

## Estudios farmacogenéticos en ensayos clínicos: aspectos éticos y legales

M<sup>a</sup> C. GALLEGO GARCÍA, J. J. ESCRIVÁ MUÑOZ<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> T. COLOMINA MAÑÁ<sup>2</sup>

*Dra. en Farmacia. Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia. <sup>1</sup>Dr. en Farmacia. Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Secretaria del CEIC. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

### Resumen

La valoración de estudios farmacogenéticos por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) presenta dificultades en sus aspectos éticos y legales.

La farmacogenética estudia la variabilidad individual en la respuesta farmacológica, determinándola genéticamente; su desarrollo puede conseguir que tratamientos que actualmente son empíricos puedan ser individualizados. Por este motivo cada vez es mayor el número de ensayos clínicos (EC) que incorporan estudios farmacogenéticos. Para valorar estos estudios y proteger a los individuos que participan en el EC es necesario aplicar las directrices éticas y legales actuales.

Se concluye la necesidad de determinar claramente los objetivos del estudio genómico y el cumplimiento de requisitos tales como: a) conocimiento del resultado de la investigación genética; b) tiempo que el material genómico será propiedad del promotor; y c) destrucción de las muestras. Estos requisitos deben incluirse en el protocolo del EC y en la hoja de información del paciente.

**Palabras clave:** Ensayos clínicos. Farmacogenética. Ética.

### Summary

The assessment of pharmacogenetic studies by Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) entails a number of difficulties regarding both ethic and legal aspects.

Pharmacogenetics deals with individual variation in pharmacological response, and determines it genetically. Its development may lead to the individualisation of currently empirical therapies. For this reason, the number of clinical trial (CT) incorporating pharmacogenetic studies is continuously increasing. To assess such studies and protect individuals participating in CTs, current ethic and legal guidelines must be enforced.

As a conclusion, a clear definition is needed regarding genomic study goals, and requirements such as a) disclosing genetic investi-

gation results, b) time during which genomic material will remain the promoter's property, and c) sample destruction must be met. Such requirements should be included in both the CT protocol and the patient's information sheet.

**Key words:** clinical trials. Pharmacogenetics. Ethics.

## INTRODUCCIÓN

Cada vez es mayor el número de ensayos clínicos (EC) que incluyen estudios genómicos. Dentro de los cuales son muy frecuentes los estudios farmacogenómicos, los relacionados con la respuesta del individuo a los fármacos. Su valoración por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) presenta dificultades, debido a que no se especifica claramente en dichos ensayos: objetivos, tiempo que el material genómico del participante en el ensayo va a ser propiedad del promotor, tipo de estudios que se van a realizar, destrucción o no de las muestras genómicas al final del ensayo, accesibilidad a los datos y adecuada información al paciente. Al valorar estos EC el CEIC debe cumplir con la legislación vigente sobre ética y protección a los individuos que participan en el EC.

## FARMACOGENÉTICA

La variación individual en la respuesta a los fármacos es un problema clínico importante, tales variaciones comprenden desde fracaso en la respuesta a un fármaco hasta reacciones adversas e interacciones medicamentosas.

Actualmente está claro que muchas individualidades en la respuesta a los fármacos es heredada, esta variabilidad determinada genéticamente define el área de investigación conocida como farmacogenética (1).

Recibido: 25-02-2001  
Aceptado: 18-10-2001

Correspondencia: Dra. M<sup>a</sup> Concepción Gallego García. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Av. Campanar 21. 46009 VALENCIA

La investigación farmacogenética ha experimentado un gran impulso con los recientes avances en genética molecular y secuencia genómica, esto se debe al desarrollo de tecnologías que permiten la selección rápida de polimorfismos específicos (2).

Se necesita investigar miles de genes nuevos para determinar su papel en la salud y enfermedad, siendo fundamentales los conocimientos en genética, biología celular, fisiología, bioquímica, estadística y bioinformática (3).

Los SNPs (single nucleotide polymorphisms), polimorfismos de nucleótido único, consisten en diferencias en una base en la secuencia del DNA entre individuos de una población. Los SNPs están presentes en el genoma humano con una frecuencia aproximada de 1 por 1.000 pares de bases.

El "Consortio SNP", formado por compañías farmacéuticas, bio-informáticas, cinco centros académicos y una fundación benéfica, está actualmente elaborando un mapa de alta densidad del genoma humano (4).

Utilizando los sistemas actuales de análisis de DNA, se pueden leer miles de SNPs de forma rápida y automática (5,6).

A través del estudio de la genética de la población, se pueden conocer grupos de SNP, que debido a su abundancia, estabilidad y frecuencia pueden permitir estudios del genoma humano más rápidos y detallados. El conocimiento de la genética poblacional, puede ser incorporada a la genética molecular para utilizar con más eficacia los SNPs en análisis de relaciones genotipo-fenotipo. Para apreciar el papel de SNPs en la genética poblacional hay que conocer el concepto de desequilibrio de asociación (7). Este desequilibrio tiene lugar cuando combinaciones de alelos en lugares distintos ocurren con una frecuencia más elevada de la que podría esperarse de una asociación debida al azar.

Si conocemos el patrón abreviado de desequilibrio de asociación de SNPs en pacientes durante los EC en fase II, podrían seleccionarse múltiples zonas del mapa SNP en todo el genoma, donde los SNP están en desequilibrio de asociación y asociados con acontecimientos fenotípicos de eficacia y efectos adversos. Seleccionando esas pequeñas zonas de desequilibrio de asociación de SNP dentro de los patrones abreviados, será posible seleccionar pacientes que tienen más probabilidad de presentar eficacia o efectos adversos a un determinado fármaco. Esto permitirá seleccionar los pacientes que pasarían a EC en fase III, lo que permitiría que esta fase fuese más corta y eficaz (4).

Los polimorfismos pueden ser importantes determinantes de la respuesta clínica, tales como: alta respuesta farmacológica, reacciones adversas, carencia de activación del fármaco, toxicidad medicamentosa, aumento de la dosis eficaz, metabolismo por rutas alternativas y perjudiciales, aumento de interacciones medicamentosas.

Se han identificado polimorfismos relacionados con más de 20 enzimas humanas metabolizadoras de fárma-

cos, algunos con importantes diferencias étnicas en sus frecuencias. Un ejemplo importante son los polimorfismos relacionados con los enzimas del citocromo P450 y con la tiopurinmetiltransferasa (TPMT) (1).

La variabilidad determinada genéticamente en relación a nivel de expresión o función de esos enzimas tiene un efecto importante en la eficacia del fármaco.

En "metabolizadores lentos" los genes involucrados en el citocromo P450 frecuentemente contienen mutaciones inactivantes, lo cual da lugar a una completa pérdida de actividad enzimática y a una limitada capacidad para metabolizar fármacos. Las mutaciones en el gen involucrado en el citocromo P450 CYP2C9, que metaboliza warfarina, afecta a la respuesta del paciente al fármaco y a la dosis que necesita (8).

Los polimorfismos también pueden ser importantes en la conversión de profármacos a su forma activa, por ejemplo, la codeína es metabolizada a morfina por CYP2D6, y el efecto analgésico deseado no se alcanza en los "metabolizadores lentos".

Otro polimorfismo clínicamente importante es el de la TPMT (9), que es responsable del metabolismo de la 6-mercaptopurina y 6-tioguanina. Un polimorfismo genético está asociado a la dificultad de conseguir dosis efectivas de estos fármacos en niños con leucemia (10).

Los niños con deficiencia de TPMT presentan toxicidad hematopoyética severa cuando toman fármacos como la 6-mercaptopurina, mientras que los que tienen enzimas de alta actividad requieren dosis más altas para conseguir efectos farmacológicos adecuados.

El polimorfismo TPMT es relativamente raro, solamente el 1% de la población es homocigótica, pero las respuestas individuales tan tóxicas a la dosis normal de tiopurina, hacen que el fenotipo TPMT pueda ser un importante factor para el tratamiento correcto de la leucemia. Algunos centros ya proporcionan un servicio de diagnóstico fenotípico para orientar sobre el uso clínico de la 6-mercaptopurina.

En la tabla I se exponen otros ejemplos de polimorfismos asociados a variaciones en la respuesta farmacológica (11).

Con el desarrollo de la farmacogenética se puede conseguir que tratamientos que actualmente son empíricos puedan ser individualizados (1).

Por estos motivos cada vez es mayor el número de EC que incorporan estudios farmacogenéticos, a veces estos estudios tienen más trascendencia que el objetivo primario del EC.

## ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La Organización Mundial de la Salud (12), recientemente ha emitido unas pautas para los Comités Éticos que revisan investigación biomédica, en ellas indican que el papel de un Comité Ético es contribuir a conseguir salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de

**Tabla I.** Polimorfismos asociados a variaciones en la respuesta farmacológica

<i>Proteína</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Polimorfismo y consecuencia</i>
CYP2C19	Omeprazol	Metabolismo rápido y disminución de la eficacia en úlceras pépticas
Dihidropirimidina dehidrohidrogenasa	5 – fluorouracilo	Toxicidad grave
Receptor Beta 2- adrenérgico (ADBR2)	Salbutamol	Eficacia del salbutamol en asma
Proteína colesterol ester transferasa (CETP)	Pravastatina	Eficacia de pravastatina en aterosclerosis coronaria
Receptor serotonina (5HT2A)	Clozapina	Consecuencias a largo plazo en la terapia de clozapina en esquizofrenia
Transportador serotonina (5HTT)	Fluvoxamina	Eficacia de fluvoxamina en la depresión
Receptor dopamina D3 (DD3R)	Neurolépticos clásicos	Desarrollo de diskinesia tardía en pacientes esquizofrénicos
Receptor nicotínico Alfa 7 ( CHRNA7)	Acetilcolina	Afinidad de la acetilcolina y otros agonistas

los participantes en la investigación. Los objetivos de la investigación, no permitirán ignorar la salud, bienestar y cuidado de los participantes en el ensayo, estos Comités considerarán el principio de justicia, que requiere que los beneficios y cargas de la investigación se distribuyan equitativamente entre todos los grupos y clases sociales.

Dentro de las tareas del Comité Ético se encuentra la valoración de los siguientes aspectos:

1. *Diseño del estudio*: el diseño será apropiado a los objetivos que se pretenden conseguir, la estadística metodológica para obtener conclusiones definitivas se realizará con el menor número posible de pacientes, se establecerán los criterios de retirada prematura de los participantes, justificación de la utilización del brazo control, monitorización y auditorías, publicación de resultados.

2. *Reclutamiento de participantes*: características de la población que va a participar, forma de realizar el reclutamiento, forma de transferir la información a los posibles participantes o sus representantes, criterios de inclusión y exclusión.

3. *Cuidado y protección de los participantes*: idoneidad del investigador, programas terapéuticos y su justificación, cuidado médico de los participantes durante y después del ensayo, pasos a seguir si el participante en el ensayo lo abandona voluntariamente.

4. *Protección de la confidencialidad*: descripción de las personas que tendrán acceso a los datos personales, incluyendo registros médicos o muestras biológicas, medidas que se tomarán para asegurar la confidencialidad y seguridad de la información personal.

5. *Consentimiento informado*: descripción completa del proceso para obtener el consentimiento informado, la información al paciente debe ser adecuada, completa y comprensible, garantizar que los participantes recibirán la información que pueda ser asequible durante el curso de la investigación.

6. *Consideraciones sociales*: impacto y relevancia de la investigación en las comunidades implicadas, consul-

tas comunitarias durante el curso de la investigación, forma de comunicar los resultados a los participantes y comunidades implicadas.

Las directrices de la Buena Práctica Clínica (13), tienen entre otros objetivos, proteger la seguridad y derechos de los participantes en el ensayo, y establecer los procedimientos normalizados de trabajo. Estas normas son coherentes con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki (14), donde se indica que el proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental, donde se hará referencia a consideraciones éticas, comparación de riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros.

La investigación sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que se realiza la investigación, podrá beneficiarse de los resultados. En toda investigación en seres humanos, cada individuo debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiación, posibles conflictos de intereses, afiliaciones internacionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento.

Recientemente la Unión Europea ha acordado una nueva legislación disponiendo normas de buena práctica para ensayos de fármacos para uso humano. Se han realizado para permitir la investigación asegurando la máxima protección para los participantes en el ensayo.

Dada la tendencia a realizar EC en varios países a la vez, las nuevas normas armonizarán los diferentes requisitos de cada país.

La legislación europea armonizará no solamente los procedimientos sino también la protección de los individuos. Recientemente el Parlamento Europeo tomó el acuerdo sobre esta legislación y será aprobada con carácter oficial dentro de las próximas semanas (15).

En nuestro país, el Real Decreto 561/93, establece los requisitos para la realización de EC con medicamentos, en él se indican, entre otros aspectos, condiciones que

deben cumplir los EC en relación a los postulados éticos, características del consentimiento informado, y se establecen las funciones de los CEIC.

La Ley Orgánica 15/99, de Protección de Datos de Carácter Personal, tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas.

En la Declaración Mundial sobre el Genoma y los Derechos Humanos de la UNESCO (16), se indica que las investigaciones sobre el genoma humano, sólo se realizarán con una evaluación previa y rigurosa de los riesgos y beneficios. En todos los casos se obtendrá el consentimiento previo, libre e informado del participante en el ensayo.

En el Reino Unido la HGC (Human Genetics Commission) (17), que tiene la tarea de asesorar al gobierno en la política relacionada con el área de genética, ha formado un grupo de trabajo que está actualmente estudiando cómo se puede tratar la información genética y organizar su utilización.

En el contexto médico las pruebas genéticas pueden utilizarse como parte del proceso del tratamiento o asesoramiento sobre un paciente concreto. En esta categoría distingue cuatro grupos de pruebas genéticas:

1. *Diagnóstico*: las pruebas genéticas para diagnóstico se utilizarían en pacientes con síntomas de la enfermedad, como ayuda en su diagnóstico y tratamiento.

2. *Presintomáticas*: se utilizarían estas pruebas en población sin síntomas de enfermedad, pero proporcionarían información sobre la salud del individuo en el futuro. El resultado de estas pruebas puede indicar si el paciente tiene una probabilidad alta de desarrollar la enfermedad. Se utilizan en enfermedades hereditarias como la enfermedad de Huntington.

3. *Portadores*: identifican individuos que son recesivos para enfermedades hereditarias (ej.: fibrosis quística, talasemia). Los portadores no desarrollan la enfermedad pero sí tienen descendencia con otro portador, esta descendencia tendrá una probabilidad mucho mayor de desarrollar dicha enfermedad.

4. *Susceptibilidad*: se conocen variantes genéticas que están asociadas a enfermedades como Alzheimer y diabetes. Estudiando estas variantes genéticas se puede conocer qué tratamiento farmacológico puede ser más beneficioso en cada tipo de paciente.

La HGC cree que la información genética debe tratarse de una manera especial por las siguientes razones:

Esta información se puede obtener de manera muy sencilla (el DNA de una simple célula), y por tanto puede obtenerse sin el conocimiento o consentimiento de la persona, o haber sido obtenida anteriormente para otro propósito.

Puede predecir si enfermedades hereditarias se pueden desarrollar en el futuro en un determinado individuo y si pueden ser heredadas. Esto puede afectar a

otros aspectos como compañías de seguros o puestos de trabajo, que podrían afectar a la situación laboral del individuo en el caso de que se llegara a conocer dicha información.

La información genética tiene un gran potencial económico. Hay temas complejos como la propiedad de los beneficios obtenidos con el DNA humano.

Por estos motivos la HGC está redactando un documento sobre consentimiento de los pacientes para pruebas genéticas, protección de la información obtenida y utilización comercial y propiedad de dicha información, este documento actualmente está en fase de consulta a organismos e individuos relacionados con la investigación genética. Está previsto preparar un informe preliminar en junio de este año para presentarlo posteriormente al Ministerio.

En Estados Unidos el Congreso está estudiando medidas para proteger la privacidad y confidencialidad de la información sobre la salud de los individuos, las responsabilidades de las personas que tienen la información, quien puede tener acceso a los informes médicos y perfilar el proceso para obtener dicha información (18).

El Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las Aplicaciones de la Biología y la Medicina (19), aprobado y ratificado por España en 1997, en el capítulo IV sobre el genoma humano indica que se prohíbe toda forma de discriminación de una persona a causa de su patrimonio genético.

Sólo podrán hacerse pruebas genéticas o que permiten identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento apropiado.

Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.

Toda persona tendrá derecho a conocer toda la información obtenida respecto a su salud. No obstante deberá respetarse la voluntad de una persona a no ser informada. El cuerpo humano y sus partes, como tales, no deberán ser objeto de lucro.

Cuando una parte del cuerpo humano haya sido extraída en el curso de una intervención, no podrá conservarse ni utilizarse con una finalidad distinta de aquélla para la que hubiera sido extraída, salvo conformidad con los procedimientos de información y de consentimiento adecuados.

## CONCLUSIÓN

Para poder aplicar los criterios éticos y legales a los estudios genómicos que se presentan en los EC, es nece-

sario determinar los objetivos del estudio, que deben ser claros y concretos. Frecuentemente estos estudios se presentan como enmiendas al protocolo o como subestudios del mismo, con frecuencia se indica que la finalidad y los métodos analíticos podrán modificarse en función de los conocimientos que se vayan obteniendo en este campo de investigación.

El paciente debe conocer esta situación y esto debe quedar reflejado en el consentimiento informado.

Para establecer una uniformidad de criterio al valorar éstos EC, el CEIC de nuestro hospital ha elaborado unos criterios que recogen los postulados éticos actuales, además establece, mientras no exista un marco legal que lo indique, los siguientes requisitos: a) conocimiento de los resultados de la investigación genética; b) tiempo que el material genómico será propiedad del promotor del EC; y c) destrucción de las muestras. Estos requisitos deben incluirse en el protocolo del EC y en la hoja de información del paciente.

## Bibliografía

1. Roland C, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. *BMJ* 2000; 320: 987-90.
2. Weber WW. Pharmacogenetics. Oxford: Oxford University Press, 1997.
3. Grant DM. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6(3): 131-2.
4. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-65.
5. Hacia JG, et al. Determination of ancestral alleles for human single-nucleotide polymorphisms using high-density oligonucleotide arrays. *Nature Genet* 1999; 22: 164-7.
6. Chen J, et al. Microsphere-based assay for single-nucleotide polymorphism analysis using single base chain extension. *Genome Res* 2000; 10: 549-57.
7. Brookes AJ. *Gene* 1999; 234: 177-86.
8. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with Warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-9.
9. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilbourn RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225-9.
10. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, Fessing MY, Loennechen T, Sheutz JD, et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 279-90.
11. Destenaves B, Thomas F. *Current Opinion in Chemical Biology* 2000; 4: 440-4.
12. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. World Health Organization. Geneva 2000.
13. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. EMEA. 1996.
14. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Escocia. Edimburgo. Octubre 2000.
15. Watson R. EU harmonises rules for trials. *BMJ* 2001; 322: 368.
16. UNESCO. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. 29 Conferencia General de la UNESCO. Diciembre 1997.
17. Whose hands on your genes? A discussion document on the storage protection and use of personal genetic information. Human Genetics Commission. Londres 2000.
18. Fuller BP, Ellis Khan MJ, Barr PA, Biesecker L, Crowley E, Garber J, et al. Privacy in Genetic Research. *Science* 1999; 285: 135-6.
19. Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las Aplicaciones de la Biología y la Medicina. Oviedo 1997 (BOE 20-10-99 y corregido según BOE 11-11-99).