



ÉTICA Y MEDICINA

Aspectos metodológicos y éticos de la farmacogenómica en los ensayos clínicos aleatorizados

Manuel de Jesús Castillejos-López,* Ma. Cecilia García-Sancho,*
Luz Ma. Torres-Espíndola,** José Rogelio Pérez-Padilla*

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. ** Instituto Nacional de Pediatría.

Contributions of pharmacogenomics to enhance the efficiency of randomized clinical trials

ABSTRACT

One of the greatest advances of the modern medicine has been the report of the complete sequence of the human genome. This has brought as a consequence an evolution in the design of the clinical research, in special of the randomized clinical trials (RCTs). The pharmacogenomics, a powerful tool for the prediction of pharmacological effects based on the genotype of the studied subjects, promises to be very useful next years for the development of the pharmaceutical industry. With the present integration of the pharmacogenomic methods to the investigation and development of new medicines it may start a new era in the medical prescription producing more individualized therapies, reduction of adverse events in the patients and in addition a faster development of new medicines in a more cost-effective way. Nevertheless new methodological, ethical and social challenges appear that will have to be solved simultaneously, to allow a legal use of the vast information generated by the genetic information.

Key words. Randomized clinical trials. Efficacy. Pharmacogenomics. Genotyping. Polymorphisms.

INTRODUCCIÓN

Al terminarse la primera etapa del proyecto del genoma humano,^{1,2} se ha iniciado la búsqueda de las vías para trasladar la información genética a la práctica clínica. En la actualidad se ha empezado a generalizar el uso de los métodos de genotipificación y, con ello, se han iniciado cambios importantes en la investigación en ciencias de la salud.

Una de las áreas más beneficiadas con el desarrollo de estos nuevos métodos es la investigación clíni-

RESUMEN

Uno de los mayores avances de la medicina moderna se ha dado con el reporte en borrador de la secuencia del genoma humano. Esto ha traído como consecuencia nuevas opciones en el diseño de la investigación clínica, en especial en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). La farmacogenómica que ha emergido como una herramienta poderosa para la predicción de efectos farmacológicos basados en el genotipo de los sujetos estudiados, promete ser de gran utilidad en los próximos años para el desarrollo de la industria farmacéutica. Cabe destacar que la integración actual de los métodos de la farmacogenómica a la investigación y desarrollo (I&D) de nuevos medicamentos, ofrece la perspectiva de una nueva era en la prescripción médica, con terapias más individualizadas, disminución de eventos adversos en los pacientes y además un desarrollo más rápido y costo-efectivo de nuevos medicamentos. Sin embargo, la aplicación de la farmacogenómica a la investigación clínica representa nuevas interrogantes metodológicas, éticas y sociales que tendrán que desarrollarse de igual manera, para permitir un uso legal de la información generada por los ECAs que incorporan información genética.

Palabras clave. Ensayo clínico aleatorizado. Eficacia. Farmacogenómica. Genotipificación. Polimorfismos.

ca. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), que son considerados el paradigma de la investigación epidemiológica, son estudios prospectivos controlados que involucran a participantes humanos y que son diseñados para determinar la eficacia de una intervención terapéutica, una prueba diagnóstica o una medida preventiva. Las características principales de un ECA para permitir una interpretación correcta de los datos incluyen una adecuada selección de los sujetos participantes; la asignación aleatoria de los pacientes a uno de los brazos de tratamiento; el

contar con suficiente tamaño de muestra para detectar diferencias entre tratamientos y el control de los sesgos potenciales.³

Los ECAs son clasificados por fases de acuerdo con la etapa de desarrollo del fármaco (fase I para determinar dosis y toxicidad; fase II para evaluar eficacia y seguridad de manera comparativa; fase III para evaluar eficacia y seguridad en aplicaciones específicas y fase IV para evaluar un efecto farmacológico o adverso en particular una vez que el producto ya ha sido registrado) y generalmente son considerados como el "estándar de oro" en la evaluación de la eficacia de tratamientos.^{4,5}

Recientemente se ha incorporado el estudio de la variabilidad genética o polimorfismos de los pacientes en el diseño de los ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos medicamentos. Específicamente se ha empezado a estudiar a las enzimas que forman parte de la vía metabólica de los fármacos estudiados en el huésped, metabolismo que puede tener como consecuencia que algunos sujetos presenten eventos adversos serios (EAS). El estudio de los genes asociados a estas enzimas permite identificar a los sujetos en riesgo de eventos adversos desde el inicio del ensayo clínico, impidiendo que disminuya el tamaño de muestra final del estudio, que aumenten los costos del estudio y que no se pueda evaluar la eficacia real de los tratamientos.⁶ Es en esta área en donde los nuevos conocimientos generados por la farmacogenómica, que ha sido definida como el estudio de cómo la variación genética entre los individuos afecta su respuesta a los medicamentos, promete ser de gran utilidad para aumentar la eficiencia de los ECAs modernos. Se espera que en un futuro próximo la información genómica tenga gran influencia en el diseño, conducción y análisis de los ensayos clínicos aleatorizados. En este trabajo se revisan algunas propuestas en este sentido.

IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Desde hace varios años se ha reconocido que existen diferentes respuestas a fármacos a nivel individual y que los eventos adversos también pueden ser distintos en cada sujeto. Así, mientras en el pasado los eventos farmacológicos adversos se definían sobre la base de los fenotipos (expresiones clínicas observadas en el paciente y clasificadas de acuerdo con su gravedad),⁷ en la actualidad la variabilidad genética en el huésped potencialmente puede explicar estos efectos farmacológicos distintos. Se considera que la variabilidad genética (presencia de polimorfis-

mos como SNPs, VNTRs, RFLPs, delecciones, inserciones, etc., entre los individuos) ocasiona variaciones que van de 20 a 95% en la disposición de la droga y en sus efectos de acuerdo con las diferentes circunstancias y poblaciones estudiadas.^{8,9}

La mayoría de estas variaciones genéticas o polimorfismos entre individuos se deben a diferencias en una sola base en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (DNA). Estas variaciones son los llamados polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs por sus siglas en inglés. El genoma humano contiene tres mil millones de nucleótidos. Los SNPs ocurren con una frecuencia promedio de 1 por cada 300 a 1,000 nucleótidos aproximadamente y aún cuando se ha observado que la mayoría de los SNPs no son clínicamente relevantes, existe una creciente lista de polimorfismos en genes que se siguen reportando como modificadores de efectos farmacológicos (Cuadro 1).¹⁰

La farmacogenómica se ha mostrado útil en diferentes aplicaciones clínicas. Al investigar la influencia de factores genéticos y no genéticos en los requerimientos de dosis de morfina y sus eventos adversos después de cirugía colorrectal, se ha podido dar tratamiento más individualizado a pacientes con alteraciones colorrectales.¹¹ La determinación de la genotipificación de NAT2 y citocromo P450, ha permitido identificar polimorfismos genéticos en humanos asociados a la hepatotoxicidad por isoniacida en pacientes con tuberculosis pulmonar, por lo cual la evaluación de los polimorfismos podrá hacerse en el futuro antes de iniciar el tratamiento.¹² La determinación de la contribución de mutaciones en ITPA TPMT en el desarrollo de toxicidad inducida por azatioprina en pacientes con enfermedad inflamatoria de colon tiene un objetivo similar.¹³ La cardiotoxicidad ha sido siempre un evento adverso que limita la administración de doxorrubicina en el tratamiento del cáncer, por lo que el haber demostrado una asociación entre los polimorfismos en la oxidasa NAD(P)H y la proteína MRP1 y la cardiotoxicidad de la droga permitirá una mejor selección de pacientes que puedan verse beneficiados por este fármaco.¹⁴

Los estudios de farmacogenómica también permiten determinar la población de pacientes que se beneficia con ciertos fármacos. Se ha descrito que el polimorfismo en el codón 72 de p53 genera respuesta histopatológica completa o enfermedad residual mínima a la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas en pacientes con cáncer primario de mama.¹⁵ También se han descrito asociaciones entre ciertos polimorfismos y una mejor respuesta al tratamiento con betabloquea-

Cuadro 1. Algunos polimorfismos en genes que afectan la respuesta a drogas.

Autor	Genes o producto de los genes	Enfermedad	Fármaco	Efecto asociado a polimorfismo	Medida de asociación
Coulbault L ¹¹ .	Cassette enlazado 2 adenosina trifosfato, subfamilia B, miembro (ABCB1)	Desórdenes colorrectales	Morfina	Redujo tasa de eventos adversos	RM = 0.12 (IC 95%, 0.01-0.98), p = 0.03
Vuilleumier N ¹²	N-acetiltransferasa 2 (NAT2) y citocromo P450 2E1 (CYP2E1)	Tuberculosis	Isoniacida	Mayor riesgo de hepatotoxicidad	RM = 3.4 (IC 95%, 1.1-12) p = 0.02
Zelinkova Z ¹³	Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) e inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPA)	Enfermedad inflamatoria de colon	Azatioprina	Mayor riesgo de leucopenia	RM = 6.3 (IC 95%, 2.1-18.6) p = 0.004
Wojnowski L ¹⁴	Nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y proteína 1 de la multidrogorresistencia del transportador del flujo de la doxorubicina (MRP1).	Linfoma no Hodgkin	Doxorubicina	Mayor riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva crónica (NADPH)	RM = 2.5 (IC 95%, 1.3 - 5.0) p < 0.05
Xu Y ¹⁵	Gen supresor de tumores p53	Cáncer de mama	Antraciclinas	Mayor riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva crónica (MRP1)	RM= 3.6 (IC 95%, 1.6-8.4) p < 0.05
Magnusson Y ¹⁶	Receptor beta1-adrenérgico	Cardiomiopatía dilatada	Beta-bloqueadores	Menor mortalidad a 5 años asociada a una menor dosis de betabloqueadores	RR = 0.24 (IC 95%, 0.07-0.80) p = 0.02
Mosyagin I ¹⁷	Nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) (SNP A640G)	Psicosis	Clozapina y ticlopidina	Menor riesgo de agranulocitosis	RM = 0.63 (IC 95%, 0.39-1.02) p = 0.048
Pierik M ¹⁸	Receptor del factor de necrosis tumoral alfa 1 (TNFR1) y 2 (TNFR2)	Enfermedad inflamatoria de colon	Infliximab	Mayor riesgo de pancolitis (SNP TNFR1A36G)	RM = 5.3 (IC 95%, 1.5-19.4) p < 0.05
Kang C ¹⁹	Factor de necrosis tumoral alfa (TNFA) y linfoxina alfa (LTA)	Artritis reumatoide	Etanercept	Menor respuesta a infliximab (SNP TNFR1 A36G)	R = 0.5 (IC 95%, 0.23, 0-95) p < 0.05
Cohen V ²⁰	Metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR)	Cáncer colorrectal	5-Fluorouracil	Mayor frecuencia de respondedores	RM = 2.86 (IC 95%, 1.06-7.73) p < 0.05

dores en pacientes con cardiomiopatía dilatada,¹⁶ así como la presencia de ciertos polimorfismos y una mayor respuesta al tratamiento con clozapina y ticlopidina en pacientes con psicosis.¹⁷ Éstas y otras aplicaciones de la farmacogenómica en diferentes entidades clínicas¹⁸⁻²⁰ se muestran en el cuadro 1.

Con respecto al metabolismo de fármacos, existen polimorfismos que se traducen en funcionamiento enzimático distinto.²¹ De esta manera, se está tomando cada vez más en cuenta la variabilidad genética en las poblaciones con relación a su respuesta al tratamiento (desde efectos benéficos, ausencia de

efectos, hasta eventos adversos).²² También existe la posibilidad de que se generen interacciones entre dos o más genes distintos con un patrón polimórfico que incremente el riesgo de tener eventos adversos relacionados con fármacos.

Esto mismo puede suceder cuando existe modificación en un gen y presencia de un factor ambiental, lo que podría afectar los resultados de tratamiento.²³ El estudio de estas interacciones genéticas se está iniciando en el área de la farmacogenómica.

La definición precisa de la variable de respuesta o resultado (cambios atribuidos al medicamento) en un ensayo clínico basado en métodos de la farmacogenómica es fundamental e implica la definición de los posibles efectos benéficos, así como la definición de posibles eventos adversos. Esto marca una diferencia con la definición de respuesta al tratamiento habitualmente utilizada en los ensayos clínicos convencionales en los cuales se prueba la superioridad hipotética de un nuevo fármaco o tratamiento experimental con relación al tratamiento estándar. En los ensayos clínicos que utilizan genotipificación, la definición de respuesta incluye el análisis tanto de los efectos benéficos como adversos, por lo que el diseño estadístico del ensayo también se modifica, ya que se tiene que demostrar peor efecto, carencia de efecto o superioridad del efecto. Del mismo modo, al conocer el genotipo de la población de estudio se pueden excluir para el análisis de genotipos los que se encuentren asociados a eventos adversos o que no se encuentren asociados con respuesta benéfica al tratamiento.²⁴ Esto permite aumentar la eficiencia estadística del estudio.

La prevalencia de polimorfismos asociados a eventos adversos serios es muy baja,²⁵ por lo que el tamaño de muestra de los grupos del ensayo clínico no se ven afectados, sino por el contrario se ha demostrado que el tamaño de muestra se puede reducir hasta en 30% en los ensayos clínicos basados en el estudio de polimorfismos en comparación con los ensayos clínicos convencionales;²⁶ también se puede disminuir la duración del estudio al reducirse el número de pacientes necesarios para probar eficacia.²⁷

El estudio de las variaciones genómicas se realiza mediante pruebas de genotipificación. En la actualidad existen diferentes técnicas que se aplican dependiendo del diseño de estudio, de modo que se pueden utilizar técnicas donde se analicen pocos polimorfismos en muchas muestras o a la inversa. Existen, por lo tanto, las llamadas técnicas de alto rendimiento como la técnica TaqMan, con las cuales se pueden analizar varios SNPs en un gran número de muestras en un tiempo relativamente rápido.^{28,29}

En años recientes el análisis de variabilidad genómica se ha ido incorporando en los ECAs ya sea prospectiva³⁰ o retrospectivamente.^{31,32} El estudio prospectivo de los polimorfismos se refiere a que antes de la aleatorización en el ensayo clínico se hace la genotipificación de la población elegible y tiene como objetivo el reducir tanto las alteraciones en la biodisponibilidad de la droga terapéutica como la incidencia de EAS que pudieran estar asociadas a la presencia de polimorfismos.³³ La genotipificación prospectiva funciona habitualmente como un criterio de exclusión antes del reclutamiento de los pacientes en el estudio.³⁴ El uso retrospectivo de la genotipificación en los ensayos clínicos se refiere a clasificar a los sujetos de acuerdo con su genotipo una vez que se ha evaluado el tratamiento, de que se ha hecho el seguimiento y de que se ha considerado la pérdida de pacientes durante el seguimiento. Una vez clasificados los pacientes de acuerdo con su genotipo, se hace el análisis estadístico del estudio para evaluar la eficacia de los tratamientos de acuerdo con el genotipo encontrado. Tanto la evaluación prospectiva y retrospectiva del genotipo en humanos incrementa la eficiencia estadística del estudio.

En algunos de los ECAs reportados en la literatura se determina el genotipo al inicio del estudio, principalmente en los estudios de fase I. Los sujetos de investigación son reclutados por su perfil genómico que predice la capacidad metabólica para responder a los fármacos o por genotipos que pueden ayudar a clasificar grupos de sujetos que puedan presentar eventos adversos.^{11,35} En los estudios de fase II, los métodos para la búsqueda de genes candidato pueden ser usados en conjunción con la genotipificación para correlacionar polimorfismos implicados con diferencias en la eficacia. En los ECAs de fase III, el perfil puede aportar información para determinar y clasificar a los grupos de pacientes con buena respuesta al fármaco de interés y falta de la misma. Por último, en los estudios de fase IV se espera que pueda mejorarse la administración y dosificación del fármaco en los pacientes de acuerdo con el genotipo que presenten, dado que algunos polimorfismos se encuentran asociados a variaciones en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos.¹⁷

INTEGRACIÓN DE LA FARMACOGENÓMICA EN EL DISEÑO DE LOS ECAs

Los aspectos básicos en el diseño de un ensayo clínico aleatorizado son la selección de la población de estudio, determinación del tamaño de muestra y

asignación aleatoria del tratamiento (experimental versus estándar de mayor eficacia). La selección de la población de estudio en un ensayo clínico aleatorizado implica a un grupo de sujetos quienes son elegibles para el estudio, es decir, quienes podrían resultar beneficiados con la intervención bajo estudio. Estos sujetos son invitados a participar en la investigación por medio de la firma de un consentimiento informado y para ese efecto se les facilita toda la información necesaria para que puedan tomar una decisión acerca del tratamiento o intervención bajo estudio. Hay diferentes maneras de incorporar a la farmacogenómica en los ensayos clínicos aleatorizados. A los individuos seleccionados que además cumplen con los requisitos para integrarse al estudio se les sugiere se hagan la prueba de genotipificación; a partir de ésta se puede tomar la decisión ya sea de incluir sólo a sujetos con ciertos genotipos o al final del estudio, realizar el análisis estadístico ajustado por genotipo (Figura 1).

El realizar la genotipificación antes de la aleatorización tiene implicaciones metodológicas en la realización del ensayo clínico. Si se hace una asignación aleatoria de los pacientes a los dos brazos de tratamiento del estudio, las características clínicas y epidemiológicas estarían distribuidas de manera similar en ambos grupos de tratamiento. En teoría, al realizar la aleatorización después de hacer la genotipificación, también los sujetos con diversos genotipos (y por lo tanto los riesgos asociados a toxicidad) estarían igualmente distribuidos en ambos brazos de tratamiento. Sin embargo, si se tiene una evaluación basal del riesgo potencial de efectos adversos en los grupos, no se cumplirían los requisitos éticos de administrar el mejor tratamiento y menos daño si se incluyeran a los pacientes con un elevado riesgo de toxicidad.³⁶ Si se decidiera no incluir a todos los pacientes de alto riesgo, la distribución por genotipos podría estar desbalanceada entre los grupos y éstos podrían ser no comparables o a la inversa, podrían ser idénticos.

Después de que todos los sujetos hayan sido genotipificados, se asignarían de manera aleatoria al tratamiento bajo estudio. De esta manera el grupo con un tratamiento experimental o con una intervención nueva es comparado con el grupo control de sujetos quienes recibirán el tratamiento estándar. La asignación aleatoria es un paso fundamental de todos los ECAs y permite que los grupos sean comparables entre sí.³⁷

Otra cuestión importante en el diseño de un ensayo clínico es el mantener un cegamiento simple o doble acerca del tratamiento administrado. Una de las

ventajas del enmascaramiento en estudios que evalúan el genotipo es evitar la contaminación de los grupos de comparación basados en genotipos, es decir, es necesario evitar que los sujetos de estudio conozcan su genotipo hasta el final del estudio y así disminuir el intercambio de información entre los diferentes grupos, lo que podría ocasionar sesgos.^{38,39}

Como se menciona anteriormente, se puede limitar el reclutamiento de sujetos de acuerdo con genotipos específicos, o al final de estudio analizar los datos estratificando de acuerdo con genotipos y comparar los efectos del tratamiento entre los subgrupos con diferentes genotipos, lo que se convierte en un punto crucial en la evaluación de la eficacia del tratamiento. La determinación de SNPs permitiría clasificar la respuesta al tratamiento de acuerdo con estratos de la población de estudio como:

1. Pacientes que suspendieron o que mostraron menor eficacia debido a la toxicidad del tratamiento.
2. Pacientes con menor eficacia debido a una reducción de la dosis terapéutica por causa de a un problema de metabolismo asociado con el SNP bajo estudio.
3. Pacientes con menor eficacia debido a un metabolismo incompleto del fármaco asociado al SNP en estudio, lo que permitiría calcular las tasas de eficacia ajustadas por variantes genéticas de los pacientes.

También es posible hacer pruebas de variación genética en células alteradas de un paciente, por ejemplo la identificación de variedades histológicas tumorales que pudieran tener distinta sensibilidad a la radio o quimioterapia.⁴⁰⁻⁴² Un ejemplo es el subgrupo de pacientes con cáncer de mama que producen concentraciones elevadas de una proteína llamada HER2 y que pueden ser beneficiadas por el tratamiento con Herceptin. Se considera que únicamente 30% de las pacientes con cáncer de mama están incluidas en este grupo. Con la terapia convencional estas pacientes tendrían una elevada probabilidad de diseminación del cáncer, de resistencia al tratamiento o de una menor esperanza de vida.⁴³

Además de los sesgos conocidos para los ECAs, se debe poner especial atención a algunos de los sesgos que pueden presentarse cuando se cuenta con información genómica. Los sesgos de selección pueden producirse siempre que la muestra no represente bien a la población de estudio (población general, población sana seleccionada).⁴⁴ Por ejemplo, si se eligen para el estudio pacientes de algún grupo étnico en particular, es posible que existan algunos facto-

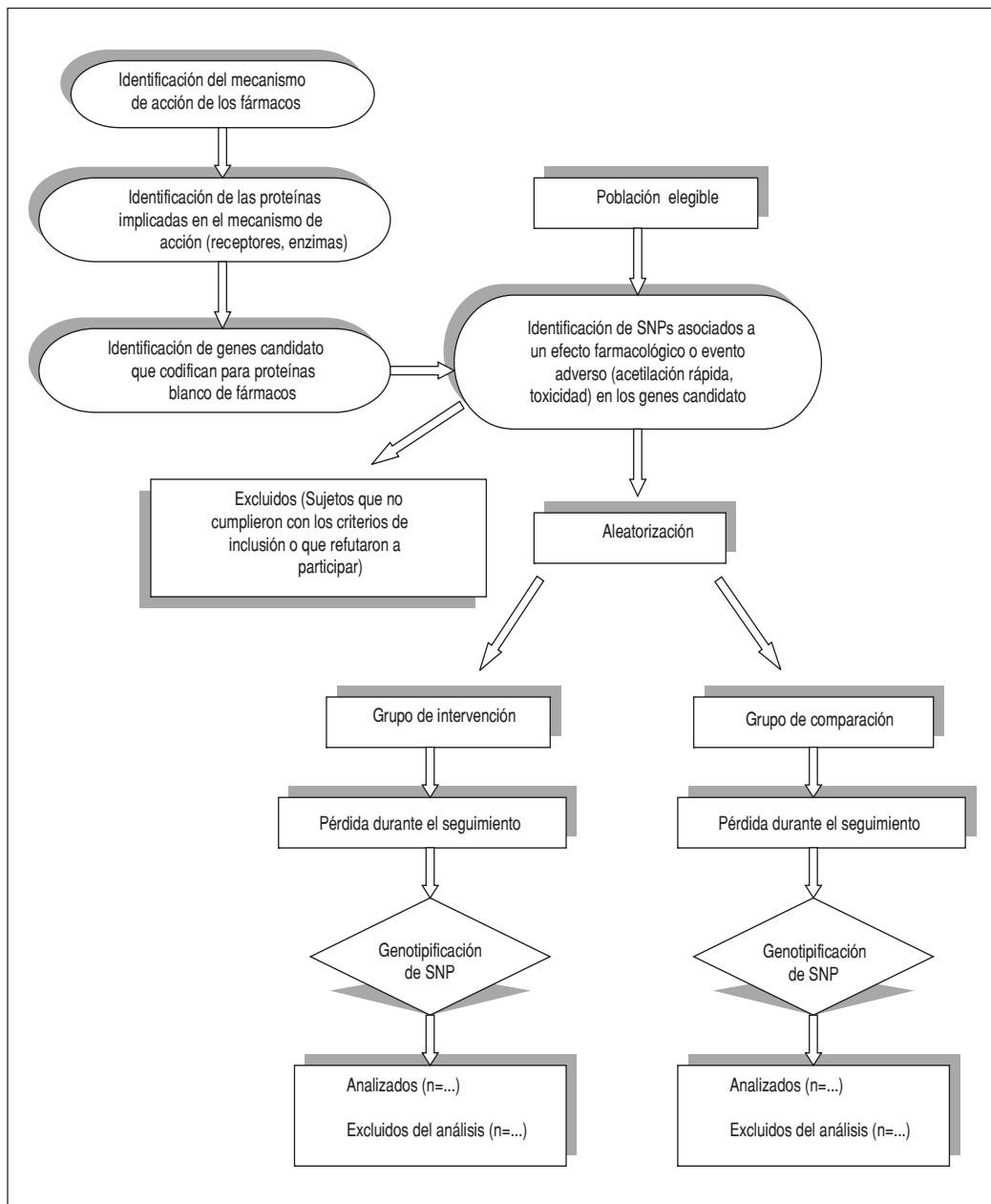


Figura 1. Esquema comparativo que muestra el diagrama básico de un ECA (recuadros) y la aplicación prospectiva (óvalos) y retrospectiva (rombos) de la farmacogenómica al desarrollo de nuevos fármacos en la era posgenómica.

res genéticos desconocidos que pudieran disminuir la biodisponibilidad del fármaco que se pretende estudiar o quizás puedan provocar la acumulación de metabolitos tóxicos en el organismo.^{45,46}

Es necesario analizar también los resultados tomando como referencia las poblaciones de inicio; es decir, valorar las estimaciones de efecto en relación con todos los sujetos inicialmente asignados a cada grupo (análisis de intención de tratamiento), y no con relación a los que han completado la intervención y el seguimiento. Para ello, la genotipificación

prospectiva de enzimas metabólicas es quizás la herramienta más poderosa para minimizar este tipo de sesgos provocados por pérdidas durante el seguimiento.

Por otra parte, los sesgos de confusión pueden aparecer a pesar de la aleatorización en el estudio. El principal factor que puede provocar este tipo de sesgos es una interacción ya sea gen-gen o gen-ambiente, es decir, que existan enzimas metabólicas genotipificadas que interactúen con otras que no se hayan genotipificado o genes que interactúen con

factores ambientales no controlados y por lo tanto, puedan provocar una disminución en la confiabilidad de los resultados de eficacia.⁴⁷⁻⁴⁹

En los ECAs que incluyen genotipificación, se deberá evaluar el impacto de los genotipos en el tamaño de muestra. Está ampliamente demostrado que variaciones genéticas pueden inducir la producción de enzimas modificadas en su sitio de acción y por lo tanto provocar efectos que tiendan a disminuir o aumentar su capacidad de biotransformación,⁵⁰ o en otros casos a provocar la acumulación de metabolitos tóxicos que pueden ocasionar eventos adversos de muy diversa índole.⁵¹ Entre los problemas importantes observados en la mayoría de los ECAs, están la reducción de la eficacia en algunos subgrupos de pacientes⁵² y la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos en ambos brazos de tratamiento,⁵³ lo que finalmente afecta el tamaño de muestra final y el poder del estudio. Este problema se puede minimizar si se genotipifican las enzimas que metabolizan al fármaco en estudio en el total de los pacientes, ya sea prospectivamente, genotipificando al total de pacientes al inicio del estudio y estratificando aquellos en los cuales se esperan los EAS,²⁷ o bien retrospectivamente, genotipificando al total de pacientes y comparando las proporciones de genotipos en ambos grupos para explicar si la variabilidad genética de la población de estudio tiene algún impacto en la determinación de la eficacia encontrada.⁵⁴

Las características del diseño epidemiológico de un ensayo clínico aleatorizado permiten que la población de estudio tenga poca variabilidad interindividual, ya que al aplicar unos criterios de inclusión y exclusión estrictos la población de ambos grupos de tratamiento es comparable prácticamente en todas sus características. Por el contrario, la farmacogenómica busca justo identificar las diferencias interindividuales que se relacionan con la respuesta al tratamiento. Este supuesto significa cambios en el diseño y análisis de los ensayos clínicos aleatorizados.

EFECTO DE LOS GENOTIPOS EN LOS COSTOS DE LOS ECAs

El costo de la investigación clínica que se realiza para introducir nuevos fármacos se puede reducir a través de los métodos de la farmacogenómica. La presencia de eventos adversos serios asociados con un fármaco eleva de manera importante el costo de un ensayo clínico que evalúe la eficacia de dicho fármaco.⁵⁵ La genotipificación debe ser considerada como un factor central a ser controlado en el diseño del estudio con la finalidad de reducir costos.⁵⁶ Si se

establece como un criterio de exclusión el que los pacientes que presenten polimorfismos que afecten el metabolismo del fármaco en estudio no sean incluidos en el ensayo, se elimina desde el inicio del estudio a los subgrupos de personas que puedan presentar EAS. Al excluir del ensayo clínico a los pacientes con alta probabilidad de tener eventos adversos, se eleva la eficacia del fármaco, con un incremento a su vez en el poder del estudio. Por este motivo se podría justificar la realización de un menor número de ensayos clínicos para evaluar la eficacia de un tratamiento y para obtener el registro y comercialización del producto. En otras palabras, la farmacogenómica puede ser utilizada para identificar el cómo los pacientes metabolizan una droga y así, asegurar una dosis apropiada de acuerdo con un genotipo. Esto puede resolver por un lado el problema de la proporción de pacientes que no responden de manera óptima a ciertos fármacos y por otra parte minimizar los sesgos debido a las pérdidas durante el seguimiento.³⁴ De hecho, se considera que la eficacia farmacogenómica es costo-efectiva en la fase III, si la aleatorización se aplica a una población de pacientes quienes podrían ser seleccionados para evaluar la eficacia desde la fase II del estudio, donde podría determinarse si una droga es eficaz para un individuo que tiene un genotipo específico, lo que permitiría predecir y diseñar un estudio de fase III más pequeño, rápido y barato. Por ello el tamaño de la muestra, la frecuencia genotípica del polimorfismo de interés y el tamaño del efecto del gen, son factores muy importantes a considerar durante el diseño del estudio.³⁵

Sin embargo, para justificar la aplicación de tecnologías de genotipificación en ECAs se debe evaluar su costo-efectividad, y para ello es necesario tomar en cuenta algunos criterios que han sido descritos por Higashi y Veenstra⁵⁷ y entre los cuales se encuentran:

- Que exista una fuerte asociación entre el o los polimorfismos y el resultado clínico relevante.
- Que la prevalencia de la variante genómica sea suficientemente elevada para justificar las pruebas.
- Que la genotipificación tendrá un impacto relevante en la calidad de vida, mortalidad o disminución de costos del tratamiento.
- Que el uso de las pruebas genéticas (versus el manejo estándar) provea una significativa reducción en la tasa de EAS, midiendo la reducción del riesgo atribuible.
- Que la sensibilidad, especificidad y costos asociados con el ensayo hayan sido previamente identificados para otros eventos resultado.

Las pruebas genéticas pueden introducir una variedad de costos indirectos a quien financia el estudio, al paciente y posiblemente a los familiares de los pacientes. Los costos indirectos de quien financia el estudio incluyen el apoyo psicológico, o en algunos casos, costos de terapias alternativas debido a un resultado de eventos adversos.

LIMITACIONES EN EL USO DE LA FARMACOGENÓMICA

Una de las principales limitaciones de los métodos de la farmacogenómica es que en la actualidad tienen un costo elevado, sumado al alto costo de los ensayos clínicos aleatorizados convencionales. Además, considerando que uno de los objetivos de la farmacogenómica es desarrollar fármacos para subpoblaciones específicas, existe la preocupación de que la comercialización de ciertos fármacos no sea costo-efectiva para determinadas poblaciones. Sin embargo, a pesar de estos posibles inconvenientes, su empleo es cada vez más común en estudios de I&D de nuevos productos farmacéuticos.

Respecto a los métodos de la farmacogenómica, se sabe que existen varios obstáculos para su aplicación inmediata en los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan nuevos fármacos en la mayoría de los países del mundo. En primer lugar está el alto costo de los estudios en farmacogenómica, lo que desde el inicio limitaría su aplicación a grupos de población altamente seleccionados, existiendo el riesgo de que esos avances acentúen la inequidad en la atención médica tanto al interior de cada país como entre los países. En segundo lugar la industria farmacéutica podría tener pocos incentivos para desarrollar medicamentos para enfermedades prevalentes en países pobres. El incremento de la capacidad tecnológica en cada país y el fomento de inversiones por parte de instituciones públicas y privadas podrían ser un estímulo para la producción local de medicamentos, sobre todo en países en desarrollo. Es muy importante enfatizar que el apoyo a las instituciones de salud y universidades públicas para la realización de este tipo de investigaciones clínicas podría favorecer al mejor control institucional de los posibles beneficios en la salud de la población.

Por otra parte, el genoma humano involucra a múltiples genes de respuesta a fármacos y dada la gran variabilidad genética presente aún en poblaciones del mismo grupo étnico o racial, las diferencias en las prevalencias de las variantes genómicas debido a diferencias étnicas y raciales impide un progre-

so rápido en aplicaciones clínicas. Es muy probable también que la respuesta a las drogas esté determinada por múltiples genes y ya que cada gen tiene múltiples polimorfismos se considera que pueden existir patrones de genes (y sus polimorfismos) que puedan ser los responsables de eventos terapéuticos benéficos, o por el contrario que puedan existir patrones de genes (y sus polimorfismos) que induzcan toxicidad en los pacientes. Es decir, que es poco probable encontrar un polimorfismo o gen único que sea responsable de los efectos. Asimismo, se conoce poco aún respecto a las interacciones gen-gen y gen-ambiente y sus implicaciones en la respuesta al tratamiento. Debido a estos motivos es difícil predecir los resultados clínicos de los fármacos en la población general, lo que hace más útil la estratificación de la población de acuerdo con el genotipo para obtener una mayor eficiencia en los ensayos clínicos.

IMPLICACIONES ÉTICAS Y SOCIALES DE LA FARMACOGENÓMICA

Los ensayos clínicos que se basan en genotipificación requieren tomar en cuenta varios aspectos éticos durante su realización. Los ECAs que incorporan los métodos de la farmacogenómica se basan en el supuesto de que ciertos polimorfismos predicen ciertas respuestas farmacológicas. Esto conduce a una estratificación de los sujetos en subgrupos con base en su genotipo, lo que tiene como consecuencia varios problemas éticos que en la actualidad están siendo estudiados y abordados por instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁵⁸ los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (NIH)⁵⁹ y la Comisión Europea⁶⁰ entre otras instituciones relacionadas con el uso de información genética en estudios clínicos. Los lineamientos éticos propuestos por la OMS en el documento "Aspectos éticos en medicina genética" se resumen en el cuadro 2 y se refieren, específicamente, a que las pruebas genéticas deben de ser voluntarias, anónimas, con consejería pre y posprueba, confidenciales, y si existe tratamiento o prevención para una condición genética, éstos deberán brindarse sin retraso. Sin embargo, existen otros problemas éticos más amplios, que se mencionan a continuación.

Una de las preguntas cruciales respecto al uso actual de genotipificación en ensayos clínicos es si se justifica la selección de un grupo específico de individuos para un protocolo de investigación basándose en los genotipos de los pacientes. La genotipificación como criterio de exclusión o inclusión puede llevar a la pérdida de los beneficios de la participación de los

pacientes en la investigación o una menor participación de algunas poblaciones que por su genotipo puedan considerarse más vulnerables. Por ejemplo, en un estudio clínico realizado para tratar a pacientes con la enfermedad de Alzheimer, la selección o estratificación de pacientes sobre la base de un genotipo específico de la apolipoproteína E (APOE) los cuales responden menos al fármaco tacrina, condujeron a la formación de otros subgrupos que perdieron los beneficios de la intervención.⁶¹ La estratificación genética puede además crear una nueva percepción de clasificación o categorías de sujetos. De esta manera, individuos aparentemente sanos y sin problemas de salud que durante un estudio clínico reciben una información de sus características genéticas, dicho genotipo puede clasificarlos como personas enfermas o simplemente como individuos que no cumplen los criterios de inclusión de algún estudio en particular.

Además del impacto del diagnóstico genético en una persona, puede existir un riesgo de que se rompa la confidencialidad del diagnóstico para los participantes en este tipo de estudios. Los riesgos sociales de que se divulgue un diagnóstico genético incluyen la estigmatización, discriminación en el trabajo y en las aseguradoras y cambios en las relaciones familiares, entre otras.

Para ser éticamente justificable un ensayo clínico debe producir beneficios y minimizar los riesgos, es decir, se debe hacer una determinación de riesgo-beneficio para el paciente antes del inicio del estudio, lo que en farmacogenómica implica varios problemas éticos. Primeramente no es posible en algunos casos establecer con claridad el beneficio para el paciente de hacerse una prueba genética. Es posible

que aún cuando se haga la genotipificación de manera prospectiva, no se observen eventos adversos o una menor eficacia del tratamiento, ya que factores genéticos como la penetrancia (grado de expresión de una mutación) no permiten en algunos casos establecer con claridad cuál es el beneficio.

En segundo lugar, al igual que cualquier prueba diagnóstica, la genotipificación podría tener resultados falsos positivos, con graves consecuencias para el paciente. Por ejemplo, si sobre la base de una prueba genética para eventos adversos el paciente es incorrectamente clasificado como positivo, el paciente puede ser excluido de los posibles beneficios de un tratamiento. Esta información podría ser perjudicial para el paciente con relación a las compañías aseguradoras que podrían negar la cobertura si el paciente es excluido de los beneficios terapéuticos u ocasionar brotes de discriminación laboral, que puede llevar a la negación de oportunidades de promoción al trabajador.

CONSENTIMIENTO, PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

En el diseño de un ECA es fundamental el momento en que se solicita el consentimiento informado y para qué se solicita. Si se trata de una genotipificación prospectiva en la cual la decisión de incluir a un paciente a un ensayo clínico depende de su genotipo, se deberá obtener el consentimiento informado para la realización de la prueba genética y para su posterior exclusión o inclusión en el estudio con base en los resultados de la prueba y posteriormente deberá obtenerse el consentimiento para participar

Cuadro 2. Propuesta de lineamientos éticos para la realización de pruebas genéticas de la Organización Mundial de la Salud.*

- 1 Las pruebas genéticas o de tamizaje deben ser voluntarias (autonomía) no obligatorias con excepción de las pruebas de tamizaje realizadas a los recién nacidos.
- 2 Las pruebas genéticas deben estar precedidas de una adecuada información acerca del propósito y posibles resultados de las pruebas y las potenciales opciones que tendrá el paciente (autonomía, no maleficencia).
- 3 Se pueden realizar pruebas de tamizaje anónimas después de haber notificado a la población que será estudiada (autonomía).
- 4 Los resultados no deben ser divulgados a empleados, aseguradoras o a cualquier persona sin el consentimiento del individuo que está siendo estudiado para evitar posible discriminación (autonomía, no maleficencia).
- 5 En raras ocasiones donde la divulgación pueda ser de interés del individuo o de la seguridad pública, en esos casos el investigador o proveedor de salud puede junto con el individuo tomar la decisión que mejor convenga (beneficencia, no maleficencia, justicia).
- 6 Los resultados deben ser proseguidos de un consejo genético, particularmente cuando ellos indican la presencia de una mutación o condición genética (autonomía, beneficencia).
- 7 Si existe tratamiento o prevención, ésta debe ser ofertada con lo mínimo de retraso (beneficencia, no maleficencia).
- 8 El tamizaje neonatal debe ser obligatorio y libre de cargo si el diagnóstico temprano y el tratamiento darán beneficio al recién nacido (beneficencia, justicia).

* World Health Organization. Review of Ethical Issues in Medical Genetics 2003; Disponible en: <http://www.who.int/genomics/publications/en/index.html> [Consulta: Febrero 01, 2006].

en el ensayo clínico. Aunque la mayoría de este tipo de estudios se realiza en centros académicos la mayoría no tiene consentimientos informados para usos comerciales. Sin embargo, existe el riesgo de que en algunos proyectos, los datos obtenidos de los pacientes y derivados de la investigación puedan ser comercializados a empresas biotecnológicas o utilizados por grandes compañías farmacéuticas. Así que es recomendable que el paciente sea cuidadosamente informado de las implicaciones éticas y sociales de proporcionar muestras para obtener información genética y que en todos los estudios de intervención, donde además se genere información genética del individuo, se apliquen los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki para estudios biomédicos,²⁶ en particular la utilización de los resultados de investigación únicamente de manera agregada, sin identificación alguna del participante.⁶²⁻⁶⁴

Los resultados de los ECAs podrían generar consecuencias desfavorables para los pacientes, por ejemplo, que podrían estar en riesgo de tener eventos adversos o no tener una buena respuesta al tratamiento, lo que podría generar posibles estigmas en algún subgrupo del estudio. Por tal motivo la carta de consentimiento informado debe incluir una serie de apartados. Se debe mencionar explícitamente qué parte de la información obtenida del paciente va a mantenerse en la confidencialidad. Esto significa asignar códigos a la muestra y a manejar la información que permite la identificación del paciente en una base de datos separada a la base que contiene los códigos. Únicamente los investigadores deberían tener acceso a los archivos que vinculen el nombre con el código de la muestra. Toda la información que se publique con base en estos datos siempre se mostrará de manera agregada y no será posible la identificación de alguna persona en particular. Se tienen que describir las medidas de seguridad informática con que se van a manejar las bases de datos. Por otra parte, es indispensable redactar con claridad en la carta de consentimiento, que el paciente podrá retirar su aprobación a participar en el o los estudios cuando él así lo decida y además que sus muestras biológicas no serán empleadas para otros fines más que para la investigación clínica a la cual haya sido invitado a participar, aclarando también si las muestras serán incluidas en bancos de información genética para estudios poblacionales. Asimismo, los pacientes podrán elegir el que su muestra sea conservada con fines de investigación futura o bien negarse libremente a que su muestra sea almacenada en un banco de muestras biológicas.

PERSPECTIVAS

La correlación potencial de los patrones de expresión de SNPs con la variación en la respuesta farmacológica podría conducir en un futuro a una prescripción médica individualizada, con una disminución importante de los efectos colaterales. Ante esta atractiva promesa, creemos que es urgente desarrollar diseños de estudio apropiados y métodos estadísticos para una mayor eficiencia de los ECAs modernos que involucren el desarrollo de nuevos fármacos que además vayan acompañados de aspectos éticos legales y sociales encaminados a la protección de los derechos de los individuos en estudios. Por otro lado, es necesario generar pruebas estándar para poder determinar con calidad y precisión los resultados de la genotipificación que disminuyan la aparición de falsos positivos.

Las empresas farmacéuticas y biotecnológicas deben ampliar su participación de manera coordinada con los centros académicos para la conducción de ECAs cada vez más costo-efectivos que puedan tener impacto en la toma de decisiones para proveer de servicios de salud más eficaces. Asimismo, sugerimos que deben revisarse las nuevas formas de comercialización de productos farmacéuticos que se generen a partir de datos farmacogenómicos y reorientar las medidas regulatorias para el manejo correcto de la información genómica generada, para poder mantener la confidencialidad y evitar la discriminación de los sujetos participantes en este tipo de estudios.

Es necesario subrayar que la farmacogenómica se encuentra en evolución constante y sus métodos dependen principalmente de los avances en el proyecto genoma humano que actualmente se encuentra en su segunda etapa, el Hap Map, donde además se está investigando la función de los más de 30,000 genes que componen el genoma humano, por lo que las aplicaciones a la investigación clínica se consolidarán en un futuro próximo cercano.

No obstante, a finales del año 2004 la Food and Drug Administration (FDA) autorizó la comercialización del primer sistema de prueba de laboratorio basada en la genotipificación del citocromo P450 (AmpliChip Cytochrome P450 Genotyping test, Roche),⁶⁵ que permite el uso de la información genética de pacientes para seleccionar medicamentos y dosis apropiadas de medicamentos para una amplia variedad de condiciones comunes tales como enfermedades cardíacas, cáncer y enfermedades psiquiátricas.⁶⁶ Esto abre la puerta a una nueva generación de pruebas genéticas con aplicación clínica inmediata que ayudará a complementar el seguimiento y control de

pacientes con enfermedades comunes, permitirá reducir al mínimo las reacciones adversas por medicamentos y evitará que los pacientes sean tratados incorrectamente con dosis subóptimas.

ACCESO DE LA FARMACOGENÓMICA EN PAÍSES EN DESARROLLO

Al principio del siglo XXI la inequidad en la calidad, el uso racional y el acceso a medicamentos, sigue siendo extensa en muchas partes del mundo.^{67,68} Los mayores avances en I&D de algunos medicamentos en los últimos 20 años no han sido equitativos en todo el mundo. Esta situación es más desproporcionada en países en desarrollo, donde las enfermedades infecciosas todavía prevalecen como problema de salud pública importante⁶⁹ y tienen un impacto económico enorme en las personas que las padecen. Además, la mayoría de los nuevos progresos se están proyectando hacia el mercado de países industrializados⁷⁰ y es previsible que su introducción en países de bajos ingresos sea difícil.⁷¹

En países en desarrollo la utilización de técnicas diagnósticas novedosas como las introducidas por la farmacogenómica será lenta y aunque las tendencias actuales en investigación del genoma humano son prometedoras, también serán costosas e inaccesibles para muchos países. Otro de los obstáculos que se presenta para la implementación de estas metodologías es que en muchos casos no se puede ofrecer soluciones a corto plazo para resolver los problemas de salud.⁷²

Los medicamentos son importantes para casi cualquier programa de salud pública, permitiendo la reducción de la morbilidad o mortalidad en los países en desarrollo, aunque no constituyen la respuesta total a los problemas de salud pública. Como se describe en el Reporte Mundial de Salud 2002,⁷³ los principales problemas de salud en países en desarrollo de elevada mortalidad pueden ser controlados mediante intervenciones que son más costo-efectivas que los medicamentos y que se necesitan implementar antes que los métodos modernos en salud pública.

Estos datos muestran la necesidad de los países en desarrollo de incrementar los servicios sociales y de sanidad básicas⁷⁴ y específicamente aumentar sus gastos en las metas de salud sobre las enfermedades infecciosas, como la malaria, la tuberculosis, el VIH/SIDA y otras enfermedades relacionadas. El esfuerzo conjunto de los gobiernos, universidades e industria podría tener un impacto importante en la reducción de los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en países en desarrollo.⁷⁵

Por último, es importante mencionar que los países en desarrollo poseen 84% de población mundial y 93% de la carga global de enfermedad; sin embargo, solamente representan 18% de ingreso total mundial y aportan 11% para gasto global en salud.⁷⁶ Los recursos y la capacidad administrativa limitados aunados a las fuertes necesidades de servicios, plantean serios desafíos a los gobiernos en el mundo, no obstante, la inversión financiera para la implementación de métodos modernos en salud pública, e inclusive algunos de la farmacogenómica, puede significar una reducción en la carga de la enfermedad en los países en desarrollo y como consecuencia en la población que emigra a los países desarrollados.

REFERENCIAS

1. McPherson JD, Marra M, Hillier L, Waterston RH, Chinwalla A, Wallis J, et al. A physical map of the human genome. The International Human Genome Mapping Consortium. *Nature* 2001; 409: 934-41.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-51.
3. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-4.
4. Stuart JP. Clinical Trials: A practical approach. Toronto: John Wiley & Sons; 1983.
5. National Institutes of health: An Introduction to Clinical Trials. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/info/whatis>. [Consulta: Febrero 01, 2006].
6. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-9.
7. Israili ZH. Correlation of pharmacological effects with plasma levels of antihypertensive drugs in man. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19: 25-52.
8. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics, drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-49.
9. Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 283-9.
10. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-8.
11. Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, Weickmans H, Dubert L, Tregouet D, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 316-24.
12. Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, Degoumois F, Dayer P, Mermilliod B, et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 423-9.
13. Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC, Vogels EW, van Kampen AH, Curvers WL, et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine s-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 44-9.
14. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schluter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 112: 3754-62.

15. Xu Y, Yao L, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, et al. p53 Codon 72 polymorphism predicts the pathologic response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7328-33.
16. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nystrom E, Mobini R, Schaufelberger M, et al. Ser49Gly of betal-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 221-31.
17. Mosyagin I, Dettling M, Roots I, Mueller-Oerlinghausen B, Cascorbi I. Impact of myeloperoxidase and NADPH-oxidase polymorphisms in drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 613-17.
18. Pierik M, Vermeire S, Steen KV, Joossens S, Claessens G, Vliegtenck R, et al. Tumour necrosis factor-alpha receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 303-10.
19. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 547-52.
20. Cohen V, Panet-Raymond V, Sabbaghian N, Morin I, Batist G, Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1611-15.
21. Evans W, Relling M. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-91.
22. Rusnak JM, Kissabeth RM, Herbert DP, McNeil DM. Pharmacogenomics: a clinician's primer on emerging technologies for improved patient care. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 299-309.
23. Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. *Curr Drug Metab* 2006; 7: 67-81.
24. Ioannidis J, Lau J. Cap. 15: Integrating genetics into randomized controlled trials. In: Khoury MJ, Little, J, Burke W. Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health And Prevent Disease. Oxford University Press; 2004.
25. Hiratsuka M, Kishikawa Y, Takekuma Y, Matsuura M, Narahara K, Inoue T, et al. Genotyping of the N-acetyltransferase 2 polymorphism in the prediction of adverse drug reactions to isoniazid in Japanese patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2002; 17: 357-62.
26. Cardon LR, Idury RM, Harris TJ, Witte JS, Elston RC. Testing drug response in the presence of genetic information: sampling issues for clinical trials. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 503-10.
27. Fijal BA, Hall JM, Witte JS. Clinical trials in the genomic era: effects of protective genotypes on sample size and duration of trial. *Control Clin Trials* 2000; 21: 7-20.
28. Syvanen A. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 930-42.
29. Tsuchihashi Z, Dracopoli NC. Progress in high throughput SNP genotyping methods. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 103-10.
30. Peters GJ, Smorenburg CH, Van Groeningen CJ. Prospective clinical trials using a pharmacogenetic/pharmacogenomic approach. *J Chemother* 2004; 16(Suppl. 4): 25-30.
31. Kirkwood SC, Hockett RD Jr. Pharmacogenomic biomarkers. *Dis Markers* 2002; 18: 63-71.
32. Kuhn J, Jones S, Hein D, Willcutt N, Greco F, Raefsky E, et al. A phase I pharmacokinetic, pharmacogenomic trial of weekly amonafide in patients with solid tumors. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004; 22(14S July 15 Supplement): 2023.
33. Rioux P. Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 887-98.
34. Murphy M, Beaman ME, Clark LS, Cayouette M, Benson L, Morris DM, et al. Prospective CYP2D6 genotyping as an exclusion criterion for enrolment of a phase III clinical trial. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 583-90.
35. O'Kane DJ, Weinshilboum RM, Moyer TP. Pharmacogenomics and reducing the frequency of adverse drug events. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 1-4.
36. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> [Consulta: Octubre 03, 2005].
37. DerSimonian R, Charette LJ, McPeek B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982; 306: 1332-7.
38. Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000; 321: 504.
39. Even C, Siobud-Dorocant E, Dardennes RM. Critical approach to antidepressant trials. Blindness protection is necessary, feasible and measurable. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 47-51.
40. Brem R, Cox DG, Chapot B, Moullan N, Romestaing P, Gerard JP, et al. The XRCC1 -77T > C variant: haplotypes, breast cancer risk, response to radiotherapy and the cellular response to DNA damage. *Carcinogenesis* 2006; 0: bg114v1.
41. Filippi AR, Franco P, Ricardi U. Is clinical radiosensitivity a complex genetically controlled event? *Tumori* 2006; 92: 87-91.
42. Crews KR. Individualizing chemotherapeutic treatment of colorectal cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(9 Suppl. 2): S12-S17.
43. Tomao F, Miele E, Spinelli GP, Russillo M, La Ferla G, Tomao S. Trastuzumab in metastatic breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 247-9.
44. Chen S, Kumar S, Chou WH, Barrett JS, Wedlund PJ. A genetic bias in clinical trials? Cytochrome P450-2D6 (CYP2D6) genotype in general vs. selected healthy subject populations. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 303-4.
45. Betensky RA, Louis DN, Cairncross JG. Influence of unrecognized molecular heterogeneity on randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2495-9.
46. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323: 42-6.
47. Szolnoki Z, Melegi B. Gene-gene and gene-environment interplay represent specific susceptibility for different types of ischaemic stroke and leukoaraiosis. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1627-34.
48. Hayes RB. Genetic susceptibility and occupational cancer. *Med Lav* 1995; 86: 206-13.
49. Sugimura T, Kumimoto H, Tohnai I, Fukui T, Matsuo K, Tsurusako S, et al. Gene-environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 11-8.
50. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 1999; 56: 247-58.
51. Spielberg SP. N-acetyltransferases: pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 509-19.
52. Zeimet AG, Marth C. Why did p53 gene therapy fail in ovarian cancer? *Lancet Oncol* 2003; 4: 415-22.
53. Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4450-57.

54. Issa AM. Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 300-8.
55. Roses AD. Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 541-9.
56. Phillips KA, Veenstra DL, Van Bebber S, Sakowski J. An introduction to cost-effectiveness and cost-benefit analysis of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 231-9.
57. Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomic era: assessing the cost effectiveness of genetic test. *Am J Manag Care* 2003; 9: 493-500.
58. World Health Organization. Review of Ethical Issues in Medical Genetics 2003; Disponible en: <http://www.who.int/genomics/publications/en/index.html> [Consulta: Febrero 01, 2006]
59. National Human Genome Research Institute. Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) Program Publications and Products. Disponible en: <http://www.nhgri.nih.gov/PolicyEthics> [Consulta: Febrero 01, 2006]
60. Expert Group and public citizens and stakeholder conference on ethical, legal and social aspects of genetic testing Disponible en: http://www.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf [Consulta: Febrero 01, 2006]
61. Issa AM, Keysserlingk EW. Apolipoprotein E genotyping for pharmacogenetic purposes in Alzheimer's disease: emerging ethical issues. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 917-22.
62. Sarma V. Medical research. Mandatory ethics recommendations. *Nature* 1983; 301: 103.
63. McHale JV. Guidelines for medical research -some ethical and legal problems. *Med Law Rev* 1993; 1: 160-85.
64. Dhai A. Research ethics review -protecting participants in research. *S Afr Med J* 2005; 95: 595-7.
65. AmpliChip CYP450 Test. The Medical Letter Inc. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 71-2.
66. de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 15-27.
67. Day RO, Birkett DJ, Miners J, Shenfield GM, Henry DA, Seale JP. Access to medicines and high-quality therapeutics: global responsibilities for clinical pharmacology. A major theme of the 2004 World Congress of Clinical Pharmacology and Therapeutics was worldwide equity of access to medicines. *Med J Aust* 2005; 182: 322-3.
68. Ahmad K. Access denied to essential medicines in developing world. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 711.
69. Rojo P. Access to essential drugs in developing countries *Gac Sanit* 2001; 15: 540-5.
70. Morel CM, Acharya T, Broun D, Dangi A, Elias C, Ganguly NK, et al. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. *Science* 2005; 309: 401-4.
71. Reich MR. The global drug gap. *Science* 2000; 287: 1979-81.
72. Pal SK, Mittal B. Fight against cancer in countries with limited resources: the post-genomic era scenario. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 328-33.
73. World Health Organization. World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/en/>. [Consulta: Febrero 01, 2006]
74. Starfield B, Shi L. Policy relevant determinants of health: an international perspective. *Health Policy* 2002; 60: 201-18.
75. Chabalgoity JA. Paving the way for the introduction of new vaccines into developing countries. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 147-50.
76. Schieber G, Maeda A. Health care financing and delivery in developing countries. *Health Aff (Millwood)* 1999; 18: 193-205.

Reimpresos:

Dra. Ma. Cecilia García Sancho-Figueroa
 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
 Calzada de Tlalpan 4502
 Col. Sección XVI,
 14080, México, DF.
 Tel.: (55) 56 66 45 39, Ext. 238
 Fax: (55) 56 65 46 23
 Correo electrónico: mcegarcia@iner.gob.mx

Recibido el 8 de diciembre de 2005.
 Aceptado el 9 de agosto de 2006.