

Reflexiones éticas sobre la medicina personalizada: ¿la alianza entre la ciencia y la medicina, realizada por fin?¹

Réflexions éthiques sur la médecine personnalisée: l'alliance de la science et de la médecine enfin réalisée?

Marianne Dion-Labrie, M.C. Fortin, M.J. Hébert & H. Doucet²

Traducción: Chantal Aristizábal Tobler, M.D.³

Resumen

La medicina personalizada es la última corriente médica del momento y podría imponerse en la práctica médica a partir del 2010. La medicina personalizada

¹ Agradecimientos: nuestros agradecimientos al Grupo de investigación transdisciplinaria, Universidad de Montreal, sobre los factores de predicción de rechazo del FRSQ, así como a este organismo por haberme otorgado una beca de formación en doctorado. <http://www.creum.umontreal.ca>. Documento de investigación entregado el 21/07/2008. Aprobado el 16/09/2008.

² Dion-Labrie, Marianne. Doctorante en el programa de ciencias biomédicas, opción bioética, Universidad de Montreal. Agente de investigación en el Grupo de investigación en bioética de la Universidad de Montreal. Especialista en ética clínica en el Comité de Ética clínica de la Asociación de rehabilitación en Deficiencia Física de Québec. Encargada del curso de bioética en la Universidad de Montreal. M.A. Bioética, Universidad de Montreal. B.Sc Microbiología, Universidad Laval. manrique.dio-labrie@umontreal.ca
Doucet, Hubert, Ph.D. Campos de experiencia, Bioética: ética clínica, ética de la investigación, epistemología de la bioética, deliberación bioética, genómica, ética clínica, eutanasia. Teología: Relaciones teología-bioética. hubert.doucet@umontreal.ca

³ Médica internista, Magíster en Bioética, Candidata a doctora en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia. Profesora investigadora, Departamento de Bioética, Universidad El Bosque, Colombia.

se caracteriza por la utilización de datos derivados principalmente de la genómica, con el fin de escoger terapias hechas a la medida para cada paciente. Si bien las grandes corrientes de pensamiento representan, con frecuencia, una revolución con respecto al modo de pensamiento precedente, se insertan, sin embargo, en un continuum que busca establecer la unión entre ciencia y medicina. Los promotores de la medicina personalizada consideran que se logrará la alianza y, al mismo tiempo, garantizará el devenir de una medicina eficaz y segura. A pesar de las grandes promesas de la medicina personalizada y sus próximas aplicaciones en diferentes especialidades médicas como la cardiología y la oncología, es necesario superar numerosos retos y obstáculos para su aplicación real en clínica. También es importante evaluar de manera ética y crítica esta nueva forma de medicina que pretende ser a la vez más científica y más individualizada. De una parte, la reflexión ética obliga a afrontar los retos generalmente asociados a la genómica y a cuestionar realmente el aporte de nuevos datos científicos a la medicina. De otra parte, esta reflexión también obliga a evaluar la paradoja de la medicina personalizada que intenta fundamentarse sobre datos científicos sólidos, ciertos y generalizables, con el fin de adaptarse a la situación única e incierta de un paciente.

Résumé

La médecine personnalisée est le dernier courant médical de l'heure et pourrait s'imposer dans la pratique médicale dès 2010. La médecine personnalisée se caractérise par l'utilisation de données issues principalement de la génomique afin de choisir des thérapies taillées sur mesure pour chaque patient. Si les grands courants de pensée représentent souvent une révolution par rapport au mode de pensée précédent, ils s'insèrent cependant dans un continuum cherchant à établir l'union entre science et médecine. Les promoteurs de la médecine personnalisée considèrent en réussissant l'alliance en garantissant le devenir d'une médecine efficace et certaine. Malgré les grandes promesses de la médecine personnalisée et ses applications à venir dans différentes spécialités médicales comme la cardiologie et l'oncologie, de nombreux défis et obstacles restent à franchir pour son application réelle en clinique. Il s'avère aussi important d'évaluer de façon éthique et critique cette nouvelle forme de médecine qui se veut à la fois plus scientifique et plus individualisée. D'une part, la réflexion éthique se doit de dépasser les enjeux généralement associés à la génomique et questionner réellement l'apport de nouvelles données scientifiques en médecine. D'autre part, cette réflexion doit aussi faire le point sur le paradoxe de la médecine personnalisée qui tente de se baser sur des données scientifiques solides, certaines et généralisables afin de devenir adaptée à la situation unique et incertaine d'un patient.

Introducción

A lo largo de la historia, diferentes corrientes de pensamiento, numerosas y variadas, han orientado el desarrollo de la medicina. Desde hace algunos años, una nueva corriente hace su aparición; se trata de la medicina personalizada. Este concepto puede ser interpretado de muchas formas. ¿Qué significa exactamente? ¿Y qué decir del término «personalizado» que constituye el elemento central? Varios significados son posibles. Para algunos, la medicina personalizada remite espontáneamente a una conducta de personalización de los cuidados médicos centrados en el paciente, sus preferencias, sus valores, sus necesidades o su percepción de la enfermedad (*Patient-Centered Care*). Otros ven un esfuerzo suplementario de humanización de los cuidados médicos en el sentido del *caring*⁴, desarrollado particularmente en ciencias de enfermería. El coloquio singular entre el médico y su paciente con el fin de decidir sobre una intervención médica representa una tercera forma de interpretación de la expresión: es el corazón de toda la relación médico-paciente. Representa, en cierta medida, una forma de atención médica personalizada. En fin, última interpretación, los médicos ya practican una forma de medicina personalizada al prestar atención a ciertas características del paciente como la edad, el sexo y el origen étnico⁵ (Kalow, 2006, 162) en sus decisiones. En este sentido, ¿el término de medicina personalizada es un concepto innovador o simplemente coloca de nuevo en primer plano una visión de la medicina ya bien anclada en las prácticas?

En el sentido con el que apareció en 1999, (Gurwitz, & Livshits, 2006, 379), la expresión medicina personalizada es innovadora. Su definición va en un sentido muy diferente a los propuestos anteriormente y que reposa, ante todo, en una base científica sólida, al mismo tiempo que expresa claramente la necesidad de aumentar el grado de certeza en medicina.

⁴ El *caring* se define como «un conjunto de factores que fundamentan una conducta de cuidado que favorece, ya sea, el desarrollo o el mantenimiento de la salud o, ya sea, una muerte apacible. Estos factores caritativos se apoyan a la vez en una filosofía humanista, que es la clave de bóveda del enfoque del cuidado y en un cuerpo de conocimientos científicos que no cesa de crecer. Sirven de guía estructurante para comprender el proceso terapéutico interpersonal que se instaura entre la enfermera y la persona de cuidado» (Watson, 1998, 10).

⁵ Kalow, W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics Journal*, 6(3), 2006. pp. 16162-16165.

La medicina personalizada*

La medicina personalizada, tal y como se define en la literatura científica, se origina en las nuevas posibilidades ofrecidas por el desciframiento del genoma humano. Significa, ante todo, la prescripción del mejor tratamiento médico posible para un paciente determinado, con base en la información obtenida de la farmacogenómica⁶ (Jain, 2002, 548). Así, sus fundamentos reposan sobre la farmacogenómica, la farmacoproteómica y el diagnóstico molecular (Jain, 2002, 299; Thrall, 2004, 615).

El campo específico de la medicina personalizada es, por supuesto, la terapéutica, puesto que su verdadero objetivo consiste en decidir, para un paciente en particular, una terapia médica que asegure el máximo de efectos benéficos y el mínimo de efectos secundarios y de reacciones adversas (Fossella, 2006, 1). Los pacientes recibirán así la mejor terapia posible, la mejor dosificación o la mejor combinación de medicamentos, con base en su perfil genético (Gurwitz, Weizman, & Rehavi, 2003, 122), puesto que para una enfermedad dada, los individuos tienen diversas tasas de progresión de la enfermedad y de respuesta a los medicamentos (Ross, & Ginsburg, 2002, 860). La medicina personalizada representa una aplicación directa del paradigma de la farmacogenómica: el medicamento adecuado para la persona adecuada en función de sus características genéticas.

Además, aunque la medicina personalizada concede una gran importancia a los datos genéticos, no se reduce a ellos y no se confina solamente al

* N. de la traductora: El término “personalizada” suscitó controversia en la presentación de la ponencia. El Dr. Juan Mendoza Vega, ex presidente de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, miembro correspondiente de la Academia Colombiana de la Lengua y actual presidente de la Federación Mundial de Sociedades por el Derecho a Morir, propuso reemplazar el apelativo de “personalizada” por “individualizada”, ya que el concepto de persona tiene varias interpretaciones y en una de sus acepciones se requiere el cumplimiento de atributos como racionalidad, conciencia e identidad, mientras que individuo se refiere a cualquier miembro de la especie humana. También se han propuesto los términos de medicina genómica o medicina molecular para referirse a la utilización de la información biológica y genética de los individuos que permita una mayor precisión en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

⁶ La farmacogenómica se dedica al estudio del conjunto de los genes y de sus interacciones implicados en la respuesta a los medicamentos. Esta disciplina científica muy amplia engloba la farmacogenética, definida clásicamente como el estudio de las variaciones genéticas en la respuesta y el metabolismo de un medicamento. Estos términos se utilizan, por cierto, conjuntamente y a veces de forma intercambiable. En cuanto a la farmacoproteómica, se dedica al estudio del papel y de la función de las proteínas en la respuesta a los medicamentos.

campo terapéutico. En efecto también busca determinar, para un paciente dado, las intervenciones médicas, la elección de los medicamentos y las medidas preventivas en función de datos cuantificables derivados de diferentes campos, genético, clínico, psicosocial u otro. Incluso permite precisar los riesgos que se corren. Esta visión muy amplia de la medicina personalizada tiene en cuenta varias dimensiones, especialmente de la enfermedad misma, del ambiente, de los genes, de la medicación y de los cuidados de salud (Fierz, 2004, RA112)⁷. El sueño de una medicina eficaz para cada paciente, con base en pruebas científicas, parece al alcance de la mano.

Cambios aportados por la medicina personalizada

La implementación de la medicina personalizada seguramente cambiaría el conjunto del paisaje de la investigación farmacéutica y de la medicina. En efecto, el modelo actual de la industria farmacéutica, ya sea el modelo de superproducción («blockbuster») que consiste en desarrollar medicamentos utilizados por el mayor número posible de pacientes y para varias indicaciones, tiene el riesgo de estancarse a favor de un nuevo modelo que consiste en desarrollar medicamentos adaptados al perfil biológico y patológico de cada paciente (Jorgensen, 2008, 55, 59)⁸. En cuanto a la medicina misma, el nuevo enfoque aporta aún más certeza y nuevos datos científicos. La medicina se hace más precisa, científica segura y eficaz. Además, se colocará un gran énfasis en la prevención, puesto que el conocimiento del perfil genético de un paciente conducirá a identificar igualmente algunos de los factores de predisposición a una enfermedad. La prevención, con base en datos genéticos, se convierte así en una nueva herramienta médica. Aunque la genética ya esté implantada en la clínica (tamizaje genético y prenatal, consejo genético, etc.), la utilización cada vez mayor de informaciones genéticas en medicina

⁷ FIERZ, W. (2004). Challenge of personalized health care: To what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Medical Science Monitor*, 10(5), RA111-RA123.

⁸ JORGENSEN, J. T. From blockbuster medicine to personalized medicine. *Personalized Medicine*, 5(1), 2008. pp. 55-63.

acentuaría su presencia. La medicina se convierte en genética. Esto tiene consecuencias sobre el concepto que se tiene del paciente. Se atribuirá a este último una mayor responsabilidad en el desarrollo o no de la enfermedad y en la curación. El paciente posee información científica sobre el mismo y puede incluso conocer sus propios riesgos de desarrollar una enfermedad. ¿No se le solicitará adoptar comportamientos responsables después de la divulgación de informaciones científicas con base en su perfil genómico?

Aplicaciones de la medicina personalizada

La medicina personalizada, centrada ante todo en la terapéutica, se desarrolla poco a poco en numerosas especialidades médicas, sobre todo aquellas que tratan enfermedades complejas que tienen alguna incidencia genética. La primera de la fila, sin duda, es la oncología. Por cierto, un primer medicamento derivado de la medicina personalizada, el *Herceptin*, está disponible actualmente en el mercado. Este medicamento tiene como blanco una proteína, HER2, sobre-expresada en el 25% al 30% de los cánceres de mama (Reilly, 2002, 72)⁹. Otros medicamentos contra el cáncer y derivados de la farmacogenómica también se encuentran actualmente en el mercado (*Gleevac* para ciertas leucemias y *Rituxan* para ciertos linfomas de tipo no Hodgkin) (Issa, 2007, 55)¹⁰. Además, nuevas informaciones aportadas por la medicina personalizada a propósito de la dosificación del anticoagulante *Warfarina*, podría permitir la entrada en vigencia de nuevas reglas acerca de esta misma dosificación, con el fin de que este medicamento sea más seguro (Issa, 2007, 55).

Además de la oncología, la medicina personalizada podía desarrollarse en otros campos médicos. Las nuevas informaciones disponibles aportarían mayor certeza en cuanto a los tratamientos ofrecidos a cada paciente. Es el caso, por ejemplo, del tratamiento de la hipertensión, de la hiperlipidemia, de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes, de las enfermedada-

⁹ REILLY, P. R. Personalized medicine and pharmacogenetics: new tools for disease management. *Disease Management*, 5(2), 2002. p. 69-75.

¹⁰ ISSA, A. M. Personalized Medicine and the Practice of Medicine in the 21st Century. *McGill Journal of Medicine*, 10(1), 2007. p. 53-57.

des cardíacas y de muchas otras (Jain, 2002, 553-554)¹¹. Además, en el momento se realizan numerosas investigaciones en genómica con el fin de desarrollar la medicina personalizada para las enfermedades cardíacas (Ginsburg, Donahue, & Newby, 2005)¹². El trasplante de órganos constituye otro campo de aplicación de la medicina personalizada. Los receptores de órganos responden de manera diferente al tratamiento inmunosupresor después de un trasplante de órganos y su riesgo inmunológico de rechazo también es diferente (Anglicheau, Legendre, & Thervet, 2004, 311)¹³. Un enfoque de medicina personalizada podría ayudar a adaptar la terapia inmunosupresora para cada paciente, en función de sus características genéticas, y a predecir de manera más segura el riesgo inmunológico de un receptor en espera de un trasplante (Baron et al., 2007)¹⁴. Se prosiguen investigaciones con el fin de determinar el riesgo de predicción de rechazo de un órgano para trasplante cardíaco, renal, hepático o pulmonar.

Ventajas y promesas de la medicina personalizada

En la actualidad se pone mucho énfasis en el desarrollo de la medicina personalizada. Sus principales promotores (investigadores, médicos clínicos, compañías farmacéuticas, empresas informáticas, reagrupamientos de pacientes), reunidos en coalición, sólo ven ventajas numerosas y variadas (Abraham, Ginsburg, & Silver, 2005, 345)¹⁵. Para los pacientes, se trata de determinar mejor las intervenciones médicas, reducir los efectos secundarios de los medicamentos y eliminar el sistema de ensayos y errores para encontrar la dosis adecuada. La medicina personalizada

¹¹ JAIN, K. K. Challenges of drug discovery for personalized medicine. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 8(6), 2006. p. 487-492.

¹² GINSBURG, G. S., DONAHUE, M. P., & NEWBY, L. K. Prospects for personalized cardiovascular medicine - The impact of genomics. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(9), 2005. pp.1615-1627.

¹³ ANGLICHEAU, D., LEGENDRE, C., & THERVET, E. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: Present knowledge and future perspectives. *Transplantation (Hagerstown)*, 78(3). August 15, 2004. pp. 311-315.

¹⁴ BARON, C., SOMOGYI, R., GRELLER, L. D., RINEAU, V., WILKINSON, P., CHO, C. R., et al. Prediction of graft-versus-host disease in humans by donor gene-expression profiling. *Plos Medicine*, 4(1), 2007. pp. 69-83.

¹⁵ ABRAHAM, E., GINSBURG, G. S., & SILVER, M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *American Journal of Pharmacogenomics*, 5(6), 2005. pp. 345-355.

tiene el potencial de aumentar la adherencia de los pacientes a su terapia al disminuir los efectos secundarios de un medicamento, de mejorar su salud de manera general, de detectar precozmente la aparición de una enfermedad y de obtener una visión global de la enfermedad, del pronóstico así como de la atención requerida (Bottinger, 2007, 18; Ginsburg, & McCarthy, 2001, 493; Jain, 2002, 299). Los pacientes reciben así mayor información confiable y segura para ayudarlos a tomar decisiones con respecto a su salud y los cuidados requeridos (Munker, 1999, 127)¹⁶. Además, la medicina personalizada permitiría reducir los costos del sistema de salud (Ginsburg, & McCarthy, 2001, 493) y de los medicamentos (Jain, 2006, 487). También tendría un impacto importante en el campo de la investigación farmacéutica al mejorar la selección de blancos potenciales para el descubrimiento de nuevos medicamentos, al reducir el costo y la duración de los ensayos clínicos y al evitar que medicamentos ya aprobados sean retirados del mercado a causa de su efecto secundario o de su toxicidad (Bottinger, 2007, 18; Jain, 2006, 487)¹⁷. En fin, no hay que olvidar que esta nueva medicina es más científica y puede proporcionar nuevos datos sobre la patogénesis de diversas enfermedades y la respuesta a los medicamentos (Jorgensen, 2008, 55)¹⁸.

La medicina personalizada: ¿une realidad posible?

Numerosos retos se asocian a la medicina personalizada con el fin de asegurar su implantación en el campo de la medicina actual. En primer lugar, es difícil evaluar concretamente la proporción de costo/eficacia de la medicina personalizada, sobre todo que aún no se ha implantado concretamente en la clínica. De una parte, esta nueva corriente puede reducir los costos asociados a los efectos secundarios y a la toxicidad, así como a lo largo del proceso de investigación para colocar en el mercado un nuevo medicamento. De otra parte, los costos asociados a su

¹⁶ MUNKER, T. Pharmacogenomics: Personalized drugs and personalized medicine. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 54(5), 1999. pp.125-129.

¹⁷ BOTTINGER, E. P. Foundations, promises and uncertainties of personalized medicine. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 74(1), 2007. pp. 15-21.

¹⁸ JAIN, K. K. Personalized medicine. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 4(6), 2002. pp. 548-558.

desarrollo, a la educación del personal médico en lo que se refiere a las pruebas genéticas, su administración y su interpretación pueden ser importantes (Bottinger, 2007, 19). Además, también se tendrán que evaluar los costos de su implantación y de su impacto en el seno de los frágiles sistemas de salud pública, sin crear mayor inequidad. Otro reto importante consiste en desarrollar eficazmente este enfoque para las enfermedades multifactoriales y poligénicas (The Royal Society, 2005, 24). En el plano de la investigación, se deberán dedicar esfuerzos a la identificación y a la validación de los marcadores genéticos utilizados en medicina personalizada, así como en el desarrollo de herramientas informáticas y estadísticas para analizar el resultado de estas mismas pruebas a nivel individual (Meyer, & Ginsburg, 2002, 437; Jain, 2002, 556). En fin, uno de los grandes retos de la medicina personalizada consiste en responsabilizar a los pacientes en la utilización de datos genéticos en medicina, en el significado real del resultado de una prueba genética o farmacogenómica (como durante la investigación de un gene de predisposición que indica, por ejemplo, un posible riesgo de desarrollar una enfermedad) y en la importancia de la prevención.

Además de estos retos, es necesario superar varios obstáculos antes de implantar la medicina personalizada en la práctica cotidiana de la medicina y de sus numerosas especialidades. Actualmente existen varios obstáculos importantes para su utilización en clínica, especialmente la ausencia de pruebas farmacogenómicas eficaces y útiles, la ausencia de estandarización entre estas mismas pruebas, la falta de conocimientos de los médicos en genética, el cubrimiento o no de los costos de la medicina personalizada por las compañías de aseguramiento y, por último, la falta de pruebas científicas sobre su verdadera eficacia (Campos-Outcalt, 2007, 624). Además, la falta de inversiones y de incentivos económicos también podría constituir un obstáculo para su desarrollo (Garrison, & Austin, 2006, 1281).

En otro orden de ideas, existen pocas desventajas asociadas a la medicina personalizada en la literatura científica actual, excepto que al focalizar demasiado los medicamentos y los cuidados, existiría un riesgo de desviar la vocación principal de la medicina y la farmacia: la de encontrar y proporcionar tratamientos para la mayoría (Munker, 1999, 127). En fin,

a pesar del objetivo evidente de la medicina personalizada de desarrollar una mayor certeza científica, esta corriente no será nunca realmente segura y confiable en el 100%. La complejidad en la secuencia de los genes, sus interacciones y en su nivel de expresión es demasiado grande (Kalow, 2006, 162).

La medicina personalizada: ¿cuál revolución?

«Tratar el paciente adecuado con la dosis adecuada de la sustancia terapéutica adecuada siempre ha representado el ideal de una medicina eficaz y eficiente» [traducción libre] (Paul, & Fangereau, 2006, 1721). Este ideal es el mismo perseguido por la medicina personalizada que tiende a llevar una mayor certidumbre científica aplicada a los pacientes individuales en medicina. Los promotores de esta corriente consideran, incluso, que se podría lograr la alianza última de la ciencia y la medicina, Si bien a primera vista la medicina personalizada representa un nuevo paradigma, una revolución con respecto a las corrientes de pensamiento previas, se inserta en un continuum que busca establecer el ideal de una medicina científica. Este ideal, esta necesidad de certeza, se impuso desde el siglo XVII y prosigue en los años 2000 con la llegada de la medicina personalizada. Bajo este ángulo, este tipo de medicina no es entonces la gran revolución de los cuidados de salud ni un nuevo sueño para cumplir, sino simplemente, la continuación del antiguo.

Primera revolución biológica: método científico y fisiología

El lazo entre ciencia y medicina se ha tejido en el curso de tres grandes revoluciones. La primera ocurre en el siglo XVII y se caracteriza por una nueva explicación de los fenómenos vitales gracias al desarrollo de los conocimientos en fisiología y en mecánica. Importantes sabios y filósofos de la época son los instigadores. Para Francis Bacon (1560-1626), adalid de la medicina científica, la ciencia es una herramienta, una *maravilla natural*, que permite prolongar la vida y curar las enfermedades (Bacon,

2000, 133). Galileo (1564-1642) introduce la experiencia cuantitativa en medicina (Grmek, 1990, 67), tema retomado por el sabio italiano Santorio (1561-1636) quien conceptualiza los fenómenos fisiológicos gracias a las matemáticas y estudia especialmente el metabolismo del cuerpo humano (Dachez, 2004, 429). Por su parte, el filósofo René Descartes (1596-1650) quiere hacer de la medicina una ciencia exacta y cierta. Sostiene que todos los movimientos del cuerpo humano obedecen a las leyes de la física. Su célebre metáfora del hombre-máquina ilustra bien su posición (Aucante, 2006, 39-41). Además, la resolución del misterio de la circulación sanguínea por el médico inglés William Harvey (1578-1657) constituye sin duda el éxito más importante de esta primera revolución científica y médica. Harvey utiliza un verdadero razonamiento científico, con base en la inducción, la experimentación, la elaboración de hipótesis y el uso de las leyes de la mecánica para demostrarlas. Además, Harvey ilustra la importancia de la fisiología y de la disección anatómica para desentrañar los misterios de la biología humana, lo que constituye una de las grandes características de esta época.

Segunda revolución científica: la anatomopatología

Después de esta primera revolución que introduce el método científico en medicina, el lazo entre ciencia y medicina se estrecha. Los experimentos sobre el cuerpo humano se hacen necesarios, el cuerpo se convierte cada vez más en objeto de la ciencia. Se intenta, igualmente, clasificar y estudiar las enfermedades. Pero, sobre todo, la mitad del siglo XVIII asiste a la invención de la clínica. Los hospitales se desarrollan en Europa y se convierten en un terreno propicio para los estudios científicos. En efecto, reagrupar numerosos enfermos en un solo lugar permite estudiar físicamente los síntomas clínicos de cada enfermo, efectuar reagrupamientos, comparaciones y practicar disecciones (Keel, 2001, 24, 422). Todo el vocabulario médico cambia igualmente y se hace más matemático, más estadístico. La segunda revolución médica, la de la anatomo-patología, se pone en marcha gracias a médicos importantes como Bichat, Pinel y Laennec. El talento de estos clínicos que recurren a la disección y a la comparación entre enfermos les permite, por fin, identificar el foco de las enfermedades. Este último se

sitúa en los tejidos que componen los órganos. Las enfermedades aparecen cuando los tejidos se alteran (Keel, 2001, 266). Es el descubrimiento más importante de esta segunda revolución. Pasteur y Koch culminan la gestión iniciada al descubrir el papel de los microbios (virus y bacterias) en la causa de las enfermedades. Por último, el siglo XX trae el poder de curar las enfermedades gracias al progreso de la terapéutica. El descubrimiento de la penicilina por el doctor inglés Alexander Flemming en 1928 y su utilización posterior lo muestran ampliamente.

Tercera revolución biológica: la biología molecular

Pero ya aparece la tercera revolución biológica: la llegada de la biología molecular transforma al mundo médico. El ADN se convierte en figura de icono. La genética desempeña un papel ineludible en la conservación de la salud y la aparición de las enfermedades. Se identifican genes y factores de predisposición. El estudio de las enfermedades se hace ahora a escala molecular. Vastos proyectos de investigación, como el desciframiento del genoma humano, prometen grandes avances médicos. La terapéutica no se detiene gracias a la farmacogenómica. Todos estos descubrimientos plantean así las bases de la última corriente médica del momento, es decir la medicina personalizada.

El ideal científico habita en la medicina desde el siglo XVII. Esta evolución de la medicina se caracteriza por la continuidad del sueño de una medicina segura, eficaz y científica. Aunque aparecen cambios importantes de paradigma en el curso de esta evolución, el ideal sigue siendo el mismo: lograr la alianza de la ciencia y de la medicina, ideal perseguido, incluso alcanzado, por la medicina personalizada.

Medicina personalizada *y medicina basada en evidencias*

La aparición de una nueva corriente de pensamiento en medicina puede parecer revolucionaria con respecto a la corriente de pensamiento prece-

dente. Así sucede con la medicina personalizada, que puede representar una novedad con respecto a la *Medicina Basada en Evidencias* (MBE).

La MBE es un tipo de pensamiento médico y científico elaborado por epidemiólogos clínicos (Cochrane y Sackett). Este concepto se desarrolló rápidamente desde el inicio de los años 1990 (Cohen, Stavri, & Hersh, 2004, 36) y tuvo una popularidad sin precedente. Se orienta esencialmente a aplicar los principios de la epidemiología en la práctica médica y la atención a los pacientes (Cohen, Stavri, & Hersh, 2004, 35). La definición clásica de la MBE proviene de sus fundadores:

«La medicina con base en pruebas constituye el uso concienzudo, explícito y juicioso de las mejores pruebas científicas posibles con el fin de tomar decisiones relacionadas con la atención de un paciente individual. La práctica de la MBE significa la integración de una experticia clínica individual con las mejores evidencias clínicas externas aportadas por una investigación sistemática» (Traducción libre, Sackett et al., 1996, 71).

La idea de base de la MBE reposa en el hecho de que las decisiones médicas acerca de los cuidados a un paciente deben fundamentarse en los resultados de las investigaciones científicas (Bluhm, 2005, 535). El fundamento de su práctica consiste en mejorar la calidad de la atención médica gracias a la identificación y promoción de las buenas prácticas médicas, así como la eliminación de prácticas o cuidados ineficaces o incluso peligrosos para los pacientes (Akobeng, 2005, 837). La MBE adopta un enfoque riguroso y científico. Tiende a eliminar los métodos no sistemáticos e intuitivos (Goldenberg, 2006, 2621).

La aplicación de la MBE reposa sobre la investigación de pruebas, de evidencias médicas tendientes a justificar las decisiones clínicas. Los datos comprobados, resultantes de la investigación científica, no tienen todos el mismo peso y no son objeto de la misma consideración. Existe una jerarquización de las evidencias en la MBE. Los ensayos clínicos aleatorios se consideran merecedores del grado más alto de evidencia científica. Representan el estándar de excelencia científica para fundamentar con confianza una decisión clínica (Akobeng, 2005, 840).

En primera instancia, parecen existir diferencias entre las corrientes de la *Medicina Basada en Evidencias* y de la medicina personalizada. La MBE implica la aplicación de resultados de investigaciones científicas, en su mayoría ensayos clínicos aleatorios, a un paciente dado con miras a decidir los cuidados médicos para proporcionar. Así, aplica pruebas científicas derivadas de una población precisa que participó en un ensayo clínico. Los resultados obtenidos se aplican enseguida a un paciente individual, quien no es necesariamente comparable con la población estudiada, quien requiere atención médica y que sufre varias enfermedades. La MBE, al fundamentarse sobre los resultados a partir de ensayos clínicos aleatorios de una población particular, intenta cuantificar así el grado de certeza médica, obtenida mediante pruebas confiables y basadas, en su mayoría, en la ciencia.

En cambio, la medicina personalizada, sigue un camino contrario a la de la MBE. En efecto, esta corriente de pensamiento tiene en consideración los datos científicos de un paciente, derivados principalmente de su perfil genético, con el fin de determinar una decisión o una intervención médica adaptada para este individuo. La medicina personalizada se centra esencialmente en los datos científicos del paciente mismo. A diferencia de la MBE que aplica pruebas científicas provenientes de una población a un paciente dado, la medicina personalizada parte de los datos confiables y científicos del paciente mismo con el fin de cuantificarlos y obtener una mayor certeza. Estos datos provienen de informaciones científicas sobre la enfermedad del paciente, su entorno, su perfil genético en gran mayoría, pero también sobre los factores de riesgo y de predisposición a ciertas enfermedades. Este método tiende así a cuantificar la incertidumbre inherente a cada individuo con el fin de aportar una mayor certeza a la medicina, con base, una vez más, en los datos científicos. La medicina personalizada requiere, a pesar de todo, la puesta en marcha de estudios científicos que incluyan cohortes de individuo con el fin de poder efectuar correlaciones entre un perfil genético y la respuesta a los medicamentos. La principal diferencia con la MBE consiste en una mayor comparabilidad entre una población que participó en una investigación científica y un paciente dado.

De otra parte, la corriente de la medicina personalizada tiene muchos lazos con la MBE. En efecto, la definición clásica de la MBE reposa sobre

la idea de que la atención prodigada a un paciente debe fundamentarse en las mejores pruebas científicas posibles. La medicina personalizada también reposa sobre este concepto y agrega nuevas pruebas derivadas de las recientes investigaciones en genómica y en farmacogenómica con el fin de tomar una decisión médica y esto, siempre para un paciente dado. La medicina personalizada fortalece el enfoque basado en los datos comprobados con el fin de combatir y tratar las enfermedades crónicas (Reilly, 2002, 73). Al aportar nuevas pruebas provenientes de la investigación, así como una mayor certeza científica en medicina, la medicina personalizada se inscribe al interior del gran paradigma de la MBE.

La MBE y la medicina personalizada persiguen el mismo objetivo, iniciado con la primera revolución biológica del siglo XVII: introducir una mayor certeza científica a la medicina. Estas dos corrientes representan una continuidad, como todas las demás corrientes anteriores de la medicina, con el fin de realizar, finalmente, la alianza de la ciencia con la medicina y desarrollar una medicina eficaz y completamente científica.

Desafíos éticos y sociales de la medicina personalizada

La medicina personalizada parece representar la realización del sueño de una medicina eficaz, confiable y científica. Parece lograr, por fin, la alianza de la ciencia y de la medicina. A pesar de todo, numerosos desafíos éticos y sociales están asociados a ella y pueden enfriar el entusiasmo por este gran logro. La mayoría de estos desafíos éticos son conocidos y con frecuencia están relacionados con los de la genómica y la farmacogenómica. Sin embargo, existen otros que son inherentes a la medicina personalizada misma. Trataremos los dos tipos de dilemas y comenzaremos con los primeros mencionados.

Se trata, en primera instancia, de los problemas éticos de la confidencialidad y del respeto de la vida privada (Jain, 2002, 553), relacionados, en general, con la utilización de datos genéticos. Es crucial la protección adecuada de estos dos tópicos. Además, los resultados de una prueba

farmacogenómica aporta, no solamente, información sobre la reacción de un individuo a un medicamento determinado, sino que contiene igualmente información secundaria sobre el pronóstico de la enfermedad, la posibilidad de que los hijos de un paciente estén afectados por la misma enfermedad, etc. (Netzer, & Biller-Andorno, 2004, 349). También pueden descubrirse factores de predisposición a otras enfermedades. Es importante una buena gestión de esta información secundaria y elaborar una estrategia de divulgación de los resultados con el fin de evitar un perjuicio psicosocial a un paciente (Buchanan y cols., 2002, 6-7). La utilización de datos genéticos en el campo médico también puede conducir a la discriminación genética por las aseguradoras o los empleadores en función de la respuesta de un individuo a un medicamento o de factores de predisposición. Se trata de un reto ético clásico de la genética, así como la posible estigmatización de una población con ciertas características genéticas (Sutrop, 2004, v). Tampoco hay que olvidar que los resultados de farmacogenómica para prever la reacción de un individuo a un medicamento no son sólo individuales, sino con frecuencia compartidos por individuos de una misma familia (Hapgood, 2003, 685). La cuestión del derecho a saber o a no saber adquiere importancia. La educación y la sensibilización de los pacientes, así como del personal médico, para hacer comprender a los primeros lo que es realmente la medicina personalizada o lo que significa una prueba farmacogenómica y sus implicaciones, representan también un dilema ético importante (Issa, 2007, 56). Conocer los factores de riesgo genético de desarrollar una enfermedad implica una responsabilidad individual de parte del paciente que se convierte en el guardián de su propia salud. Esta responsabilidad requiere un nuevo tipo de apoyo ofrecido a los pacientes por los sistemas de atención en salud y, una vez más, educación así como formación (Snyderman, & Yoediono, 2006, 9).

Otros dilemas éticos son un poco más específicos de la medicina personalizada, aunque se parecen mucho a los asociados a la farmacogenómica. Se sitúan particularmente a nivel de las investigaciones conducidas en este campo. Una de las cuestiones centrales se refiere al consentimiento libre e informado para la realización de las investigaciones y de las pruebas farmacogenómicas. La necesidad de este consentimiento en un contexto de atención médica obliga a la reflexión. ¿Los pacientes deberán

firmar un formulario de consentimiento con el fin de realizar pruebas farmacogenómicas? ¿La muestra de ADN aportada podrá servir para investigaciones más amplias y no sólo en el marco de la atención médica? Además, la conservación de estos datos genéticos requiere infraestructuras importantes, especialmente la creación de bancos de datos, con el fin de conservar los resultados de investigación (Paul, & Fangereau, 2006, 1724). Estas infraestructuras deben respetar varias normas éticas referentes a la gestión (acceso, confidencialidad, etc.) de tales bancos. La cuestión de la propiedad intelectual del conjunto de estos datos también constituye un dilema ético importante, así como la necesidad de intercambiar la información genética contenida en los bancos de datos entre los investigadores y los clínicos (Lunshof, 2006, 187). De manera más general, el conjunto de las relaciones entre lo que depende de la investigación científica y de la atención médica, también deberá ser estudiado y explicitado. La selección de los participantes a estas investigaciones en farmacogenómica también plantea problemas. Esta selección puede basarse en criterios genéticos de predisposición con el fin de obtener una respuesta al medicamento probado, lo que conlleva un sesgo en la validez científica de la investigación, la proporción riesgo/beneficio y la generalización de los resultados (Freund, & Wilfond, 2002, 274).

Varios dilemas éticos de la medicina personalizada poseen una incidencia social. El acceso equitativo a la medicina personalizada representa un problema ético de gran magnitud, sobre todo en el seno de los sistemas de salud públicos ya endeudados. Además, el hecho de que los medicamentos desarrollados no puedan estar disponibles para todos los pacientes puede representar una falla en la igualdad de este método es un problema ético en sí mismo (Jorgensen, 2008, 55). El ofrecimiento mismo de un medicamento derivado de la medicina personalizada puede plantear problemas, sobre todo si el paciente rechaza someterse a una prueba de farmacogenómica, pero desea, sin embargo, tener acceso al medicamento (The Royal Society, 2005, 37). Esta medicina también debe demostrar que es justa para todos, incluso si, en la base, implica una clasificación de los individuos en función de su marcador genético que indica o no una reacción positiva a un medicamento o a una enfermedad o a ambas (Smart, Martin, & Parker, 2004, 324; Mancinelli, Cronin, & Sadee, 2000, 2). La medicina personalizada posee incluso un sinónimo,

el de medicina estratificada. En efecto, como esta corriente implica una clasificación de los individuos o de los pacientes en diferentes grupos biológicos y genéticos (Jorgensen, 2008, 60), se convierte en estratificada. Esta clasificación de los individuos tiene el riesgo de crear nuevas desigualdades. Ciertos grupos podrían tener acceso reducido a nuevas terapias según su genotipo. Otros grupos podrían ser juzgados de tamaño muy pequeño por las compañías farmacéuticas como para desarrollar medicamentos adaptados a ellos, creando así no sólo enfermedades huérfanas, sino poblaciones huérfanas (Fierz, 2004, RA119). La utilización de medicamentos específicos para una comunidad cultural también podría reforzar la noción biológica de la raza y del racismo (Smart, Martin, & Parker, 2004, 336). La idea de utilizar categorías con base en la raza y las características genéticas es, por cierto, muy controvertida en farmacogenómica (Peterson-Iyer, 2008, 41). En fin, el desarrollo de esta tecnología tiene el riesgo, una vez más, de realizarse únicamente en los países industrializados, lo cual refuerza la disparidad bien conocida entre países ricos y países en vías de desarrollo para el acceso a la atención en salud y a los medicamentos, por lo tanto para la medicina personalizada (Prainszack, & Naue, 2006, 349).

A pesar de la abundancia de los asuntos éticos identificados desde el desciframiento del genoma humano y asociados a la medicina personalizada, existen igualmente algunos mencionados específicamente para el ámbito clínico. Los médicos podrán sentirse obligados a ofrecer pruebas de farmacogenómica a sus pacientes en salud con un objetivo únicamente de prevención y no de decisión médica (Emilien y cols., 2000, 414). Además, la información adquirida por una prueba de farmacogenómica posee un estatuto particular según el *Nuffield Council on Bioethics* y debe obtenerse un formulario de consentimiento (Nuffield Council on Bioethics, 2003, 63). También se debe reflexionar sobre la problemática de los pacientes con alto riesgo de no responder a un tratamiento preciso sin otras alternativas posibles y a toda la cuestión del papel desempeñado por la esperanza. Estos pacientes tienen, tal vez, el riesgo de no aceptar esta etiqueta de «no respondedor» al tratamiento requerido (Hapgood, 2003, 686). ¿Qué hacer, entonces, por estos pacientes? Por último, no se debe olvidar nunca que la información genética no debe ser el único tipo de información utilizado para fundamentar una decisión clínica. Por

el contrario, las evidencias aportadas por la genética deben utilizarse en asociación con otras informaciones como la historia familiar y médica del paciente, el examen clínico y otras pruebas no genéticas (Frueh, citado por Meadows, 2005, 12). Finalmente, es importante preguntarse si los pacientes desean realmente esta nueva medicina. ¿Todos desean conocer de manera confiable y más segura su riesgo de desarrollar una enfermedad? (Hall, 2003, 16).

Crítica de los dilemas éticos y sociales de la medicina personalizada

La reflexión actual sobre la medicina personalizada no permite evaluar plenamente este nuevo enfoque. La reflexión ética no debe limitarse a retomar los dilemas relacionados con la genómica y la farmacogenómica, sino que debe cuestionar el aporte de los datos científicos a la medicina. A pesar de la posibilidad que ofrece la medicina personalizada de precisar y cuantificar factores de riesgo individuales, estos últimos no se trasformarán jamás en certezas. Un riesgo siempre será un riesgo, por lo tanto, fuente de incertidumbre a pesar del aporte de la ciencia. Así, los resultados confiables obtenidos en farmacogenómica representan con frecuencia una probabilidad, un factor de predisposición, expresión en porcentaje. Los médicos deberán decidir sobre el tratamiento para ofrecer a su paciente según resultados que proporcionan mayor certeza, pero que también poseen una incertidumbre inherente. ¿Cómo, por ejemplo, tomar una decisión clínica de administrar o no un medicamento a un paciente cuyo perfil genético expresa que hay una probabilidad del 30% de presentar efectos secundarios (Buchanan y cols., 2002, 13)? La medicina personalizada, por los resultados que procura, posee un grado de incertidumbre considerable, a pesar de nuevas evidencias tangibles, sólidas y científicas (Bottinger, 2007, 15). También será necesario determinar un umbral del nivel de riesgo aceptable para ciertas intervenciones o tratamientos terapéuticos. La aplicación misma de la biología molecular en medicina es incierta. En efecto, los resultados derivados de la farmacogenómica con frecuencia se basan en categorías de individuos, por lo tanto son inciertos cuando se aplican a uno solo. Inherente a la

medicina, la incertidumbre representa una de sus características centrales y va a permanecer, a pesar de la llegada de la medicina personalizada y de una mayor científicidad.

La medicina personalizada constituye también una gran paradoja para la medicina contemporánea: al hacerse lo más científica y objetiva posible, esta medicina quiere convertirse en adecuada a la situación única de cada paciente. La ciencia actual exige rigor, reproducibilidad, generalización y aplicación de los resultados comprobados a gran escala. En cambio, la medicina se interesa en la situación de un solo individuo a la vez, en un paciente que espera atención. Para lograr la alianza entre estos dos elementos sin perder la esencia misma de la medicina o de la ciencia, se impone un cuestionamiento real, ético y crítico, sobre el lugar exacto del paciente en el seno de la medicina personalizada.

La medicina se revela ya, de alguna manera, personalizada porque se centra ante todo en el paciente, una persona que apela a la ayuda de un profesional de la salud. De ahí se origina toda la relación médico-paciente. La medicina personalizada, corriente basada en la ciencia y en el aporte de una certeza totalmente nueva, también se centra en el paciente. Es el punto de partida. Pero, son los datos científicos, cuantificables y seguros del paciente los que son tenidos en cuenta. ¿El paciente, entonces, es un objeto de ciencia o se considera como una persona completa? ¿Se tiene en cuenta la globalidad del paciente? La medicina personalizada no aplica resultados de ensayos clínicos de población a un paciente. Por el contrario, centra su análisis en los datos genéticos y clínicos del paciente. Pero, la globalidad del paciente, su modo de vida, sus decisiones con respecto a la atención, sus concepciones acerca de la salud y de la enfermedad y no solamente sus datos cuantificables adquiridos mediante pruebas científicas también deben ser tenidos en cuenta y así, poco importa la aplicación de la última corriente de pensamiento médico del momento. Un paciente no es sólo la suma de sus datos científicos o de sus genes. Se debe evitar el reduccionismo científico. Las decisiones médicas, el juicio clínico de un médico deben seguir fundamentándose en esta visión holística del paciente y no reducirse al resultado de una prueba genética o farmacogenómica (Hapgood, 2003, 686). La consideración de la globalidad del paciente permanece ineludible, a pesar

del aporte de una mayor científicidad. Constituye un aporte esencial al humanismo en medicina.

Conclusión

La implantación de la medicina personalizada enriquece considerablemente la medicina al determinar las intervenciones médicas para cada paciente, disminuye los efectos nefastos de los medicamentos y desarrolla la idea de prevención. Sin embargo, esta corriente no representa una novedad en sí, sino más bien la continuidad del gran ideal moderno de hacer a la medicina eficaz, científica y segura. Además, sería un error pretender que se haya eliminado la incertidumbre inherente a la medicina. Si bien aporta nuevos datos científicos, la medicina personalizada no elimina el hecho de que un factor de riesgo sigue siendo un riesgo con o sin evidencia científica y que el médico debe establecer un juicio clínico.

Además, la evaluación ética de la medicina personalizada debe superar los grandes dilemas éticos conocidos e identificados desde el desciframiento del genoma humano. Es importante cuestionarse sobre el lugar del paciente así como el papel del médico en el centro de esta nueva certeza, así como sobre el nombre mismo de esta nueva corriente (¿No es más preciso utilizar el término de medicina individualizada en vez de personalizada?). La alianza de la ciencia y de la medicina no puede ignorar una reflexión fuerte sobre el lugar del paciente y el papel del médico si la medicina personalizada desea promover otra alianza aún más clásica, la del humanismo de la ciencia.

Bibliographie

ABRAHAMS, E., GINSBURG, G. S., & SILVER, M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *American Journal of Pharmacogenomics*, 5(6), 2005. Pp. 345-355.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), 2005. Pp. 837-840.

- ANGLICHEAU, D., LEGENDRE, C., & THERVET, E. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: Present knowledge and future perspectives. *Transplantation (Hagerstown)*, 78(3). August 15, 2004. Pp. 311-315.
- AUCANTE, V. *La philosophie médicale de Descartes*. Paris: Presses Universitaires de France. 2006.
- BACON, F. *La Nouvelle Atlantide*. Paris: GF-Flammarion. 2000.
- BARON, C., SOMOGYI, R., GRELLER, L. D., RINEAU, V., WILKINSON, P., CHO, C. R., et al. (2007). Prediction of graft-versus-host disease in humans by donor gene-expression profiling. *Plos Medicine*, 4(1), 2007. Pp. 69-83.
- BLUHM, R. From hierarchy to network - a richer view of evidence for evidence-based medicine. *Perspectives in Biology & Medicine*, 48(4), 2005. Pp. 535-547.
- BOTTINGER, E. P. Foundations, promises and uncertainties of personalized medicine. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 74(1), 2007. Pp. 15-21.
- BUCHANAN, A., CALIFANO, A., KAHN, J., MCPHERSON, E., ROBERTSON, J., & BRODY, B. Pharmacogenetics: ethical issues and policy options. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 12(1), 2002. Pp. 1-15.
- CAMPOS-OUTCALT, D. Personalized medicine: The promise, the reality. *Journal of Family Practice*, 56(8), 2007. Pp. 621-626.
- COHEN, A. M., STAVRI, P. Z., & HERSH, W. R. A categorization and analysis of the criticisms of Evidence-Based Medicine. *International Journal of Medical Informatics*, 73(1), 2004. Pp. 35-43.
- DACHEZ, R. *Histoire de la médecine de l'Antiquité au XX^e siècle*. Paris: Tallandier. 2004.

- EMILIEN, G., PONCHON, M., CALDAS, C., ISACSON, O., & MALO-TEAUX, J. M. Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. *QJM*, 93, 2000. Pp. 391-423.
- FIERZ, W. Challenge of personalized health care: To what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Medical Science Monitor*, 10(5), RA111-RA123. 2004.
- FREUND, C., L., & WILFOND, B. S. Emerging Ethical Issues in Pharmacogenomics: From Research to Clinical Practice. *American Journal of Pharmacogenomics*, 2(4), 2002. Pp. 273-281.
- FOSELLA, J. A. Genetic structure in human populations: Implications for the personalized medicine value chain. *Personalized Medicine*, 3(1), 2006. Pp. 1-7.
- GARRISON, L. P., & AUSTIN, M. J. F. Linking pharmacogenetics-based diagnostics and drugs for personalized medicine. *Health Affairs*, 25(5), 2006. Pp. 1281-1290.
- GINSBURG, G. S., DONAHUE, M. P., & NEWBY, L. K. Prospects for personalized cardiovascular medicine - The impact of genomics. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(9), 2005. Pp. 1615-1627.
- GINSBURG, G. S., & MCCARTHY, J. J. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends in Biotechnology*, 19(12), 2001. Pp. 491-496.
- GOLDENBERG, M. On evidence and evidence-based medicine: Lessons from the philosophy of science. *Social Science & Medicine*, 62(11), 2006. Pp. 2621-2632.
- GRMEK, M. *La première révolution biologique. Réflexions sur la physiologie et la médecine du XVII^e siècle*. Paris: Payot. 1990.
- GURWITZ, D., & LIVSHITS, G. Personalized medicine Europe: health, genes and society: Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel, June 19-21, 2005. *European Journal of Human Genetics*, 14(3), 2006. Pp. 376-380.

GURWITZ, D., WEIZMAN, A., & REHAVI, M. Education: Teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers for personalized medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(3), 2003. pp. 122-125.

HALL, J. G. Individualized medicine -- what the genetic revolution will bring to health care in the 21st century *Canadian Family Physician*, 49, 2003. Pp. 12-17.

HAPGOOD, R. The potential and limitations of personalized medicine in the doctor-patient relationship. *Pharmacogenomics*, 4(6), 2003. Pp. 685-687.

ISSA, A. M. Personalized Medicine and the Practice of Medicine in the 21st Century. *McGill Journal of Medicine*, 10(1), 2007. Pp. 53-57.

JAIN, K. K. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2(4), 2002. Pp. 299-301.

JAIN, K. K. Personalized medicine. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 4(6), 2002. Pp. 548-558.

JAIN, K. K. Challenges of drug discovery for personalized medicine. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 8(6), 2006. Pp. 487 - 492.

JORGENSEN, J. T. From blockbuster medicine to personalized medicine. *Personalized Medicine*, 5(1), 2008. Pp. 55-63.

KALOW, W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics Journal*, 6(3), 2006. Pp.16162-16165.

KEEL, O. *L'avènement de la clinique moderne en Europe. 1750-1885. Politiques, institutions et savoirs*. Montréal: Presses de l'Université de Montréal. 2001.

MANCINELLI, L., Cronin, M., & Sadee, W. Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. *Aaps Pharmsci*, 2(1).2000.

- MEADOWS, M. Genomics and Personalized Medicine. *FDA Consumer*, 39(6), 2005. Pp. 12-17.
- LUNSHOF, J. E. Personalized medicine: New perspectives - New ethics? *Personalized Medicine*, 3(2), 2006. Pp. 187-194.
- MEYER, J. M., & GINSBURG, G. S. The path to personalized medicine. *Current Opinion in Chemical Biology*, 6(4), 2002. Pp. 434-438.
- MUNKER, T. Pharmacogenomics: Personalized drugs and personalized medicine. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 54(5), 1999. Pp. 125-129.
- NETZER, C., & BILLER-ANDRONO, N. Pharmacogenetic testing, informed consent and the problem of secondary information. *Bioethics*, 18(4), 2004. Pp. 344-360.
- NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS. (2003). Pharmacogenetics: Ethical issues. Récupéré le 7 novembre, 2006, de http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/pharmacogenetics_report.pdf.
- PAUL, N. W., & FANGERAU, H. Why should we bother? Ethical and social issues in individualized medicine. *Current Drug Targets*, 7(12), 2006. Pp. 1721-1727.
- PETERSON-IYER, K. Pharmacogenomics, Ethics, and Public Policy. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 18(1), 2008. Pp. 35-56.
- PRAINSACK, B., & NAUE, U. Relocating health governance: Personalized medicine in times of 'global genes'. *Personalized Medicine*, 3(3), 2006. Pp. 349-355.
- REILLY, P. R. Personalized medicine and pharmacogenetics: new tools for disease management. *Disease Management*, 5(2), 2002. Pp. 69-75.
- ROSS, J. S., & GINSBURG, G. S. Integrating diagnostics and therapeutics: Revolutionizing drug discovery and patient care. *SO - Drug Discovery Today*. 7(16). 15 August, 2002.pp. 859-864.

SACKETT, D., ROSENBERG, W., GRAY, J. A. M., HAYNES, B., & RICHARDSON, W. S. Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. *British medical journal*, 312, 1996. Pp.71-72.

SMART, A., MARTIN, P., & PARKER, M. Tailored Medicine: Whom will it Fit? The Ethics of Patient and Disease Stratification. *Bioethics*, 18(4), 2004. Pp.322-343.

SNYDERMAN, R., & YOEDIONO, Z. Prospective care: a personalized, preventative, approach to medicine. *Pharmacogenomics*, 7(1), 2006. 5-9.

SUTROP, M. Pharmacogenetics: ethical issues *Bioethics*, 18(4), 2004. iii-viii.

THRALL, J. H. Personalized medicine. *Radiology*, 231(3), 2004. Pp. 613-616.

THE ROYAL SOCIETY. (2005). Personalised medicines: hopes and realities. Récupéré le 12 juillet, 2007, de <http://www.royalsoc.ac.uk/displaypagedoc.asp?id=23244>.

WATSON, J. *Le caring: Philosophie et science des soins infirmiers*. Paris: Seli Arslan.1998.