

nº actual	nºs anteriores	suscripción	información	organigrama	suscriptores
normas	cartas	consultas	beca ICB	enlaces	inicio

## contenido

### editorial

Breve análisis de la [difusión de ICB digital](#) en el primer trimestre de 2002 según los datos obtenidos por el equipo informático del boletín. Lo firma Carles Vallvé.

### artículo original

Julio Rodríguez-Villanueva expone en [Integración de la genética en la investigación clínica: farmacogenética y genómica funcional](#) los aspectos fundamentales de este nueva e importante faceta del ensayo clínico y de la farmacovigilancia.

### revisiones bibliográficas

Inma Fuentes y Roser Llop comentan ocho publicaciones recientes en los campos de la [metodología](#), la [bioestadística](#), la [gestión](#) y la [bioética](#) en el ensayo clínico. También se informa acerca de [dos nuevos libros](#) sobre farmacología clínica y sobre farmacogenómica.

### noticias

Información acerca de [tres páginas web](#): la lista de CEIC acreditados en Cataluña, el Boletim de Farmacovigilância portugués y la publicación trimestral sobre evaluación de tecnologías sanitarias del Gobierno Vasco.

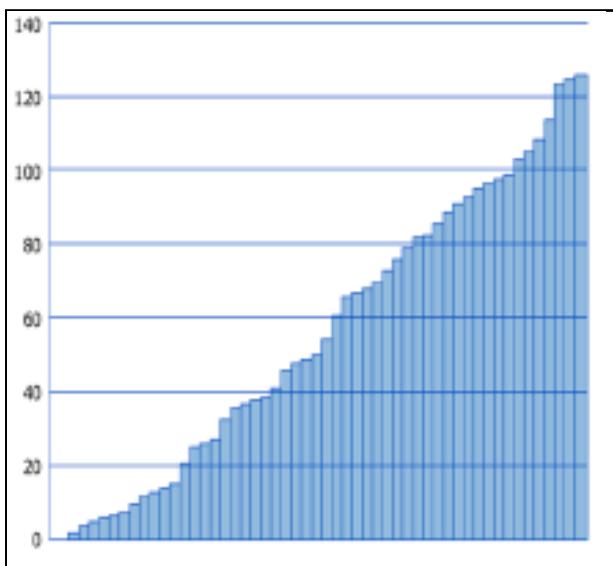
### próximo número

nº 04 – 13 de mayo de 2002

**editorial**

## Difusión de ICB digital

El número 00 de *ICB digital* se distribuyó el 24/12/01. El 31/12/01, el boletín disponía de seis suscriptores, el 31/01/02, de 49 y el 28/02/02, de 108. El número de suscriptores el 27/03/02 es de 163. La evolución de las suscripciones se halla representada en la figura 1.



**Figura 1. Número de suscripciones desde el 28/11/01 al 27/03/02**

En el editorial publicado en el número 00 de *ICB digital* (24/12/01) se indicó que la cifra de ejemplares de *Investigación Clínica y Bioética (ICB)* que se distribuían trimestralmente ascendía a 1.600, de los que 1.150 estaban destinados a miembros de Comités Éticos de Investigación Clínica. Aparte de ello, en el curso de los doce meses precedentes, se habían registrado 309 accesos a la edición on line de *ICB*. Estas cifras obligan a reconocer que el número de ejemplares del boletín ha disminuido notablemente, pero es necesario matizar esta conclusión.

En primer lugar, número de ejemplares impresos en papel no es igual a número de lectores, especialmente tratándose de una publicación que se distribuye de forma gratuita y espontánea, es decir, sin solicitud por parte del lector potencial. En segundo lugar, el ritmo de crecimiento de una publicación virtual es diferente al de una publicación impresa en papel: en una publicación virtual, el interés se despierta fundamentalmente por la comunicación de persona a persona o por consultas específicas a buscadores de Internet, de forma que puede observarse inicialmente un crecimiento lento que en fases posteriores se incrementará de forma exponencial. Y por último, los hábitos de acceso a Internet en las sociedades de habla hispana son todavía relativamente incipientes: en un plazo relativamente breve, hasta alcanzar las cotas de los países. Este mismo hecho hace que pueda predecirse un crecimiento acelerado, que deberá repercutir favorablemente en la difusión de nuestro boletín.

En la tabla 1 se detallan las características básicas de los suscriptores de *ICB digital*: predominantemente se trata de médicos que trabajan en un hospital y que residen en España. En conjunto, la proporción de médicos

es semejante a la observada en la edición on line de *ICB digital*; asimismo, los porcentajes relativos a hospitales y universidades no se han modificado. La única diferencia es que los lectores de *ICB digital* proceden predominantemente de España, en tanto que en marzo de 2001 sólo un 25% de los accesos a la edición on line procedía de nuestro país; este hecho puede explicarse por la desaparición de la edición de *ICB* en papel.

**Tabla 1. Características de los suscriptores de *ICB digital***

profesión	institución	país			
• medicina	67,5%	• hospital	47,9%	• España	45,4%
• farmacia	12,9%	• universidad	24,5%	• Argentina	12,3%
• enfermería	4,3%	• laboratorio	7,4%	• Colombia	11,0%
• estudiante	2,5%	• agencia reguladora	2,5%	• México	9,2%
• biología	12,9%	• otras	17,8%	• otros	22,1%

En el curso de este período (24/12/01 a 27/03/02) se han registrado 339 consultas a los vínculos que se encuentran en *ICB digital*. La frecuencia de estos accesos se encuentra en la tabla 2.

**Tabla 2. Frecuencia de los accesos**

páginas web	accesos	páginas web	accesos
• agencias reguladoras	40	• información	25
• páginas de bioética	72	• autoridades sanitarias	19
• investigación clínica	35	• CRO	12
• instituciones académicas	35	• laboratorios farmacéuticos	101

Debe destacarse la elevada frecuencia de las consultas a las páginas web de los laboratorios farmacéuticos: puede explicarse por el hecho de que las mismas se encuentran agrupadas en un bloque que de otra forma no resulta fácil de localizar. No se debe ocultar que es una forma de reconocer la ayuda que *ICB digital* está recibiendo de sus suscriptores institucionales.

Puede concluirse que, en sus tres primeros meses, la difusión de *ICB digital* y la frecuencia de las consultas a los vínculos de que dispone es, por lo menos, satisfactoria. Hay motivos para confiar en que en los próximos meses estos parámetros seguirán una evolución de las mismas características.

---

**Carles Vallvé.** Secretario de Redacción

**artículo original**

## Integración de la genética en la investigación clínica: farmacogenética y genómica funcional

Anualmente las autoridades sanitarias incorporan unos pocos nuevos medicamentos a nuestro arsenal terapéutico. Cada uno de ellos resulta de un desarrollo de 10 a 15 años, una inversión promedio de 500 millones de dólares y el trabajo de muchos científicos cualificados. Pese a ello, estos nuevos medicamentos no son eficaces en todos los pacientes ni están exentos de problemas de seguridad. Podemos decir, pues, que los procedimientos actuales de investigación y desarrollo (I+D) farmacéuticos son largos, muy costosos y, sobre todo, ineficientes.<sup>1-3</sup> ¿Por qué?

Los problemas comienzan en las fases iniciales de evaluación de los miles de nuevos compuestos obtenidos por diversos procedimientos. Su potencial terapéutico se determinará en amplias baterías de pruebas bioquímicas, susceptibles de automatización, seleccionadas como representativas de procesos biológicos claves en la patogenia de diversos estados patológicos (inflamación, proliferación celular, etc.). Sin embargo, muchas enfermedades carecen de la correspondiente batería de pruebas bioquímicas para identificar nuevos fármacos para tratarlas y, por otra parte, esta representatividad no siempre es cierta o, en el mejor de los casos, sólo refleja lo que ocurre a nivel molecular en una parte (más o menos amplia) de los pacientes.

Una vez seleccionadas las moléculas con «suficiente» actividad en algunas de esas pruebas bioquímicas, se analizan sus propiedades farmacológicas y sus efectos tóxicos. Para ello se recurre a modelos bioquímicos y celulares *in vitro* y a modelos *in vivo* con animales de distintas especies. Estos análisis permiten detectar algunos problemas toxicológicos mayores, aunque no garantizan la identificación de todos los posibles eventos. Dicho de otra forma: sólo se puede encontrar lo que se busca.

Esta información es sumamente útil, eliminando moléculas tóxicas o con un perfil farmacológico inadecuado. No obstante, las diferencias metabólicas entre especies obligan a confirmar en voluntarios sanos y pacientes los resultados en animales. Entramos así en la fase de investigación clínica, la más larga y costosa de todo el proceso, con pacientes rigurosamente seleccionados y controlados, a veces poco representativos de la realidad clínica cotidiana. El diseño estadístico del estudio establecerá el número mínimo de sujetos necesario para confirmar las hipótesis de equivalencia/superioridad terapéutica a un placebo o a otro fármaco ya autorizado para esa indicación clínica e identificar acontecimientos adversos relativamente frecuentes. Las decisiones subsiguientes se basan en los valores medios, más que en el espectro completo de la eficacia y seguridad

reales, y la autorización sanitaria se obtiene si el cociente beneficio/riesgo es favorable.

Pese a todo, cuando los fármacos se utilizan en un amplio número de pacientes, en general menos seleccionados que los de los estudios pre-comercialización, ocasionalmente observamos una inesperada incidencia de efectos adversos graves, no previamente identificados, que obligan a su retirada del mercado.<sup>4</sup> Pero la información recopilada sobre estos casos por los sistemas de farmacovigilancia raramente aporta pistas sobre los motivos últimos de estos problemas y, a pesar de su elevado coste humano (muertes o secuelas graves), sanitario (pérdida de productos altamente eficaces en muchos otros pacientes) y económico (para las compañías farmacéuticas propietarias del producto), puede que el problema se repita con otros nuevos medicamentos.

Por último, la sociedad actual está cada vez más interesada en la protección de la salud. Los pacientes están mejor informados sobre las causas de las enfermedades y los procedimientos para detectarlas, tratarlas y prevenirlas. En la sociedad occidental está completamente arraigada la convicción de que el derecho a la salud es uno de los más importantes, por lo que se exigen más para protegerla o, en su caso, recuperarla. Cosecientemente, las autoridades sanitarias y los sistemas proveedores de asistencia sanitaria —públicos y privados— imponen sistemas de evaluación para los nuevos medicamentos cada vez más exigentes, requiriendo la demostración de su eficacia, seguridad, calidad y, en ciertos países, también coste-efectividad. Esta tendencia se acentúa con las expectativas de una sociedad cada vez más envejecida y afligida por enfermedades crónicas, incapacitantes y costosas de tratar.

Nos encontramos, pues, ante una situación compleja, plagada de problemas y necesitada de soluciones. ¿Existe alguna?

### **Investigación genética en biomedicina**

---

Los importantes avances conceptuales y metodológicos de los últimos años, culminados con la secuenciación completa del genoma humano, están haciendo de la genética la piedra angular de la biomedicina. Se espera que aporte nuevos paradigmas científicos y metodológicos para avanzar en el diagnóstico, manejo terapéutico e, incluso, prevención de las principales enfermedades humanas.<sup>5,6</sup> En el caso del I+D farmacéutico también se confía en que la genética proveerá soluciones a muchos de los problemas antes apuntados.<sup>7,8</sup>

La genómica funcional y la farmacogenética son las disciplinas científicas que cubren estos temas. Ambas ofrecen la posibilidad de atacar problemas metodológicos concretos más que aportar soluciones casi mágicas. Por ello, su impacto real será más inmediato y de mayor relevancia práctica que otros tipos de investigaciones genéticas (terapia génica, por ejemplo). De hecho, algunos avances son ya realidades clínicas de gran valor.<sup>9-12</sup>

## **Genómica funcional: en busca de las bases genéticas de la enfermedad**

---

La genómica funcional trata de caracterizar las bases genéticas y los mecanismos moleculares de las enfermedades para así identificar dianas terapéuticas frente a las cuales desarrollar nuevos medicamentos.<sup>13</sup> Combina dos estrategias complementarias. La genómica exploratoria compara las secuencias de los genes de dianas terapéuticas ya conocidas en determinadas patologías (por ejemplo, receptores celulares) con la información almacenada en bases de datos de secuencias genéticas, con la esperanza de que se identifiquen genes similares implicados en esa (u otras) enfermedades y frente a los que se pueda actuar terapéuticamente. Por su parte, la genética exploratoria compara la dotación genética de individuos afectos de una enfermedad con la de sujetos no afectos con el fin de identificar diferencias de secuencia que orienten sobre posibles genes implicados en la patogenia de ese proceso. La combinación de estas dos estrategias permitirá descubrir muchas nuevas dianas terapéuticas y contar con mejores indicadores bioquímicos para la evaluación de medicamentos. Pero, sobre todo, se invertirá la estrategia actual de investigación: en vez de servir los resultados positivos de algunos compuestos para descubrir procesos metabólicos claves en determinadas patologías, la investigación genética señalará primero los eventos moleculares críticos hacia los cuales dirigir los programas de I+D.<sup>14</sup>

La genómica funcional permitiría, además, mejorar nuestros sistemas de clasificación de enfermedades. Así, diagnósticos sindrómicos complejos y mal delimitados como diabetes mellitus, asma, depresión, enfermedad cardiovascular, epilepsia, etc., serán reemplazados por definiciones de enfermedades concretas, cada una de ellas bien caracterizada a nivel genético y molecular. Conseguiremos así diagnósticos más precisos, evaluaciones pronósticas más fiables, tratamientos farmacológicos más específicos (dirigidos a paliar/compensar la alteración molecular subyacente en cada caso) e, incluso, medidas profilácticas eficaces.<sup>5, 15</sup>

## **Farmacogenética: hacia la medicina personalizada**

---

Los actuales sistemas de I+D presuponen que los pacientes son un conjunto homogéneo y que, por consiguiente, los medicamentos eficaces y bien tolerados en unos lo serán también en el resto (paradigma de «one drug fits all»). La experiencia clínica, sin embargo, nos muestra una realidad bien distinta: medicamentos que funcionan bien en algunos pacientes son ineficaces en otros y los que causan reacciones adversas muy graves, incluso mortales, en ciertos individuos, son perfectamente tolerados por otros. Y entre estos extremos, una infinita gama de situaciones intermedias.

La causa de estas diferencias hay que buscarla en la influencia tanto de factores endógenos (de base genética) del paciente como de factores exógenos. La dieta, la utilización concomitante de agentes xenobióticos (café, tabaco, alcohol, otros medicamentos, etc.), así como el grado de cumplimiento de la pauta de administración establecida son algunos de los principales factores de este segundo grupo. Todos ellos, sin embargo,

ejercen sus efectos a través de la modificación de los sistemas metabólicos del paciente, ya sea a nivel de la absorción del fármaco, como en la absorción, transformación metabólica, unión a la molécula diana o eliminación de los mismos. Todos y cada uno de estos procesos están controlados por genes, los cuales pueden variar de unos individuos a otros. En definitiva, la dotación genética del paciente es el determinante último de la respuesta al tratamiento, tanto en términos de eficacia como de seguridad.

La farmacogenética es la disciplina médica que estudia la influencia de los factores genéticos en la acción de los medicamentos.<sup>16-18</sup> Su finalidad es desarrollar sistemas analíticos de base genética que permitan, para cada paciente, determinar a priori cuál va a ser la opción terapéutica probablemente más segura y eficaz de entre las existentes. Además, permitirá valorar la influencia de los factores externos sobre el metabolismo del paciente y, de acuerdo con su perfil genético, ajustar la dosificación de cada medicamento lo mejor posible.

Esta variabilidad entre pacientes se debe al polimorfismo genético, es decir, a la existencia de diferencias a nivel de secuencias del ADN. Los polimorfismos de nucleótido único («single nucleotide polymorphism» o SNP, pronunciado «snip») constituyen la modalidad más frecuente (>90%). Consisten en el cambio de un solo nucleótido por otro en el contexto de una secuencia de ADN. Debido a su distribución (desigual) por todo el genoma, su gran número (1 cada 500-1000 nucleótidos), estabilidad y sencillez (permite su análisis mediante técnicas automatizadas), son excelentes marcadores genéticos y permiten construir «mapas de alta densidad de SNPs» de todo el genoma humano.<sup>18, 19</sup>

Basándose en estos mapas, en técnicas analíticas muy eficaces y potentes (biochips) y en la aplicación de programas informáticos avanzados, los investigadores pueden realizar estudios genético-epidemiológicos.<sup>20</sup> Estos estudios tratan de establecer si ciertos SNPs se asocian significativamente («diferencias de encadenamiento» o «linkage disequilibrium») a determinadas situaciones clínicas como, por ejemplo, escasa eficacia o desarrollo de reacciones adversas.<sup>21</sup> De este modo, los «perfils de SNPs» que se encuentran presentes en los pacientes con problemas de eficacia y/o seguridad con un medicamento, pero no en los enfermos con buena respuesta, podrían determinarse antes de administrarlo permitiendo, para cada caso, aumentar las probabilidades de obtener una buena respuesta terapéutica y un bajo riesgo de complicaciones. Esta es la base de la denominada «medicina personalizada» («el medicamento adecuado, a la dosis correcta, en el paciente idóneo»).

Aplicando estos sistemas farmacogenéticos al desarrollo clínico de nuevos fármacos, sería posible determinar en los estudios iniciales (fase II) los perfils de SNPs asociados a buena respuesta clínica y/o aparición de acontecimientos adversos graves y/o frecuentes, para seleccionar a los pacientes que participarían en los subsiguientes estudios de fase III. Al final de los mismos, si se confirman la buena eficacia y tolerancia del medicamento, éste podría ser autorizado para aquellos pacientes con las

máximas posibilidades de beneficiarse de su uso. Los malos respondedores, o con alto riesgo de toxicidad, utilizarán otras opciones terapéuticas alternativas sin necesidad de exponerse a sufrir reacciones adversas o no alcanzar el adecuado efecto terapéutico. Una vez comercializado el medicamento, se establecería un sistema de «farmacovigilancia farmacogenética», encaminado a definir el perfil de SNPs asociado con la aparición de reacciones adversas raras, pero graves, que pudieran haber pasado inadvertidas durante los estudios clínicos de registro. Al final, pues, el fármaco sería comercializado con un «perfil farmacogenético ampliado».<sup>17</sup>

Una vez aprobados estos medicamentos, su impacto en la práctica clínica cotidiana sería también relevante. Actualmente el médico sigue una estrategia de «ensayo y error» para seleccionar el tratamiento, según la cual, basándose en la información científica disponible y en su propia experiencia, prueba distintos medicamentos, o distintas dosis, antes de «acertar» con el más adecuado. La utilización de determinaciones farmacogenéticas permitirá definir a priori qué medicamento, y a qué dosis, debe administrarse en cada caso.

### **Consideraciones éticas, sociales y legales de la farmacogenética**

Debe señalarse, ante todo, que la farmacogenética no comparte objetivos con la terapia génica, la ingeniería genética, la manipulación genética, las técnicas de clonación o de creación de organismos transgénicos, ni con las prácticas eugenésicas. Por lo tanto, a la hora de analizar las implicaciones éticas de los estudios farmacogenéticos, es esencial tener presente que su única finalidad es mejorar la respuesta de los pacientes a un medicamento, pero que en ningún momento pretenden cambiar su dotación genética mediante la introducción de material genético exógeno o alteración del endógeno.

Por otra parte, la aplicación en la práctica clínica diaria de los «perfiles de SNPs» aportará información muy específica, relacionada con las propiedades de un fármaco concreto, por lo que difícilmente podrá utilizarse esta información para estigmatizar a determinados sujetos.

Pero para que la farmacogenética pueda concretar los beneficios médicos que promete, es imprescindible incorporarla a los programas de I+D. En el contexto de la investigación clínica, su implantación no es ya un sofisticado «adorno» científico-académico, sino que responde a la necesidad de mejorar nuestros insuficientes sistemas actuales de evaluación de fármacos y de farmacovigilancia. Sin duda alguna, hay muchas cuestiones relevantes de tipo ético para las cuales aún no se ha definido una solución. La codificación de las muestras (identificables versus anonimizadas), su almacenamiento y la finalidad concreta de las mismas, el control de acceso a la información genética, el derecho a saber y a no saber, la cesión de derechos y propiedades, etc., son algunos de estos temas.<sup>22-27</sup> Cada uno de ellos debería explicarse claramente en el documento de información al paciente antes de que éste pueda otorgar su libre consentimiento para participar en este tipo de estudios.<sup>28</sup> Y, puesto que algunos de estos asun-

tos pueden tener connotaciones culturales y religiosas, deberán ser debatidos de forma rigurosa, objetiva y abierta por los interlocutores sociales necesarios.

En el contexto de la investigación clínica, los comités éticos de investigación clínica (CEIC), en su calidad de órgano técnico y de representación social, desempeñan una función clave.<sup>29</sup> Su primera obligación es velar por los derechos de los pacientes, asegurándose de que el diseño de los estudios los respeta. Pero una vez constatado este punto, tienen también una misión de gran responsabilidad ética y social: garantizar el máximo beneficio científico del esfuerzo humano y económico que representa el estudio. En el caso de los estudios farmacogenéticos, ya frecuentemente asociados a protocolos clínicos actuales, esta labor debe tener en cuenta qué tipo de investigación se plantea, cuáles son sus objetivos, métodos y riesgos implícitos, lo cual no siempre es sencillo. La investigación farmacogenética, siempre dentro de un contexto de respeto a los principios éticos esenciales, ofrece fundadas posibilidades para que la medicina mejore sus procedimientos y se evite una buena parte del sufrimiento humano asociado a nuestras limitaciones actuales para diagnosticar y tratar adecuadamente muchas enfermedades. Por ello, es de esperar que en breve se pueda contar con un marco jurídico adecuado que facilite la evaluación de las propuestas de estudios con las máximas garantías de respeto ético y eficiencia científica.

Otro tema pendiente de gran importancia es el de la información.<sup>30-32</sup> Los profesionales sanitarios, los pacientes y la sociedad en general, deben recibir suficiente información objetiva y formar su propio juicio crítico para evaluar adecuadamente estos temas. En el caso de los profesionales sanitarios, parecería apropiado aumentar cuanto antes el peso específico de la genética en sus programas de formación que garantice el adecuado aprovechamiento de los avances científicos y, no menos relevante, su capacidad para explicar a sus pacientes la importancia de la información obtenida en los estudios farmacogenéticos. Es previsible que en un futuro no muy lejano la figura del asesor genético sea pieza clave en cualquier equipo médico. La sociedad en general debe exigir este esfuerzo a sus profesionales pues de él dependerá una mejor calidad asistencial y, probablemente, un aprovechamiento más eficiente de los recursos sanitarios.

## **Conclusiones**

---

La genómica funcional y la farmacogenética son las disciplinas científicas que mayores beneficios pueden aportar a la medicina de los próximos años. Su progreso exige la integración de este tipo de estudios genéticos en el contexto de la investigación clínica. Los protocolos de los estudios farmacogenéticos deben ajustarse a unos requerimientos mínimos que garanticen tanto el máximo rigor científico como la protección permanente de los derechos básicos de las personas involucradas. Es competencia de los CEIC garantizar que sistemáticamente se respetan todos los derechos fundamentales de los pacientes que participan en este tipo de estudios a

la vez que facilitar al máximo el avance científico orientado a paliar o prevenir el sufrimiento asociado a la enfermedad. La información de los profesionales y los ciudadanos, así como el desarrollo de la normativa legislativa necesaria, son elementos esenciales para alcanzar estos objetivos.

## Referencias

---

1. Housman D, Ledley FD. Why pharmacogenomics? Why now? *Nature Biotechnol* 1998; 16 (Suppl):S2-S3.
2. Dal-Ré R. Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108:621-8.
3. Tapolczay D, Chorlton A, McCubbin Q. Probing drug structure improves the odds. *Drug Discov Develop* 2000 (abril):30-33. <http://www.dddmag.com>
4. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ. The safety of newly approved medicines. Do recent market removals mean there is a problem? *JAMA* 1999; 281:1728-34.
5. Collins FS. Shattuck lecture. Medical and societal consequences of the human genome project. *N Engl J Med* 1999; 341:28-37.
6. Roses AD. The human medicine project has started: place your bets now. *DDT* 2001; 6:282-4.
7. Chamberlain JC, Joubert PH. Opportunities and strategies for introducing pharmacogenetics into early drug development. *DDT* 2001; 6:569-574.
8. Bumol TF; Watanabe AM. Genetic information, genomic technologies, and the future of drug discovery. *JAMA* 2001; 285:551-5.
9. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2: a "predictive" factor ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer* 2000; 36:1755-61.
10. Diasio RB, Johnson MR. The role of pharmacogenetics and pharmacogenomics in cancer chemotherapy with 5-fluorouracil. *Pharmacology* 2000; 61:199-203.
11. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui C-H. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338:499-505.
12. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126:608-14.
13. Dyer MR, Cohen D, Herrling PL. Functional genomics: from genes to new therapies. *DDT* 1999; 4:109-14.
14. Debrouck C, Metcalf B. The impact of genomics on drug discovery. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40:193-208.
15. Anderson W H, Fitzgerald CQ, Manasco PK. Current and future applications of pharmacogenomics. *New Horiz* 1999; 7:262-9.
16. Marshall A. Getting the right drug into the right patient. *Nature Biotechnol* 1998; 16:S9-S12.
17. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405:857-65.

18. Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000; 355:1358-61.
19. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999; 234: 177-86.
20. McCarthy JJ, Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nature Biotechno* 2000; 18: 505-8.
21. Campbell DA, Valdes AM, Spurr N. Making drug discovery a SN(i)P. *DDT* 2000; 5:388-96.
22. Issa AM. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *TiPS* 2000; 21:247-9.
23. Rothstein MA, Epps PG. Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nature Rev Genet* 2001; 2:228-31.
24. Botkin JR. Protecting the privacy of family members in survey and pedigree research. *JAMA* 2001; 285:207-11.
25. Burgess MM. Beyond consent: ethical and social issues in genetic testing. *Nature Rev Genet* 2001; 2: 147-51.
26. Grady C. Ethics and genetic testing. *Adv Intern Med*. 1999; 44: 389-411.
27. Reilly PR, Boshar MF, Holtzman SH. Ethical issues in genetic research: disclosure and informed consent. *Nature Genet* 1997; 15: 16-20.
28. Reilly PR, Boshar, MF, Holtzman, SH. Ethical issues in genetic research: disclosure and informed consent. *Nature Genet* 1997; 15: 16-20.
29. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/93. B.O.E. 16 abril 1993.
30. Thomas SM. Genomics: the implications for ethics and education. *Br Med Bull* 1999; 55:429-45.
31. Emery J, Hayflick S. The challenge of integrating genetic medicine into primary care. *Br Med J* 2001; 322:1027-30.
32. Bell E. The future of education in the molecular life sciences. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:221-6.

---

**Julio Rodríguez-Villanueva García.** GlaxoSmithKline. Tres Cantos. Madrid

**revisiones bibliográficas****metodología**

- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89-95.

<Se distinguen conceptualmente y se definen el «marcador biológico» de la «variable clínica» (clinical endpoint) y la «variable subrogada». *Marcador biológico*: característica que es objetivamente medida y evaluada como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. *Variable clínica*: característica o variable que refleja cómo un paciente se siente, funciona o sobrevive. Las variables clínicas son mediciones diferenciadas o análisis de características de la enfermedad observadas en un estudio o en un ensayo clínico, que reflejan el efecto de una intervención terapéutica. Son las características más fiables utilizadas en la evaluación de los efectos beneficiosos y perjudiciales de una intervención terapéutica en ensayos clínicos. *Variable subrogada*: marcador biológico con el que se pretende sustituir una variable clínica. Se espera de una variable subrogada que prediga el efecto beneficioso clínico (o el perjudicial, o la falta de efecto beneficioso o perjudicial), sobre la base de pruebas epidemiológicas, terapéuticas, fisiopatológicas o de otro tipo. Las variables subrogadas son un tipo de marcador biológico.>

- Pakes GE. Writing manuscripts describing clinical trials: a guide for pharmacotherapeutic researchers. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 770-779.

<Guía para la preparación de un manuscrito apropiado para publicar los resultados de un ensayo clínico con medicamentos en una revista biomédica.>

- Oxman AD, Chalmers I, Sackett DL. A practical guide to informed consent to treatment. *BMJ* 2001; 323: 1464-6.

<Existen diversas alternativas de consentimiento informado, junto con mucha teoría, pocos principios, y diversos estándar de consentimiento dentro y fuera de los ensayos clínicos. Sin embargo, una exposición concisa y práctica a las diversas alternativas no resulta fácilmente accesible. Los autores han «ensamblado» un menú de opciones para ayudar a los clínicos «en la línea de fuego» y a los pacientes a seleccionar la forma que se ajuste más a sus necesidades y circunstancias.>

## **bioestadística**

---

- Knottnerus JA, Bouter LM. The ethics of sample size: two-sided testing and one-sided thinking. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:109-10.

<Argumentos sobre diseños de ensayos clínicos en los que es posible proponer una estimación del tamaño de la muestra basada en una prueba t unilateral.>

## **gestión**

---

- Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 2001; 358:993-8.

<Desde los años sesenta, en los países desarrollados el gasto en salud crece más que la tasa general de inflación, lo que convierte a la evaluación económica de las intervenciones en una parte integral del proceso de toma de decisiones en los servicios de atención a la salud. Este artículo es el primero de una serie cuyo objetivo es dar algunos principios básicos de economía de la salud que permitan al médico práctico entender mejor las relaciones económicas entre su práctica de la medicina, el sector de la atención a la salud y la economía nacional. Algunos de los principios más importantes descritos en este artículo son los costes de oportunidad, la identificación de una perspectiva adecuada, la correcta categorización de los costes y el descuento de costes y beneficios no monetarios (por ejemplo, vidas salvadas) en el tiempo. Los análisis económicos de las intervenciones médicas también deben tener en cuenta la diferencia entre eficacia y efectividad. La eficacia es el máximo beneficio posible, que a menudo se puede medir con ensayos cuidadosamente diseñados, y la efectividad es la disminución real de la enfermedad conseguida cuando la intervención es aplicada sobre una población grande y no homogénea. Esta introducción termina con la descripción de tres métodos de evaluación de los costes y beneficios de una intervención: coste/beneficio, coste/efectividad y coste/utilidad.>

- Hernández De Troya MV. La autorización de medicamentos. Bases de datos de legislación y farmacoeconomía. *Aten Farmacéutica* 2001; 3:441-7.

<El objetivo de este estudio es conocer el sistema vigente en España de autorización de las especialidades farmacéuticas y en relación con su financiación por el Sistema Nacional de Salud. El método ha incidido en el análisis del Boletín Oficial del Estado. Los resultados constituyen una visión panorámica respecto a la Unión Europea y se concluye que los profesionales sanitarios pueden hacer una aportación fundamental en el derecho sanitario. Las bases de datos de legislación constituyen un instrumento para estar al día y es necesario que la administración sanitaria publique sobre este tema.>

## **bioética**

---

- Júdez J, Nicolás P, Delgado MT, Hernando P, Zarco J, Granollers S, para el Proyecto de Bioética para Clínicos del Instituto de Bioética de la Fundación de Ciencias de la Salud. La confidencialidad en la práctica clínica: historia clínica y gestión de la información. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 18-37.

<Este trabajo aborda el problema de la confidencialidad en la práctica médica actual, prestando atención también a la gestión de la información o la historia clínica.>

- Morin K, Rakatansky H, Riddick FA, et al. Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials. *JAMA* 2002; 287: 78-84.

<Artículo dirigido a analizar los conflictos de interés en el desarrollo de ensayos clínicos en el marco académico y comunitario. Se exponen los potenciales conflictos de intereses relacionados con las diferencias entre el papel de los científicos investigadores y los clínicos, con el consentimiento de los participantes y los aspectos económicos. Finalmente, se propone unas guías que deberían tener en cuenta los médicos involucrados en la investigación clínica.>

## **novedades editoriales**

---

Información proporcionada por Díaz de Santos (<http://www.diazdesantos.es>)

- Baños i Díez JE, Farré Albadalejo M. *Principios de farmacología clínica: las bases científicas de la utilización de medicamentos*. Barcelona, Masson-Salvat, 2002 (256 páginas, 28,85 euros).
- Licinio J, Wong ML. *Pharmacogenomics*. Weinheim, Verlag Chemie, 2002 (375 páginas, 83,25 euros).

---

**Imma Fuentes, Roser Llop.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*

**noticias****CEIC acreditados en Cataluña**

En la página web del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña se encuentra la relación de los 34 Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados en Cataluña. Se puede acceder a esta información en <http://gencat.es/sanitat/portal/cat/comité.htm>. La información incluye dirección postal, teléfono y fax y está disponible en catalán y en castellano.

**Boletim de Farmacovigilância**

El Dr. Rui Pombal, editor del Boletim de Farmacovigilância que publica el Instituto Nacional de Farmacia e do Medicamento del Ministerio de Saúde, Lisboa, nos comunica que dicho boletín se encuentra también disponible en el sitio de INFARMED: <http://www.infarmed.pt>.

**Osteba Berriak**

*Osteba Berriak*, publicación trimestral del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, destinada a la evaluación de tecnologías sanitarias, anuncia en el número 32 (diciembre 2001) que, en el primer trimestre de 2002, tiene el propósito de remodelar su página web. <http://www.euskadi.net/sanidad> es la dirección de la página web actual del mencionado Departamento de Sanidad.

**próximo número**

**nº 04**

13 de mayo de 2002

El laboratorio central en estudios clínicos

---

Sonia del Real. *Laboratorio Dr. Echevarne. Madrid*