

Medicina personalizada. Tan cerca, tan lejos

Jorge Meléndez-Zajgla

Aunque es indudable que el ejercicio clínico es personalizado, al considerar la esfera bio-psico-social de cada paciente, en tiempos recientes el término medicina personalizada se ha aplicado al uso y aplicación de datos moleculares para conocer la predisposición de una persona a la enfermedad, así como para mejorar e individualizar el tratamiento y seguimiento y para permitir el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos.

La medicina basada en evidencia ha revolucionado la práctica médica en los últimos 50 años al emplear un proceso deductivo apoyado en investigaciones científicas para tratar a los pacientes. Los datos derivados de grandes estudios proporcionan la oportunidad de establecer asociaciones significativas que, por sus propias características, no garantizan la absoluta aplicabilidad a todos los pacientes, dada la falta de uniformidad biológica del ser humano. Por estas razones, y aprovechando los avances en el mapeo del genoma humano, recientemente se ha realizado un gran esfuerzo por medir esta variación y utilizarla para caracterizar la predisposición individual a enfermedades y respuesta a la terapia (la denominada medicina predictiva).

El tema de la variación humana es un punto álgido para la sociedad. Aunque las diferencias genéticas entre seres humanos son menores que las observadas en otros primates, es claro que éstas son suficientes e importantes para determinar la susceptibilidad a diversas enfermedades y la respuesta a la farmacoterapia.¹ Aunque indispensable por razones médicas y científicas, la asignación de una persona a un grupo específico es evidentemente un ejercicio de reduccionismo, lo que ha generado muchas críticas sociales. Por estas razones, es indispensable que las diferencias genómicas sean caracterizadas con un afán exclusivamente médico-científico, con estricto sentido ético y humanístico. Una manera de minimi-

zar estos problemas sería realizar caracterizaciones individuales y específicas, sin llevarlas a un nivel grupal. En este momento, no obstante, esto no puede realizarse, no sólo por razones de costo, sino por el estado todavía muy temprano de la tecnología y del limitado conocimiento del papel que estas variaciones tienen en la biología humana. Por estas razones los estudios actuales se enfocan en generalizaciones inductivas con definiciones más o menos biológicas de grupos humanos, como razas, población en riesgo, grupos de edad, etc. Este enfoque permite avanzar en el conocimiento básico, así como derivar conclusiones con valor clínico, aunque, con excepción de algunos casos, algo limitadas por el momento. Por ello debemos ser muy cuidadosos con los resultados de los estudios de variabilidad y su aplicación, dado a que la transferencia de información al ámbito médico y, no se diga, al público en general, puede dar lugar a conclusiones erróneas, distinciones raciales o grupales o a exageraciones en la importancia de los resultados. Asimismo, es indispensable considerar que asignar a seres humanos a uno o varios grupos definidos por sus características genómicas debe de ser motivo de orgullo, no de discriminación. La diversidad no sólo es enriquecedora a nivel cultural, sino también a nivel biológico y por ello debemos celebrarla.

Cabe mencionar que la información obtenida de estudios genómicos, incluso después de validarla en poblaciones específicas, constituye no una sentencia determinista, sino sólo un elemento más que el clínico deberá considerar en el ejercicio de la medicina basada en evidencia. Un ejemplo claro de esto es el reporte de Beutler *et al.*, sobre la penetrancia de la mutación G845 > A en el gen HFE para causar hemocromatosis.² A pesar de que este padecimiento ha sido considerado como un ejemplo clásico de he-

rencia mendeliana con una alta penetrancia, estos autores encontraron que, al estudiar población abierta, la mutación responsable de esta enfermedad es relativamente común, con una penetrancia de sólo 1%, la cual está profundamente influenciada por factores ambientales.³ Esto ejemplifica claramente que muchos factores adicionales que aún no han sido estudiados adecuadamente deben ser considerados en la asesoría genética y en la medicina predictiva.

Es indudable que el estudio de la variabilidad genómica y de su impacto en la salud proveerá información médica muy útil para la práctica diaria, como empieza ya a suceder en los pacientes con cáncer. Sin embargo, existe la duda de la utilidad de este tipo de investigación en países del tercer mundo. Por un lado se presenta la crítica de que la información derivada de estos estudios beneficiará únicamente a las grandes compañías farmacéuticas a costa de las poblaciones marginadas. Esta idea asume que existen mecanismos alternativos que no involucran a la industria farmacéutica para llevar la investigación genómica hacia aplicaciones clínicas o, peor aún, que es mejor no hacer investigación en esta área, asumiendo además que toda la regulación de la transferencia de conocimiento depende de los científicos, sin considerar nuestros órganos legislativos y jurídicos.⁴ Asimismo, a pesar del carácter evidentemente aplicado y directo de la investigación en medicina genómica, se critica la utilidad que se pueda derivar de ella. Finalmente es necesario considerar a los aspectos económicos en la aplicabilidad para nuestro país, lo cual dependerá del nivel de personalización que aspiremos para nuestra medicina y los datos genómicos poblacionales que tengamos a mano. Todos estos aspectos necesitan ser discutidos ampliamente en la comunidad científica y médica con el fin de informar adecuadamente a la sociedad.

Pese a estos problemas es importante considerar que la genómica ha proporcionado avances recientes. Uno de ellos es la caracterización específica de alteraciones genéticas en el cáncer para clasificar

molecularmente estas enfermedades, así como para guiar la terapia dirigida. Estos avances permitirán mejorar el diagnóstico, pronóstico y, sobre todo, aumentar las posibilidades de éxito terapéutico minimizando los gastos y la morbilidad asociada a este.^{5,6}

Todos los obstáculos antes mencionados, reales y teóricos, no deben utilizarse para limitar la investigación genómica, sino que únicamente contemplarse y discutirse con el fin de mantener en buen cauce la dirección de la ciencia. Los estudios genómicos de asociación y farmacogenómicos representan un avance innegable de la medicina, al permitir personalizar la práctica clínica, orientar tratamientos y, desde luego, conocernos más profundamente. Sin embargo, deberán estar acompañados o seguidos de una evaluación acuciosa de su peso real en la enfermedad de cada paciente considerando la influencia que tienen el resto de los factores ambientales y personales. La medicina seguirá combinando ciencia y arte hasta que el papel de la relación entre genética y ambiente pueda ser cuantificado.

REFERENCIAS

1. Foster MW. Looking for race in all the wrong places: analyzing the lack of productivity in the ongoing debate about race and genetics. *Hum Genet* 2009; 126: 355-62.
2. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G→ A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211-8.
3. Bacon BR, Britton RS. Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 291-2.
4. Richmond TD. The current status and future potential of personalized diagnostics: Streamlining a customized process. *Bio-technol Annu Rev* 2008; 14: 411-22.
5. Brown MP, Buckley MF, Rudzki Z, Olver IN. Why we will need to learn new skills to control cancer. *Intern Med J* 2007; 37: 201-04.
6. van't Veer LJ, Bernards R. Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns. *Nature* 2008; 452: 564-70.

Reimpresos:

Jorge Meléndez-Zajgla

Correo electrónico: Jmelendez@inmegen.gob.mx