagnosticadores válidos probables se han evaluados en varios estudios clínicos retrospectivos y prospectivos y los válidos se han comprobados con suficientes evidencias su correlación con el mecanismo de acción del medicamento y el efecto en la enfermedad en dos o más muestras poblacionales representativas e independientes. Estos últimos DFG forman parte de la práctica clínica.

Los DFG se clasifican en tres tipos de acuerdo al objetivo con que se emplearan en los ensayos clínicos: integrados, subrogados e integrales.¹⁰ Los DFG integrados sirven para generar o comprobar una nueva hipótesis relacionada o no con el tratamiento. Los DFG subrogados sustituyen a criterios primarios de evaluación de eficacia terapéutica (por ejemplo; el índice de supervivencia al cáncer) y ayudan al análisis de los resultados. Los DFG integrales son criterios de exclusión o inclusión de los sujetos de investigación y sirven en la estratificación de nuevos grupos de tratamiento y en la toma de decisión en cuanto el estudio.^{10,11}

Los DFG pueden ser estudiados de una manera simple, múltiple y combinada. En los DFG simple se detecta un parámetro de los ácidos nucleicos. En las pruebas múltiples son registrados muchos parámetros de esas macromoléculas en un mismo ensayo. En las pruebas combinadas ese grupo de parámetros de ácidos nucleicos son procesados mediante la bioinformática y también con la información sobre lípidos, glúcidos, proteínas y metabolitos; y otros datos clínicos y epidemiológicos. Estas dos últimas variantes permiten un análisis más global de los resultados y de los diferentes procesos fisiológicos que tienen lugar en la eficacia o la toxicidad de un medicamento. Este enfoque constituye la biología de sistema que nos reafirma el papel de la genética en su justo valor parcial y no exagerado en las enfermedades multifactoriales.

El ensayo clínico es un estudio investigativo de tipo prospectivo en sujetos humanos para demostrar la eficacia de una intervención terapéutica médica o quirúrgica, de una medida preventiva o de un procedimiento diagnóstico. Transcurre por dos grandes etapas: una controlada (fases I, II y III) y otra no controlada o fase IV, donde los DFG ejercen diferentes funciones.

La fase clínica I es la primera vez que se incluye seres humanos, se enfoca en la seguridad y se identifica dosis mínima y máxima de los candidatos terapéuticos. Los DFG en esta fase pueden correlacionar el genotipo de las propiedades farmacocinéticas (como los genes de la enzima hepática citocromo P450 o la enzima tiometilpurina transferasa) y farmacodinámicas (como el gen del receptor HER2/neu) de los candidatos terapéuticos con los resultados extremos, las dosis máximas toleradas o con las ventanas terapéuticas estrechas de algunos individuos.⁶ Algunos DFG son utilizados como integrales.

La fase clínica II examina la eficacia, la seguridad y en determinar el intervalo apropiado de dosis de candidato terapéutico en pacientes con una enfermedad o condición de interés. Los DFG en esta fase buscan una mejor correlación del fenotipo-genotipo y las diferencias en la eficacia de la respuesta a los candidatos terapéuticos entre los pacientes mediante la aproximación de los genes candidatos, cuando se conoce los mecanismos de acción de esos compuestos.

En la fase clínica III se trabaja con una población de 500 a 5000 pacientes. Se compara la nueva intervención terapéutica con un tratamiento patrón o placebo y la entidad regulatoria aprueba o no la distribución comercial del candidato terapéutico. En esta etapa a partir de los resultados de las fases clínicas I y II se puede realizar un diseño óptimo de un estudio para validar o descubrir nuevos DFG e identificar poblaciones de pacientes con la mayor susceptibilidad a reacciones adversas o aquellas que son respondedoras o no a un candidato terapéutico. Los DFG ayudan en la decisión científica de descartar o no el desarrollo de determinado candidato terapéutico, o la sustitución por otro que sea empleado en el mayor número de poblaciones respondedoras.^{10,12}

La fase clínica IV son estudios a gran escala y a largo plazo después de la promoción y comercialización de los medicamentos. Se concentra en los eventos

adversos, la morbilidad y la mortalidad. Se identifica nuevas indicaciones o combinaciones terapéuticas. En esta fase clínica los DFG estudian la relación entre eventos adversos raros y una población específica. Estas pruebas favorecen la decisión de reorientar los candidatos terapéuticos desechados por ser inseguros hacia otras poblaciones donde sean eficaces e inocuos. Se valora la necesidad real del empleo de estos DFG en la población al garantizar ser mejor tratada con los medicamentos estudiados con respecto a otros similares ya establecidos en la clínica.

Implicaciones psicosociales, éticos y legales de la medicina farmacogenómica en los ensayos clínicos de medicamentos

Con el desarrollo de las nuevas tecnologías avanzadas de generación y análisis de datos genéticos se sobredimensiona el papel de la genética en el proceso salud-enfermedad y favorece la reaparición de los riesgos psicosociales, éticos y legales. Esos riesgos son la ansiedad, el estigma y la discriminación social, un inadecuado empleo de la farmacogenómica a las necesidades de salud de los países en desarrollo, un excesivo comercio de la información genética obtenida y un acceso no equitativo a la asistencia sanitaria genética. La magnitud de esos riesgos no es mayor que el aparecido en otras investigaciones médicas.

El reduccionismo genético en la medicina exagera la importancia de los genes en la salud, en las capacidades físicas y mentales y en la felicidad individual. Se ha visto que gemelos idénticos no experimentan vidas iguales a través, de los estudios de la herencia de rasgos fenotípicos en esa población.¹³ La herencia es definida como la parte de la proporción de la varianza fenotípica total que es explicada por las diferencias genéticas. Siempre tiene valor menor que la unidad, debido a que el fenotipo final es el resultado de ese genotipo más la influencia de los factores ambientales y las interacciones de los genes entre sí, con el entorno y el estilo de vida del individuo. La educación y las influencias culturales determinan el comportamiento y la visión sobre la salud de una sociedad y la posibilidad que existan pensamientos, políticas y prácticas eugenésicas bioéticamente inaceptables.

Las características de la información genética que favorecen la aparición de los dilemas psicosociales son: la incertidumbre asociada al resultado de las pruebas genéticas sobre la predisposición del individuo, su descendencia o su familia a padecer alguna enfermedad; el desconocimiento de la trascendencia de los resultados en el momento de la realización de la prueba por el efecto pleiotrópico de los genes; y la importancia de esa información desde el punto de vista cultural y social para un grupo humano. La información farmacogenómica es beneficiosa si guía al médico a tomar una decisión sobre una medida preventiva o terapéutica efectiva a una enfermedad, sus complicaciones y secuelas y ayuda al paciente a planificar su vida personal, familiar o reproductiva. Cuando una prueba farmacogenómica evalúa la expresión de varios genes, y algunos de ellos están vinculado con la predisposición a padecer una enfermedad o condición heredable incurable o invalidante y no tratable de manera eficaz y segura; la comunicación de sus resultados puede generar riesgos psicosociales. Esos riesgos son la ansiedad, el estigma y la discriminación social cuando el individuo no se le explica adecuado, el resultado al paciente y esa información es mal interpretada por este y terceras personas afines o no. El paciente presenta temor por su futuro y su familia, y angustia por la posibilidad de perder su empleo satisfactorio en una empresa estatal, mixta o cooperativa y de ser menospreciado por la sociedad.

La apropiación indebida de la información genética puede ocurrir cuando el derecho de propiedad de las muestras biológicas caracterizadas desde el punto de vista

genómico y clínico de una población pasa a los hospitales y a los centros de investigación y se utilicen con fines mercantiles. Como ocurrió con la compañía de estudios genómicos de Islandia en colaboración con el sector público que puso a la venta los datos recogidos de su población a otras empresas para el desarrollo de medicamentos.¹³ El excesivo comercio de la información genética en el mercado biotecnológico y farmacéutico ocurre cuando los investigadores optan por la concesión de una patente sobre el uso novedoso de una secuencia de ácido desoxirribonucleico o ribonucleico en el diagnóstico de una respuesta a un determinado medicamento y se basan en predicciones funcionales de algoritmos matemáticos y no, en una adecuada demostración experimental en el laboratorio o un ensayo clínico bien diseñado.

El acceso no equitativo al asesoramiento genético aparece cuando el número de médicos especialistas en genética está muy limitado. Otros médicos o trabajadores de la salud necesitan aprender a orientar a los pacientes sobre los resultados de las pruebas farmacogenómicas y sobre los protocolos de tratamiento experimental. Los diferentes medios de divulgación científica popular tradicionales en combinación con los nuevos recursos basados en internet o intranet deben instruir a los individuos, para que sean capaces de tomar decisiones una vez informado sobre los pros y contras de un procedimiento diagnóstico o terapéutico y la contribución de la herencia a las enfermedades. En los países desarrollados los grupos de defensa al consumidor han incrementado su papel en ese sentido, además de la búsqueda de soluciones a las poblaciones minoritarias afectadas por enfermedades genéticas raras (ejemplo: el aceite de Lorenzo en la enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X: adrenoleucodistrofia), muchas de las cuales son intratables o incurables en la actualidad y no constituyen incentivos para la investigación científica y el desarrollo de medicamentos u otro tipo de intervención terapéutica por las industrias farmacéuticas y biotecnológicas.¹³

La planificación inadecuada de la investigación farmacogenómica en los países en desarrollo sucede cuando no está enfocada en las prioridades o necesidades de salud de cada sociedad en particular. Mientras los países subdesarrollados presentan las mayores causas de muerte por las enfermedades infecciosas y una población constituida en su mayoría por jóvenes. En Cuba predominan las enfermedades crónicas multifactoriales no transmisibles. Por lo que, ese dilema psicosocial se minimiza cuando la investigación genética relacionada con el desarrollo medicamentos y el fomento de medidas preventivas dirigidas a disminuir la morbimortalidad de esas enfermedades y a aumentar la calidad de vida de esas poblaciones enfermas. También, tenemos una población de adultos mayores en incremento como en los países desarrollados que también pueden beneficiarse de estas investigaciones farmacogenómicas.

Enfoque bioético de la medicina farmacogenómica para contrarrestar los riesgos psicosociales, éticos y legales

La bioética estudia la conducta humana con diversos enfoques o puntos de intersección en los conceptos, las definiciones e ideas; favorece la comunicación entre las personas de manera humilde, tolerante y respetuosa; logra la integración de varias ciencias particulares y generales; busca un consenso o concertación en el conocimiento de la realidad y lo mejor que se debe hacer sobre un problema concreto. También, crea las bases cognoscitivas y axiológicas que nos permitan reconocer las tendencias reduccionistas y pragmáticas que dificulten adaptar racional y adecuado el nuevo conocimiento generado por el uso de estas tecnologías avanzadas en beneficio de cada individuo, cualquier grupo humano y de la sociedad en armonía con su entorno. Este enfoque bioético se aplica en la farmacogenómica durante la realización del consentimiento informado de los

sujetos participantes en los protocolos de ensayos clínicos y su evaluación por los Comité de Ética Médica y Revisión (CER) institucionales y regionales, las acciones de las autoridades regulatorias, el cumplimiento de las regulaciones ministeriales en salud pública, la aplicación de los principios éticos internacionales y el análisis de cada dilema ético de los estudios genéticos según sus particularidades.

El consentimiento informado es un proceso gradual que transcurre desde la preparación hasta el final del ensayo clínico donde los investigadores le brindan información oral y escrita comprensible sobre el objetivo del estudio; cuáles son los riesgos, beneficios y alternativas a los participantes para su aceptación o no a someterse un procedimiento diagnóstico o terapéutico. Además, se explica cómo se protegerán sus derechos para que puedan tomar una decisión libre y voluntaria sobre su participación revocable sin presiones; la finalidad con que se va a obtener, a utilizar y conservar los datos y las muestras biológicas; la protección de la intimidad y la privacidad¹⁴ y a decidir ser o no informado de los resultados de investigación y el destino de las muestras biológicas.¹⁵ En este proceso se pone en práctica el principio bioético de respecto por las personas y su autonomía. El consentimiento informado tiene carácter jurídico porque se recoge la firma de los investigadores y de los voluntarios o de un representante legal o tutor en los casos requeridos.

La realización del consentimiento informado es aprobada por los CER. Estos comité también evalúan la validez social, económica y científica de los proyectos de investigación asistenciales y los ensayos clínicos; la calidad del diseño del ensayo; el tamaño adecuado de la muestra poblacional, según lo que se quiere demostrar; y la existencia de una selección equitativa, una proporción favorable de los beneficios sobre los riesgos y un respeto por la integridad de las personas participantes. La composición del CER debe ser multidisciplinaria: debido a la complejidad de los dilemas que se analizan (biólogos, genetistas, médicos, antropólogos, sociólogos, psicólogos, farmacólogos), pluralista: porque atañe a todos los ciudadanos y debe analizarse desde diferentes puntos de vista (filósofos, abogados, parlamentarios, religiosos, investigadores, legos) e independiente a la institución que patrocina el estudio. Sus integrantes con una adecuada preparación profesional deben tener una actitud crítica sobre el ensayo clínico y el deseo de brindar o compartir sus conocimientos en la mejor forma posible; aun cuando hayan cumplido con sus tareas docentes, investigativas y asistenciales.¹⁶ Se trata con este comité de minimizar los potenciales conflictos de intereses y cumplir con el compromiso de rendir cuenta pública de que la investigación clínica es éticamente adecuada.

Los CER ya se encuentran dispersos y generalizados en una cantidad superior a 100 por todo el territorio cubano y su trabajo de evaluación de ensayos clínicos se complementa con la autorización legal del Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Medios Diagnósticos (CECMED).¹⁷ Este centro ha empezado a estudiar los siguientes aspectos de la farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos:¹⁸

- a) el empleo de DFG para detectar la toxicidad en modelos animales y su aplicación en los criterios de selección de candidatos terapéuticos para disminuir las reacciones adversas clínicas en los ensayos clínicos.
- b) el aumento del índice de éxitos de los candidatos terapéuticos en los ensayos clínicos mediante DFG de tipo integral.
- c) los criterios en la validación analítica de las pruebas farmacogenómicas y los procedimientos de análisis de datos.
- d) la proporción de cada variante genética en la muestra poblacional para un adecuado diseño, análisis e interpretación de los resultados.

- e) la necesidad de entrenamiento a investigadores y doctores en cuanto al asesoramiento genético y a la selección correcta del medicamento según el paciente, la enfermedad y la dosis mediante la farmacogenómica.
- f) la información farmacogenómica cómo debe aparecer en la etiqueta de los productos.

En las resoluciones del Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP) con respecto a la recogida, el uso, el tratamiento y la conservación de los datos y las muestras biológicas con fines de estudios genéticos se cumple con el principio bioético de la privacidad y el respeto por la intimidad.¹⁵ La intimidad representa los aspectos más secretos, preciados y vulnerables de un ser humano. Esta se protege con la confidencialidad que significa no suministrar información sobre la vida, la salud, las enfermedades y las posibles causas de muerte del participante en el ensayo clínico a otra persona que no sea aprobado primero por él. Las muestras biológicas para estudios genéticos y sus datos clínicos asociados son confidenciales. Se respeta la voluntad expresada en el consentimiento informado del participante de conocer o no sus riesgos hereditarios, en especial si no existe un tratamiento o una medida preventiva actual efectiva. El control de las muestras biológicas de los ácidos nucleicos es familiar y no es sólo personal. Los familiares pueden tener acceso a conocer su estado genético y no, el de los demás. Las terceras partes tendrán sólo acceso a la información por razones de seguridad pública o médico-legal, sean mencionadas por el donante en el consentimiento informado o investigadores autorizados con la condición de la protección de la privacidad.¹⁹

El MINSAP aprueba la creación de banco de muestras biológicas humanas con fines asistenciales, diagnósticos e investigativos genéticos y ha designado como órgano asesor y evaluador de esa actividad en el país: el Centro Nacional de Genética Médica.¹⁵ Las muestras biológicas de ácidos nucleicos con secuencias determinadas no son objetos de patente industrial ni de comercio, según la legislación cubana y la declaración internacional sobre el genoma humano y los derechos humanos.²⁰ Ese Ministerio es favorable al intercambio de muestras biológicas con fines de colaboración científica entre proyectos nacionales e internacionales en busca del mejoramiento de los conocimientos de esas enfermedades para su posible prevención, alivio o cura. El intercambio de archivos y muestras biológicas para estudios investigativos debe ser ventajosa para cada una de las partes colaboradoras, seguir los principios éticos internacionales y nacionales de los países participantes, así como sus características culturales. De ese modo, se practica el principio bioético de la solidaridad al buscar el bien común, el bien a todos y a cada persona.²¹ Ese Ministerio en conjunto con los investigadores y trabajadores de la salud trabajan por una información genética humana sujeta al fin moral de la dignidad e integridad personal y a las tecnologías que hacen posible ese conocimiento sean aplicadas, según los principios bioéticos de prudencia, justicia y equidad sin discriminación por raza o etnicidad, género u orientación sexual, religión, territorio, capacidad, distinción grupal o personal; como se ha propuesto en la Declaración internacional sobre los datos genéticos humanos y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos humanos.^{22,23}

La atención médica cubana es gratuita, preventiva, participativa, sustentable y personalizada desde el médico de la familia, los policlínicos, los hospitales hasta los institutos de especialidades médicas, lo cual disminuye los riesgos de pérdida de trabajo y de seguridad social. A medida que se avanza de la asistencia sanitaria desde la comunidad hasta la más especializada se logra una mayor personalización de la atención médica. En el caso particular del tratamiento farmacológico, hoy su individualización está basado en dos pilares muy potentes: la monitorización de la evolución clínica de los pacientes tratados y la determinación de las

concentraciones séricas de los medicamentos. Con la farmacogenómica se busca una mayor personalización del tratamiento farmacológico mediante el estudio de las diferentes variaciones genotípicas y de expresión génica de los seres humanos. Sin embargo, en la aplicación de pruebas farmacogenómicas en el desarrollo de los medicamentos aparecen riesgos que se minimizan por un conjunto de acciones preventivas (tabla). Esas acciones y la conducta en las distintas fases del ensayo clínico frente a los diferentes tipos de muestras biológicas clasificadas según la información asociada de identidad personal, los hallazgos genéticos inesperados y el papel de los CER en la solución de los dilemas éticos deben ajustarse a las particularidades de cada proyecto farmacogenómico.

Tabla. Riesgos psicosociales, éticos y legales en la aplicación de las pruebas farmacogenómicas en los ensayos clínicos de medicamentos y las medidas para contrarrestarlas

Riesgos psicosociales, éticos y legales	Medidas para contrarrestar esos riesgos
Sobrevaloración de los aspectos genéticos en el tratamiento de enfermedades multifactoriales.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuar con la farmacovigilancia del medicamento para el estudiar el efecto de los factores ambientales en la eficacia y seguridad de estos. 2. Favorecer el enfoque de biología de sistema y bioético en el proceso de desarrollo de medicamentos y en la preparación de investigadores, doctores y asesores. 3. Aumentar la divulgación científico-técnica sobre el papel de los factores genéticos, sociales, y ambientales en las enfermedades multifactoriales y la acción de los medicamentos.
Estigma social de los pacientes como "no respondedores" o "difíciles de tratar" con el riesgo de pérdida del trabajo. Ansiedad. Discriminación social	<ol style="list-style-type: none"> 1. Educar a los trabajadores e investigadores de la salud en los principios éticos de protección de la privacidad y la intimidad de los sujetos de investigación y en evitar cualquier tipo de discriminación social. 2. Empleo de muestras biológicas y datos genéticos codificados y pedir el consentimiento informado a los participantes en los ensayos clínicos. 3. Valorar el paciente y la enfermedad que es estudiada y brindar asesoramiento genético en los casos requeridos. 4. Controlar la calidad de los análisis de laboratorio realizados. 5. Favorecer la investigación de medicamentos específicos a genotipos sobre los específicos a raza o grupo étnico mediante el predominio de la evidencia científica sobre los prejuicios raciales o sociales. 6. Garantizar la inclusión de grupos minoritarios étnicos en los ensayos clínicos y su representación en los Comité de Ética y Revisión, los cuales pueden ser beneficiados con la indicación de esos candidatos terapéuticos finalmente aprobados.
Planificación no adecuada de la investigación genética en los países en desarrollo.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de la investigación de medicamentos y la farmacogenómica hacia las enfermedades con mayor peso en la morbilidad nacional. 2. Búsqueda de proyectos de investigación auspiciados por la Organización Mundial de Salud u otra organización internacional que favorezcan la transferencia de tecnologías o la colaboración en farmacogenómica entre los países en desarrollo regionales o interregionales o entre estos países y los países desarrollados. 3. Valorar los siguientes factores en el establecimiento de pruebas farmacogenómicas asociadas a medicamentos: la necesidad médica real de su aplicación, su validez analítica y clínica, la facilidad de su adquisición, realización y la interpretación de sus resultados, y una adecuada relación costo-beneficio y riesgo -beneficio en su indicación.

Durante el desarrollo de los ensayos clínicos las muestras y los datos de los participantes en la investigación pasan por dos grandes fases. Una fase donde se recoge los datos genéticos y muestras biológicas asociadas (muestras identificadas) o disociadas con reversibilidad (muestras codificadas o doblemente codificadas) de una persona identificable y desde el punto vista ético, se debe realizar el

consentimiento informado del individuo para este tipo de prueba y la aprobación del ensayo clínico por un CER. La recogida, el tratamiento y la conservación de esas muestras y datos genéticos son inspeccionados por las entidades regulatorias. En la otra fase, cuando el estudio ha concluido y se quiere la muestra biológica y los datos clínicos asociados para otro fin que el deseado al principio por el investigador y el sujeto de investigación. Aquí, las muestras identificadas o codificadas deben ser convertidas en anónimas (disociadas sin retroceso de la identidad del participante), de acceso público y bajo la custodia de la institución responsable de la investigación. De ese modo, esa información comunitaria no tiene propietario, sino que es protegida de un mal empleo por terceras personas o entidades. Para estas muestras y datos clínicos anónimos no es necesario el consentimiento ni la inspección regulatoria. Pero, se debe realizar la conservación y utilización de las muestras con una calidad adecuada para lograr resultados satisfactorios y reproducibles en la investigación.

Los datos genéticos y muestras biológicas identificadas y codificadas no son necesarios para la investigación de DFG exploratorios o válidos probables. Sin embargo, para la validación de los DFG integrales, integrados y subrogados hace falta brindar la información necesaria durante el proceso de consentimiento informado acerca de los riesgos de esas pruebas. Los diagnosticadores exploratorios o válidos probables son descubiertos desde la fase preclínica y en la fase clínica I del proceso de desarrollo de medicamentos. Esos DFG para que se conviertan en válidos requieren de una evaluación en grupos de muestras poblacionales mayores, por lo que en general se realizan en las fases clínicas II y III.

Los hallazgos genéticos casuales o inesperados son aquellos encontrados en los sujetos de investigación de un ensayo clínico que tiene importancia reproductiva o de salud para este y no está dentro de los objetivos de investigación.²⁴ Esos hallazgos son debido al análisis de gran número de variaciones de secuencias nucleotídicas o de expresión de genes en las investigaciones farmacogenómicas. La conducta a seguir por los investigadores frente esos hallazgos tiene tres posibilidades. Ese descubrimiento constituye un beneficio neto relevante que disminuye las probabilidades de eventos graves o amenazantes de la vida del participante voluntario; en ese caso se debe comunicar de manera abierta y sin demora esa información. Cuando las ventajas netas de ese hallazgo casual son probables y se espera más beneficios que riesgos psicosociales se realiza la comunicación con prudencia y discreción. Cuando los beneficios son improbables o indeterminados y menores que los riesgos psicosociales, no se comunica el hallazgo inesperado al sujeto de investigación. También en caso de dudas por parte de los monitores del ensayo clínico se puede pedir asesoramiento al CER institucional o regional participante del ensayo clínico. Los integrantes de ese comité valoran en el estado actual de los conocimientos científicos si los genes evaluados tienen una función o un efecto demostrado en el proceso salud-enfermedad y en la reproducción humana y declaran que ese hallazgo casual debe o no comunicarse. Esta conducta refleja una decisión transitoria para disminuir las probabilidades de producir alarma o ansiedad sin motivo necesario en el individuo.

Los CER tienen autoridad para sugerir modificaciones a las investigaciones farmacogenómicas durante su ejecución y recomendar al CECMED la detención del ensayo, si existe un predominio de los riesgos sobre los beneficios de los participantes. Entre las modificaciones o sugerencias del CER están:

a) decidir hasta qué grado puede ser específico el documento de consentimiento informado para el estudio de DFG y si es complementario o independiente al protocolo de ensayo clínico del candidato terapéutico.

- b) coordinar de modo satisfactorio con los monitores del ensayo clínico el asesoramiento genético en los casos que sea necesario.
- c) verificar la conversión de muestras biológicas identificadas o codificadas en muestras anónimas para estudios farmacogenómicos.
- d) favorecer la aprobación de candidatos terapéuticos y pruebas farmacogenómicas específicos a genotipos y no, según la raza o un grupo étnico determinado.

Con esta última tarea de los CER se evita prejuicios raciales o sociales en la práctica clínica y no se repitan los dos hechos siguientes reportados. El dinitrato de isosorbida e hidralacina (Bidil) fue aprobado para su comercialización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, sólo a la población de descendencia afronorteamericana.^{25,26} La prueba genética BRCA2 de diagnóstico de predisposición genética a padecer cáncer mamario se renovó su patente en las oficinas europeas para su único empleo a la población femenina de descendencia judía asquenazí.²⁵

AGRADECIMIENTOS

A la *Dra. Diana García del Barco Herrera* por la revisión crítica al manuscrito y las sugerencias realizadas.

CONFLICTOS DE INTERESES

No se declara conflicto de intereses por este artículo de opinión personal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anuario Estadístico de Salud de Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud Pública; 2014 [citado 16 Jun 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
2. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri MC, Calvo Barbado DM, et al. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. *Rev Cubana Salud Pública*. 2014; 40(4):263-75.
3. Magos Guerrero GA, Lorenzana Jiménez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Fac Med UNAM*. 2009; 52(6):260-4.
4. Novelli G, Ciccacci C, Borgiani P, Papaluca AM, Abadie E. Clinical Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. *Cases Miner Bone Metab*. 2008; 5(2):149-54.
5. Hernández Betancourt JC, Serrano Barrera O. La medicina personalizada, la revolución genómica y el Sistema Nacional de Salud. *Rev Cubana Salud Pública*. 2014; 40(4):379-91.
6. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research,

Center for Devices and Radiological Health. Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. U.S. Guidance for Industry [Internet]. 2013 Jan [citado 9 abr 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

7. Shah J. Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *BMJ*. 2004;328:1482-86.

8. Quiñones LA, Lavanderos MA, Cayún JP, García-Martin E, Agúndez JA, Cáceres DD, et al. Perception of the Usefulness of Drug/Gene Pairs and Barriers for Pharmacogenomics in Latin America. *Curr Drug Metab*. 2014 feb [citado 30 jun 2015] DOI: 10.2174/1389200215666140202220753. Disponible en: <http://www.researchgate.net/publication/260194258>

9. Suardiáz Pareras JH. Capítulo 4. Fase posanalítica. En: Suardiáz-Pareras JH, Cruz C, Colina A, editores. *Laboratorio Clínico*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 35-9.

10. Florin Dan P. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy. *World J Meth Methodol*. 2014;4(1):26-45.

11. Schilsky RL, Doroshow JH, LeBlanc M, Conley BA. Development and Use of Integral Assays in Clinical Trials. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1540-46.

12. Peterson Iyer K. Pharmacogenomics, Ethics, and Public Policy. *Kennedy Inst Ethics J*. 2008;18(1):35-56.

13. Francke U. The human Genome Project: Implications for the Endocrinologist. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(suppl 6):1395-408.

14. Fariñas Rodríguez L, Gómez Zabala Z, Llamas Paneque A, de la Peña Pino R, Pérez Mateo MT, Pupo Balboa J, et al. Comité de Ética de la Investigación del Centro Nacional de Genética Médica. Recomendaciones para la confección del formulario de consentimiento informado. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2010;4(1):59-60.

15. Ministerio de salud pública. Resolución ministerial No. 219: Normas éticas para la protección de la información genética de ciudadanos cubanos que participan en investigaciones o se les realizan diagnósticos asistenciales en las que se accede a datos relativos al individuo y sus familiares, así como el material biológico a partir del cual puede obtenerse su ADN. *Gaceta oficial Extraordinaria de la República de Cuba*. 2007;(29):129-33.

16. Cañete Villafranca R, Brito Pérez K, Valerio Urgelles LD, Marcel Sounouve K, Valdés Villafranca R. La membresía de las comisiones de Ética Médica. *Rev Méd Electrón*. 2014 [citado: 7 abr 2015];36(4). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol4%202014/tema11.htm>

17. Acosta Sariego JR. Capítulo V Texto y contexto bioético cubano. En: Acosta Sariego JR, editor. *Los árboles y el bosque. Texto y contexto bioético cubano*. La Habana: Publicaciones Acuario del Centro Félix Varela; 2009. p. 223-303.

18. Ramirez D, Orta D, Pérez Y, Pérez-Cristiá R. Developing pharmacogenomics guidance in Cuba - Scrip regulatory affairs - Pharma and biotech regulatory

guidance - expert news and analysis. 2011 [citado 20 sept 2011]. Disponible en: <http://www.rajpharma.com/productsector/pharmaceuticals/>

19. Del Campo Avilés JA. La ética en el laboratorio clínico. CCM de Holguín. 2013; 17(1):84-7.

20. Unesco.org [internet]. París: Conferencia General de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, La Ciencia y la Cultura. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. 11 nov 1997 [citado 31 jul 2015] Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

21. Martínez Gómez JA. Bioética y Solidaridad. En: Vázquez-Díaz R, editor. Fundamentos para una bioética global. Sancti Spíritus: Ediciones Luminaria; 2013. p. 36-54.

22. Unesco.org [internet]. París: Conferencia General de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, La Ciencia y la Cultura. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. 16 oct 2003 [citado 25 ago 2015]. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

23. Unesco.org [Internet]. París: Conferencia general de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, La Ciencia y la Cultura. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. 19 oct 2005 [citado 17 jul 2015] [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

24. Eckstein L, Garrett JR, Berkman BE. A Framework for Analyzing the Ethics of Disclosing Genetic Research Findings. J Law Med Ethics. 2014; 42(2): 190-207.

25. Weigmann K. Racial medicine: here to stay? EMBO Rep. 2006; 7(3): 246-49.

26. Olivier C, Williams-Jones B. Pharmacogenomic technologies: a necessary "luxury" for better global public health? Globalization and Health [Internet]. 2011 [citado 24 ene 2012]. Disponible en: <http://www.globalizationandhealth.com/content/7/1/30>

Recibido: 3 de noviembre de 2015.

Aprobado: 4 de noviembre de 2015.

Damián Mainet-González. Departamento de farmacogenómica de la Subdirección de Investigaciones Biomédicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana. Cuba.

Correo electrónico: damian.mainet@cigb.edu.cu