

Farmacogenética, farmacogenómica y medicina de precisión o personalizada: implicaciones sobre la formación de los médicos a futuro

Autor: Germán Valenzuela Pérez. Médico y Farmacólogo, Universidad Nacional de Colombia; Bioeticista, Universidad El Bosque; Profesor Asociado, Universidad El Bosque; Profesor Invitado, Universidad Nacional; Ex Presidente de la Asociación Colombiana de Farmacología.

Palabras clave: medicina de precisión, fenotipo, genotipo, biológicos, biotecnológicos, anticuerpos monoclonales, farmacogenética, farmacogenómica.

Introducción

Las reflexiones que a continuación voy a presentar en este artículo las quiero contextualizar en dos citas que hace el Dr. Alejandro Gaviria en su libro *Otro fin del mundo es posible*^[1], donde, al comenzar el Capítulo 2 recuerda a Aldous Huxley y a Alejandro Jadad, ambos filósofos, humanistas, y este último además médico e investigador colombiano. Dice Huxley: “La ciencia médica ha progresado tanto que ya casi no quedan seres humanos sanos”, y Jadad menciona que, la OMS define salud como “un estado de completo bienestar, físico, mental y social”, definición sobre la cual el comenta: “La salud no es un estado de completo bienestar, es la capacidad que tienen las personas o comunidades de gestionar aquellos desafíos físicos, mentales o sociales que se les presentan en la vida”. Al final reflexionaremos nuevamente sobre estas opiniones.

Del chamanismo a las ciencias ómicas^[2],

La historia de la humanidad ha dedicado gran parte de su existencia a buscar intensamente una curación, alivio o prevención a los males que la aquejan. Las soluciones se han planteado según el conocimiento e interpretación que el hombre ha dado de las infinitas noxas que lo afectan a él y a su entorno. La asociación de la génesis de la enfermedad con lo sobrenatural o mágico lo inducen a buscar alternativas igualmente mágicas y espirituales. La estructuración de un saber más avanzado

Serie Informes de Revisión – abril 2021
Farmacogenética, farmacogenómica y medicina de precisión o personalizada:
implicaciones sobre la formación de los médicos a futuro

soportado en la observación de su entorno y la transmisión del conocimiento ancestral, lo lleva a experimentar con lo natural, que por siglos demostró aliviar y en algunas ocasiones curar enfermedades, y nace la botánica y la fitoterapia. La utilización de plantas y posteriormente de extractos, permite finalmente, en algunos casos, aislar finalmente sus compuestos químicos activos. Un buen e histórico ejemplo, entre los incontables que hay, fue el sauce, de donde se extrajo y sintetizó el ácido acetil salicílico.

Se considera el nacimiento de la farmacología a comienzos del Siglo XVIII. El método empírico, la interpretación de lo observado y la experimentación con ensayos de prueba/error, fomenta una investigación más sustentada en evidencia, y así el conocimiento científico construido en investigación objetiva, validada y justificada se hace necesario. El siglo XIX marca el inicio de la era de las moléculas de síntesis química, origen de la química moderna, y se avecina una gran centuria... El siglo XX, época del desarrollo trascendental de la bioquímica, la biofísica, la fisiología. La investigación entonces se adentra en lo molecular, y más específicamente, hacia 1938, aparece la biología molecular que abre las puertas a un profundo estudio y desarrollo de la genética. En 1962 Watson y Crick reciben el nobel de medicina por sus investigaciones sobre el ADN iniciadas hacia 1953, motivando el estudio más profundo del genoma. En los 80, un grupo de mentes brillantes decididas a impulsar la investigación genética, aprovechando el descubrimiento de mejores técnicas basadas en la utilización de los polimorfismos, la inmunoelectroforesis, la reacción en cadena de la polimerasa, entre muchos otros hallazgos, inicia el Proyecto del Genoma Humano (PGH), en el cual participó Crick. En pleno nacimiento de este siglo, año 2001, la *Revista Nature*, en su volumen 15, de febrero del 2001, publica los resultados que anuncian la secuenciación en un 90% de los tres mil millones de pares de bases que forman el genoma humano. La secuenciación completa se presenta en abril del 2003, con dos años de anticipación de lo planeado.

Se concluye que la farmacología y su aplicación terapéutica están ligadas estrechamente a la medicina, se podría afirmar que son inseparables, y no se concibe gran parte del acto médico sin que se piense en una alternativa farmacológica. El desarrollo de este simple concepto es paralelo a la historia del hombre dada su irremediable condición de mortal.

La farmacología y la terapéutica en el entorno de la genómica: farmacogenética y farmacogenómica^[3]

Lo referido en los párrafos anteriores nos dice que los grandes desarrollos farmacológicos se hicieron en los dos últimos siglos, y si se es más preciso, en los últimos 70 años de la humanidad. Esto corrió paralelo al desarrollo de la genética y construyó un conocimiento tan rápido, eficiente y preciso que transformó dramáticamente el entendimiento de la fisiología, la fisiopatología, y por lo tanto la terapéutica, llevándolas de lo general a lo específico, es decir, al ámbito molecular. Estamos tratando ahora de entender cómo ese ámbito molecular, esa complejidad biológica, interactúan entre sus diferentes componentes guardados en una información genética decodificada, pero hasta ahora muy elementalmente entendida. A pesar de lo anterior, ya hay muchísimas “subespecialidades” asociadas al genoma investigando los diferentes niveles moleculares, si se relacionan entre ellas y cómo lo hacen; se han denominado Ciencias ómicas^[4], entre otras: genómica, epigenómica, proteómica, metabolómica, transcryptómica, exposómica, lipidómica y citómica.

Pero, en el ámbito de la farmacología, la farmacogenómica y la farmacogenética ocupan un lugar muy especial. La farmacogenética estudia, cómo las diferencias genéticas inter e intraindividuales influyen sobre la variabilidad de la respuesta y la tolerancia individuales a la administración de fármacos. De ello se desprende que la farmacogenética es trascendental en la correcta selección de un fármaco para un paciente específico, con una patología específica, y todo ello basado en la respuesta genética individual; el análisis evaluará igualmente la seguridad de ese fármaco en cuanto a posibles interacciones con alimentos, otros medicamentos, sus vías metabólicas más importantes, su potencial alergénico, etc. En resumen, partiendo del genotipo se puede seleccionar un fármaco preciso para un individuo específico.

Para lograr todo esto se entiende que es indispensable hacer perfiles genéticos. Implicaría primero estudiar un genotipo, y luego decidir, por algún algoritmo desarrollado que simplifique y oriente al médico, seleccionar cuál es la opción farmacológica ideal para un paciente determinado.

Ahora bien, para dar ese fármaco ¡hay que desarrollarlo!, entonces aparece la farmacogenómica, que estudia el genoma humano en busca de blancos terapéuticos específicos, y a partir de allí, desarrollar

Serie Informes de Revisión – abril 2021
Farmacogenética, farmacogenómica y medicina de precisión o personalizada:
implicaciones sobre la formación de los médicos a futuro

nuevos medicamentos. Un ejemplo relativamente reciente es el *Trastuzumab*, un anticuerpo monoclonal para “atacar” el receptor HER₂. La sobreexpresión de este receptor se relaciona con cáncer de mama, y por lo tanto inhibirlo, controlará la proliferación de células cancerosas, pero solo en las mujeres que producen HER₂, aproximadamente el 30% de las que presentan cáncer de mama. A una mujer que no expresa genéticamente el HER₂, no le sirve el *Trastuzumab*.

Ahora bien, es deseable que un biológico siendo tan específico para una enfermedad actuara solamente sobre el blanco terapéutico deseado sin inducir efectos colaterales, pero este balance riesgo/beneficio ideal es aún difícil de alcanzar debido a la complejidad de los aspectos funcionales.

Es cierto también que los prematuros desarrollos farmacológicos derivados del entorno genético, conocidos como biológicos y biotecnológicos, han planteado a la humanidad problemas de equidad, acceso, bien común, justicia social, justicia en salud, autonomía médica y aumento del gasto en salud que amenaza la sostenibilidad de los sistemas, a esto se le suma, el determinar cuáles deben ser las nuevas competencias en farmacología de los estudiantes de pre y posgrado en el futuro, planteamiento base de esta revisión.

Medicina personalizada de precisión^[4]

La medicina personalizada de precisión o individualizada es la aplicación de los conceptos previamente revisados no solamente a fármacos, sino a toda la práctica clínica de acuerdo con las características biológicas individuales de cada paciente, con el fin de conocer los probables riesgos asociados a un marcador genético de enfermedad, predecir la respuesta al tratamiento, y ofrecer un pronóstico más preciso sustentado en su perfil genético. Esta nueva forma de medicina ofrecerá tratamientos más eficaces y seguros, pero obligará a implementar algoritmos de manejo muy precisos, cambios corporativos, organizativos, económicos, académicos, curriculares y paralela e indiscutiblemente necesarios, análisis éticos, revisiones jurídicas muy amplias y seguramente muy diferentes a las existentes.

Serie Informes de Revisión – abril 2021
Farmacogenética, farmacogenómica y medicina de precisión o personalizada:
implicaciones sobre la formación de los médicos a futuro

Enseñanza futura de la farmacología

La medicina personalizada obliga a repensar la enseñanza médica futura incluida la farmacología, haciendo un mayor énfasis sobre su protagonista, el genoma. Entonces, debemos preguntarnos ¿nuestras Facultades de Medicina están preparadas para este cambio?

La realidad de la farmacología es que, en pocos años, como lo hemos planteado a lo largo del artículo, los desarrollos del genoma en el campo farmacológico traerán más biotecnológicos, desplazado y/o complementado progresivamente a los millares de principios activos de síntesis química. Según la importante revista, *Evaluate Pharma® World Preview 2020*^[5], las áreas de más evolución en biotecnológicos son: oncología, sistema nervioso central, endocrinología, hematología, inmunomoduladores, neumología, gastroenterología, cardiología y musculoesquelético; refiere que la prescripción de medicamentos biotecnológicos crecerá del 29% de participación actual, a un 36% en el 2026, y los fármacos de síntesis química decrecerán, del 70% al 65%. En ventas totales de industria farmacéutica los biotecnológicos, al 2026, representarán el 56% del total de ventas de la industria, esto significa que en el mismo período pasarán de vender 284 billones de dólares, a 505 billones de dólares. Alguien preguntará, ¿y esto tiene que ver con la formación futura de médicos?

Conclusiones sobre implicaciones futuras

1. **La bioética con énfasis en la equidad en salud y la viabilidad del sistema de salud deben ser parte importante de la formación médica:** la formación médica en terapéutica hasta el día de hoy se basa en el manejo de la enfermedad, con análisis que van de lo general a lo individual, e intervenciones farmacológicas fundamentadas en principios activos de síntesis química. Difícil era imaginar un nuevo enfoque terapéutico basado en lo individual, personalizado, preciso y fundamentado en lo genómico, con tratamientos biotecnológicos que ofrecen un fármaco para un paciente específico. Estos avances son reales, cada vez más frecuentes y eficaces, ofreciendo aparentemente una mayor seguridad. Sin embargo, su alto costo hace que no estén al alcance de la gran mayoría de los pacientes, lo que genera inequidad e injusticia en salud. Esto se subsana gracias a la cobertura del Estado, el cual los dispensa, pero a expensas de poner en riesgo la estabilidad a largo plazo del sistema de salud. En este sentido, se hace necesaria una concertación

Serie Informes de Revisión – abril 2021
Farmacogenética, farmacogenómica y medicina de precisión o personalizada:
implicaciones sobre la formación de los médicos a futuro

que permita mantener un balance entre la oferta y disponibilidad de estos medicamentos por el Estado, y las ganancias buscadas por la industria. Si eso no se consigue, y debido a que los médicos son la fuente primaria de la prescripción, estos deberán ejercer la autonomía profesional, balanceando el bien común con el individual. Por lo anterior, la formación en ética de los estudiantes debe ser transversal en las facultades de medicina y enfocadas en temáticas de justicia sanitaria.

2. **Modificación de la estructura curricular vigente con énfasis en genética:** entendiéndose que las decisiones médicas en terapéutica en un futuro inmediato estarán impregnadas de manera crítica por lo genómico, se necesitará un mayor énfasis en genética que deberá ser transversal a la carrera, sin necesariamente caer en el genocentrismo, y esto, no solamente en el entorno de la farmacología.

3. **Implicaciones jurídicas:** la investigación genómica genera una gran cantidad de datos que revelan aspectos sensibles de los individuos. El tratamiento de estos requerirá del desarrollo de un marco jurídico que garantice el derecho a la protección de datos personales. La formación médica deberá incluir tanto la perspectiva bioética como la jurídica, la primera que permita el juicio crítico y la correcta toma de decisiones en este ámbito, y la segunda, que habilite para entender las responsabilidades inherentes a los derechos de las personas y las comunidades titulares de los datos.

4. **Otros costos a veces no pensados:** para decidir un correcto tratamiento basado en farmacogenómica, además de la disponibilidad del biotecnológico, se hará indispensable hacer un análisis farmacogenético previo. ¿Quién debería asumir estos costos adicionales al fármaco?, ¿el laboratorio fabricante del medicamento?, ¿el paciente?, ¿el Estado?

En el contexto de la medicina de precisión, parece sensato que este costo lo asuma quien produce el medicamento, dado que sin esta información es imposible determinar si el fármaco es el indicado.

Serie Informes de Revisión – abril 2021
**Farmacogenética, farmacogenómica y medicina de precisión o personalizada:
 implicaciones sobre la formación de los médicos a futuro**

Termino este artículo retomando lo planteado al inicio: “La ciencia médica ha progresado tanto que ya casi no quedan seres humanos sanos”, y “La salud no es un estado de completo bienestar, es la capacidad que tienen las personas o comunidades de gestionar aquellos desafíos físicos, mentales o sociales que se les presentan en la vida”. Estas dos reflexiones nos llevan a que debemos adelantarnos y empezar a formar médicos que conozcan esta nueva forma de medicina, pues se verán abocados a ella y tendrán que enfrentarla, no como un problema, sino como una valiosa realidad.

Referencias

1. Gaviria A. Otro fin del mundo es posible. Editorial Planeta. 2ª ed. Sep. 2020. p. 33.
2. Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13ª ed. 2018. Capítulo 1, La invención de los fármacos y la industria: pp. 3-16; Capítulo 7, Farmacogenética: pp. 145-168.
3. Orfao A*. Informes Anticipando. Ciencias ómicas. Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión. 2019. pp. 1-30.
4. Romeo Casabona CM*, Nicolás Jiménez P, de Miguel Beriain M. Retos Éticos y Necesidades Normativas en la Actividad Asistencial en Medicina Personalizada de Precisión. Grupo de Investigación Cátedra de Derecho y Genoma Humano. UPV/EHU
5. Evaluate Pharma® World Preview. 2020. pp. 1-165

* Carlos María Romeo Casabona: Catedrático de Derecho Penal. I.P. Coordinador Grupo de Investigación Cátedra de Derecho y Genoma Humano, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV/EHU

* Alberto Orfao: Profesor Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, Investigador del Centro de Investigación del Cáncer, Coordinador de la Unidad de Investigación Consolidada de Citómica, Director Científico del Banco Nacional de ADN Carlos III y de la Red de Biobancos de Castilla y León