

El uso de las pruebas genéticas por internet

En enero 2008 publiqué en el periódico *La Crónica*¹ un artículo con casi el mismo título de este editorial, que tenía por objeto advertir al público en general de que la oferta de pruebas genéticas por internet se estaba popularizando y que había que tener mucho cuidado con esto. De hecho concluí ese artículo señalando que estaba claro que el comercio va mucho más rápido que la ciencia y se simplifican demasiado las cosas para vender este tipo de pruebas a quien las quiera comprar. Hace unos días un amigo cumplió 80 años y le regaló su familia un vale para estudiar su genoma y conocer sus orígenes raciales. Esto me impactó y me llevó a la conclusión de que ahora es necesario advertir al gremio médico de esta situación con el fin de evitar abusos, sin perder de vista que seguramente en un futuro no muy lejano será verdaderamente útil en medicina esta tecnología y para ello se requiere de una regulación adecuada.

¿Qué son las pruebas genéticas en internet? Desde que se terminó la secuenciación del genoma humano en 2003, con base en el conocimiento de su secuencia normal, se empezaron a desarrollar pruebas genéticas para diagnosticar diversas enfermedades o cuando menos la predisposición a

padecerlas. El medio seleccionado para ofrecer al público en general esta posibilidad fue internet, dada su creciente popularidad. Esto se conoce como DTC (*direct to consumer genetic testing*). La diferencia fundamental entre las DTC y las pruebas genéticas tradicionales es que se realizan sin la intervención de un intermediario, un consejero (casi siempre un genetista), que ayude a comprender la situación. Cuando el usuario decide comprar una prueba recibe del vendedor un kit para obtener la muestra biológica, que puede ser un simple hisopo para recoger células por raspado de la mucosa bucal y se regresan por correo para procesarse. Al cabo del tiempo convenido el consumidor recibe los resultados con recomendaciones de qué hacer con ellos. Las supuestas ventajas son que incrementa la posibilidad de acceso a diversas pruebas genéticas, lo que da a la población mayor autonomía y poder de decisión. El problema serio es que el usuario solicite pruebas fuera de contexto, sin entender bien los alcances, además de no existir ninguna garantía de que las pruebas den resultados exactos y tengan validez clínica, o sea, que existan datos científicos que avalen el decir de las compañías que venden las pruebas. Con frecuencia, además,

lo que proporcionan son riesgos de desarrollar un padecimiento más que hacer el diagnóstico o no de su presencia.

El 22 de julio 2010 la United States Government Accountability Office (GAO) ofreció a los diputados norteamericanos un testimonio escrito sobre los DTC con el subtítulo *Misleading test results, are further complicated by deceptive marketing and other questionable practices*,² lo que significa que los resultados imprecisos o engañosos de las pruebas se complican con prácticas de mercado indebidas y otras conductas cuestionables.

La GAO compró 10 pruebas genéticas a cuatro compañías diferentes, para que cinco donadores distintos enviaran por duplicado muestras de cada uno a las cuatro compañías, buscando averiguar el riesgo de padecer varias enfermedades diferentes. La información general de los usuarios en una de las muestras duplicadas de cada caso incluían los datos reales de los sujetos y en la otra se falseaba esta información, modificando la edad y el origen racial de los sujetos. En el cuadro 1 se pueden observar los resultados de una persona en relación con la posibilidad de desarrollar cáncer prostático e hipertensión arterial. Como se observa, hubo diferencias

Cuadro 1. Riesgos para contraer cáncer de próstata e hipertensión arterial para un varón de 48 años, según cuatro compañías diferentes.

Riesgo para:	Compañías			
	1	2	3	4
Cáncer prostático	Promedio	Promedio	< Promedio	> Promedio
Hipertensión	Promedio	< Promedio	> Promedio	> Promedio

entre las compañías, y lo mismo ocurrió con el resto de las enfermedades investigadas.

El donador uno recibió resultados contradictorios para 11 enfermedades y los donadores 2, 3, 4 y 5 recibieron resultados contradictorios para nueve, 12, 10 y nueve enfermedades, respectivamente. En relación con las muestras duplicadas en que se modificó la edad y etnicidad de los usuarios, ninguna compañía pudo proporcionar riesgos para individuos con perfiles de negros americanos y/o asiáticos, por no haber datos suficientes para ello, pero no mencionaron esta limitación antes de aceptar el trabajo. Pienso que el hecho de que se den resultados contradictorios de las mismas muestras indica que estamos lejos de dar credibilidad a los resultados.

Para investigar las técnicas de mercadeo usadas por diferentes compañías se enviaron muestras, como ya se describió, a 11 compañías adicionales y las cuatro ya comentadas. El análisis de los resultados indicó que:

- Hubo variación entre las diferentes compañías para las mismas muestras.
- Las predicciones recibidas con frecuencia contradecían las historias médicas o familiares de los usuarios, y
- Las consultas subsiguientes de varias compañías no cumplieron la promesa de proporcionar un consejo experto.

Los investigadores concluyeron que 10 de las 15 compañías entrevistadas usaban mercadeos fraudulentos, engañosos y sumamente cuestionables. Por ejemplo, cuatro compañías dijeron que se podían usar los resultados para crear suplementos nutricionales personalizados y curar algunas enfermedades, sin ningún soporte clínico. Una compañía declaró (falsamente) que Michael Phelps, el casi invencible nadador olímpico norteamericano, usaba los suplementos que ésta le había proporcionado. Otra compañía aseguró que analizando el ADN de cualquier persona podían predecir los deportes en que cada quien pudiera destacar y ayudar a los niños a decidir su deporte favorito en función de la posibilidad de éxito. Como parte del material promocional usado por otro grupo, cobraban 225 dólares para realizar un análisis de riesgo para alguna enfermedad y la dieta suplementaria costaba 145 dólares por mes. Sin embargo, si se adquiría de una vez el suplemento para tres meses, la prueba se realizaba de manera gratuita. Pienso que esto es poco imaginativo de parte de la compañía, ya que significa que el resultado del análisis del ADN es irrelevante y lo importante era vender el suplemento. Por último, otra vendía un suplemento cuyo contenido era bueno para todos y le añadían algunos factores individualizados, según el resultado de las pruebas.

En fin, todo lo anterior indica la problemática de estas pruebas y sugiere que hay que regularlas de modo que realmente se conviertan en herramientas útiles para la práctica médica.

¿En qué se basa la predicción de riesgos en el análisis del ADN? La selección de factores de riesgo se basa generalmente en estudios que comparan la distribución de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), el elemento con mayor variabilidad del genoma, en grupos de pacientes con una enfermedad en comparación con un grupo control. La estrategia más usada se conoce como Genome Wide Association Studies (GWAS), en español Estudios de Asociación Genómica Total (asociación entre algunas enfermedades y los marcadores genéticos investigados). Cada persona tiene entre tres y 10 millones de SNPs y la idea es que si algún(os) marcador(es) son significativamente más frecuentes en los casos que en los controles, pueden estar directa o indirectamente ligados con el padecimiento y considerarse como factores de riesgo.

Se han realizado numerosas investigaciones de GWAS y en muchos de los estudios se encuentra asociación entre la enfermedad y uno o varios SNPs, pero cada uno explica poco de la carga genética y su valor predictivo es bajo. Hay varias fuentes de error en este tipo de estudios,³ y puede decirse que para obtener información útil de ellos se requieren cuando menos tres cosas:

- Que las pruebas de laboratorio empleadas sean confiables e identifiquen siempre los mismos marcadores.
- Que el grupo de enfermos tengan en realidad el mismo padecimiento, y
- Que el grupo control sea apropiado.

Lo más fácil de conseguir es lo primero, ya que hay excelente equipo de laboratorio para realizar las pruebas y la tradición de control de calidad de las pruebas de laboratorio, con la posibilidad de incluir controles positivos y negativos, es rica y exitosa. El punto 2 es motivo de cierta preocupación, ya que se dice que una persona tiene determinada enfermedad cuando se asocian suficientes síntomas y signos de ella, pero en rigor no tenemos certeza (prueba independiente) de que sea cierto y el problema está que no hay modo de resolver bien el problema, ya que depende del nivel del conocimiento médico en el momento de hacer los estudios. Por último, el asunto del grupo control correcto puede ser complejo, en particular cuando los casos provienen de población hospitalaria. En forma ideal los controles deben provenir del mismo universo que los casos y no tener la enfermedad en cuestión. No prestar debida atención al asunto puede llevar a resultados espurios, pero existen varias propuestas metodológicas para contender con este problema.

Todo lo escrito se refiere a la situación antes de 2011. ¿Qué ha ocurrido desde entonces? En primer lugar se autorizó en Estados Unidos la venta y uso de un secuenciador de alto rendimiento, el Illumina MiseqDx,⁴ que con seguridad permitirá el desarrollo de numerosas pruebas genéticas

novedosas. Conviene recordar que la obtención de las primeras secuencias genómicas completas en el hombre, llevó una década con un costo de varios cientos de millones de dólares. Ahora, gracias al desarrollo tecnológico se puede obtener una secuencia completa en 24 h a un costo menor de 5,000 dólares y la perspectiva es que ambas características mejoren, además de mayor rapidez y menor precio. A continuación transcribo con algunas licencias, un fragmento de un artículo publicado por Collins en 2013. “Tenemos que continuar descubriendo variaciones del genoma que puedan usarse para predecir el inicio de una enfermedad, su progresión y qué tratamiento es el más conveniente. Lo nuevo que se encuentre (y yo digo que también lo ya conocido), debe de validarse antes de que se integre a la práctica de la medicina. Los médicos y otros profesionales de la salud necesitan apoyo para interpretar los resultados y su significado para pacientes individuales”.

En cuanto a la actitud de las compañías para ofrecer pruebas DTCs, es relevante un artículo de 2014⁵ en que se comenta una campaña publicitaria por televisión de la compañía 23andMe, en que personas jóvenes y atractivas anunciaban que por 99 dólares podía el público averiguar cientos de cosas sobre su salud, incluyendo la posibilidad de tener alto riesgo de padecer enfermedades cardíacas, artritis, cálculos biliares y hemocromatosis. En noviembre 2013 la Food and Drug Administration (FDA), organismo regulador norteamericano, les envió una carta ordenándoles que pararan la campaña, hasta no recibir su autorización en diciembre 23andMe aceptó la indicación.

El servicio que ofrecía esta

campaña se basaba en la tecnología de encontrar diferencias en la distribución de SNP's entre casos y controles para identificar marcadores de 254 enfermedades y condiciones que informaban sobre su salud y cómo mejorarlas: “cambia lo que puedes y maneja lo que no puedes cambiar”. Las razones de la FDA para proceder de esta manera fueron que la compañía nunca presentó datos que validaran su decir.

Los argumentos de la compañía afirmaban, como hace años, que la oferta de DTCs empoderaba a la gente, dándoles acceso directo de su información genética sin tener que usar un intermediario. El debate se presenta como una lucha entre el paternalismo médico o del gobierno *vs.* el derecho individual de obtener la información que desean. Yo pienso, sin embargo, que mientras las pruebas genéticas no estén debidamente validadas, pueden no sólo ser engañosas, sino equivocadas y producir más daño que bienestar a los usuarios. La protección del usuario es precisamente lo que buscan las agencias reguladoras del gobierno, en vista de que la manera de ésta y otras compañías parecen tener más interés en lograr beneficio económico que proporcionar información verídica o útil al usuario. El artículo que he comentado, termina diciendo que “la meta de la FDA y la compañía 23andMe, además de los genetistas clínicos y toda la industria genómica, debe ser la de asegurarse que la información genómica que se genere sea precisa y de utilidad clínica”. Estoy de acuerdo con esta postura y fue mi razón para escribir el presente artículo. Terminó señalando que una encuesta de opinión entre genetistas clínicos europeos⁶

va en general de acuerdo con lo dicho en el presente artículo.

REFERENCIAS

1. Lisker R. Pruebas genéticas por Internet. *La Crónica*, 23 de enero de 2008.
2. Kutz G. Direct-to-consumer Genetic Tests. Misleading test results are further complicated by deceptive marketing and other questionable practices U.S. Government Accountability Office, document. GAO-10-847T.
3. Ranshoff D, Gourlay M. Sources of bias in specimens for research about molecular markers in cancer. *J Clin Oncol* 2013; 28: 698-704.
4. Collins F, Hamburg M. First FDA authorization for next-generation sequences. *N Engl J Med* 2013; 369: 2369-71.
5. Annas E, Sherman E. 23andMe and the FDA. *N Engl J Med* 2014; 370: 985-8.
6. Howard AC, Borry P. Survey of European clinical geneticists on awareness, experiences and attitudes towards direct-to-consumer genetic testing. *Genoma Med* 2013; 5: 45-55.

Reimpresos:

Rubén Lisker

Investigador emérito, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Vasco de Quiroga, Núm. 15 Col. Sección XVI 14080, México, D.F.
Correo electrónico: rubenlisker@hotmail.com