

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

ICB digital publica en este número el artículo titulado [Los estudios genéticos y la Ley de Investigación Biomédica](#), redactado por Pedro Pérez Segura del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#) y [ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

noticias

El Centro Coordinador de CEICs pone en marcha el curso de formación sobre la [nueva versión de SIC-CEIC](#).

foros *ICB digital*

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

nº 54 - abril de 2009



Investigación clínica y bioética

Los estudios genéticos y la Ley de Investigación Biomédica

Genetic studies and the Law of Biomedical Research

Pedro Pérez Segura

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de julio de 2008

Aceptado el 10 de octubre de 2008

El cáncer es una enfermedad genética, esto significa que el 100% de los casos presenta alteraciones en el material genético de las células que ha conllevado su malignización. En general, estas alteraciones no se transmiten a la descendencia salvo en un 10% de los casos, en los que una rápida detección de esta herencia puede producir un beneficio importante en la prevención de cánceres en esas familias.

La identificación de estos casos es compleja, dado que hay gran cantidad de síndromes, cada uno distinto de los demás; sin embargo, podemos delimitar una serie de características comunes a todos ellos y que pueden orientarnos en su detección: presencia de varios casos de cáncer en varias generaciones; asociación característica de esos tumores; edad de diagnóstico temprano; afectación bilateral, cuando se trata de órganos pares, y asociación con otras alteraciones benignas características.

El consejo genético^{1–3} es una herramienta que nos permite asesorar a las personas que nos visitan acerca del riesgo que tienen de presentar cáncer, las posibilidades de transmitirlo a la descendencia, así como de las medidas existentes para el diagnóstico temprano y/o la prevención de estos cánceres.

El consejo genético exige la coordinación de numerosos especialistas y debe realizarse en centros de referencia, dada la complejidad de su proceso y la prevalencia baja de esta enfermedad.

Una herramienta diagnóstica utilizada en consejo genético es el *test genético*. Se trata de realizar una extracción de sangre, habitualmente, de la que se extrae el material genético del núcleo de las células, se aislan los genes que se quieren estudiar y se analiza si hay algún fallo (mutación) en su estructura que conlleve la mala realización de la función para la que está diseñado; por ejemplo, si tenemos un gen que repara el daño celular debido a radiación, la exposición a radiaciones ionizantes no se reparará de

manera correcta y podrá conllevar, por ejemplo, un riesgo mayor de presentar tumores radioinducidos.

La aplicabilidad clínica de estos tests es clara: por un lado, conocer cuál es el fallo que incita al desarrollo de cáncer en esas familias y, por el otro, seleccionar a las personas de la familia que realmente presentan un incremento del riesgo, para centrar en ellas las medidas preventivas oportunas y reducir la ansiedad de los otros miembros no portadores.

Por ejemplo, hasta hace unos años (cuando no se conocían los genes de predisposición al cáncer de colon), si encontrábamos a una familia con 4 casos de cáncer colorrectal, en gente joven y con varias generaciones afectadas, nuestra recomendación era la misma para todos los familiares en primer grado: colonoscopias cada 1–3 años a partir de unos 10 años del caso más joven diagnosticado. ¿Qué aportan los tests genéticos en este caso concreto? Si realizamos el estudio de genes reparadores (familia de genes afectados en un tipo de cáncer colorrectal hereditario), sólo las personas portadoras de mutación tendrían un incremento del riesgo de presentar esta enfermedad y les recomendariamos realizar colonoscopia anual; y en los que no han heredado la mutación, el riesgo de cáncer de colon es igual que el de la población general y, por ello, deberán seguir los programas poblacionales y nada más.

En la actualidad, además, disponemos de medidas de diagnóstico temprano y prevención capaces, en algunos casos, de reducir por encima del 90% las posibilidades de tener algunos tipos de cáncer; es el caso, por ejemplo, de las intervenciones quirúrgicas profilácticas que se realizan, en determinadas ocasiones, en cuadros oncológicos de cáncer de mama y ovario hereditarios o en las poliposis colónicas.

En conclusión, el consejo genético es una actividad asistencial que nos permite asesorar a las personas que acuden a nuestras unidades acerca del riesgo de presentar cáncer y, lo que es más importante, acerca de las medidas que podemos ofrecer para reducir ese riesgo.

Correo electrónico: pperez.hcsc@salud.madrid.org

Aspectos legales en el consejo genético

La Ley de Investigación Biomédica⁴, publicada el 3 de julio de 2007 en el BOE, desarrolla la legislación referente a la investigación biomédica en España y, en su título V, se desarrollan los aspectos relacionados con los análisis genéticos, las muestras biológicas y los biobancos.

Pero antes de entrar en materia, me gustaría hacer una serie de anotaciones sobre la información genética y el entorno ético en el que nos movemos.

La época de la medicina que nos está tocando vivir es, sin lugar a dudas, la de la genómica. Los avances producidos en este campo en los últimos tiempos nos están ayudando a conocer las bases del por qué se produce una enfermedad, así como la posibilidad de conocer mejor su pronóstico y las posibilidades terapéuticas de manera individualizada (todos los cánceres de mama no se tienen que tratar igual por el hecho de tener un mismo estadio, sino que determinados hallazgos genéticos en las células de ese tumor nos orientarán sobre cuál es el tratamiento más eficaz para esa paciente en concreto).

Estos mismos avances se pueden aplicar al campo de la prevención: la realización de estudios genéticos concretos nos puede ayudar a detectar a personas sanas con más riesgo de tener cáncer y tomar medidas preventivas eficaces (en algunos casos, con una reducción del riesgo por encima del 90%).

Un aspecto de sumo interés es el cambio que estos avances conllevan en la relación entre el médico y el paciente. Estamos acostumbrados, en mayor o menor medida, que la relación entre el profesional y el paciente sea directiva; en estas situaciones nuevas vamos a hablar con los individuos sobre medicina predictiva (con lo que esto conlleva de inestabilidad) así como de opciones de tratamiento que deberemos consensuar con el individuo. Es importante tener en cuenta que una misma cifra de riesgo no tiene porque ser valorada igual por el probando que por el médico y, además, la idea de lo que queremos llegar a pagar por esta reducción de riesgo tampoco tiene que coincidir en las 2 partes. Por lo tanto, se deberá llegar a un consenso sobre hasta qué punto la relación beneficio-perjuicio merece la pena a la hora de tomar una decisión sobre la medida preventiva a tomar.

Es obvio que este tipo de información puede conllevar algunos problemas; por ejemplo, el riesgo de que la población, o incluso los profesionales, interpreten los resultados con un ánimo «determinista», es decir, los portadores de mutaciones están condenados a tener la enfermedad; pero nada más lejos de la realidad, ya que sabemos que la amplia mayoría de las alteraciones genéticas existentes, por ejemplo, en los síndromes hereditarios oncológicos, incrementarán el riesgo, pero no asegurarán el hecho de que se vaya a tener un determinado cáncer. Otros factores, tanto endógenos como exógenos, modificarán ese riesgo.

Otro riesgo al que nos enfrentamos es el de la estigmatización social que puede conllevar el hecho de ser portador de una mutación que predispone a una enfermedad. Lógicamente, nadie, desde el punto de vista ético y legal, puede ser tratado de manera distinta por presentar este estatus. Hasta la fecha, en España no hay jurisprudencia en el campo de la oncología, pero sí que ha habido alguno en casos de medicina deportiva. En otros países más avanzados que nosotros en el campo del consejo genético, los portadores han ganado la mayoría, por no decir todas, las sentencias acaecidas en relación con este problema.

Pero, realmente, ¿qué es lo que tiene la información genética que la hace distinta a otros datos de salud? Por un lado, el excepcionalismo genético: es decir, cada persona tiene un perfil genético distinto de cualquier otro miembro de su especie. Por otro lado, esta información genética es, al menos hasta la fecha, permanente, inalterable y no voluntaria. Como ya hemos comentado anteriormente, va a tener una capacidad predictiva,

aspecto que no tienen la mayoría de los datos de salud que habitualmente manejamos. Por último, y quizás lo que más problemas éticos nos produce en la unidades de consejo genético, el hecho de que esta información establece un vínculo con terceras personas de su familia.

Entrando en el análisis de la Ley, podríamos hacer un resumen por áreas de interés:

1. Indicación de los análisis genéticos: en los términos previstos en el artículo 1.2, los análisis genéticos se realizarán para identificar el estado de afectado, de no afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo, o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto.
2. Aspectos sobre la información previa: antes de que las personas se vayan a realizar un test genético, deben ser informadas por escrito de los puntos siguientes: finalidad, lugar de realización y destrucción, personas que tendrán acceso, descubrimientos inesperados, implicación para los familiares, así como de la obligación de suministrar consejo genético.
3. Aspectos sobre el consentimiento: deberá ser expreso y por escrito. En los casos en los que el candidato ideal para realizar el estudio inicial haya fallecido, se podrá realizar en su muestra, siempre que haya un interés sanitario y no se haya negado expresamente el afecto. En estos casos sólo tendrán acceso a la información generada por el test los familiares biológicos, y exclusivamente en lo que afecta a este proceso. En ocasiones se podrá autorizar un estudio con el consentimiento exclusivamente verbal, pero siempre a través de los comités de ética. En cuanto a los estudios que se realicen a preembriones in vivo, embriones y fetos, será suficiente el consentimiento de la mujer gestante.
4. Derecho a la información: lógicamente, el probando tiene derecho a la información, así como a decidir qué datos de esa información desea recibir; de igual manera, en los casos que el probando haya decidido no ser informado, utilizaremos sólo la parte necesaria para su tratamiento médico, siempre y cuando lo acepte el interesado.
5. Aspectos relacionados con el personal sanitario: los profesionales implicados en el tratamiento de estas personas deben disponer de toda la información necesaria para realizar una asistencia correcta.
6. Confidencialidad: deber ser secreto permanente y sólo se podrán revelar datos con la autorización expresa y escrita del individuo. Uno de los aspectos novedosos de esta Ley es que implica al archivo y la comunicación de los resultados de los tests; a este respecto se refiere indicando que se hará de manera individualizada.
7. Conservación de datos: se conservarán por un período mínimo de 5 años.
8. Cribado genético: debe estar dirigido a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud del individuo o su descendencia, con la finalidad de tratar de forma temprana la enfermedad u ofrecer acceso a medidas preventivas. Las autoridades sanitarias determinarán y velarán por: la pertinencia del cribado genético; acceso universal y equitativo; organización y planificación; calidad de las pruebas; calidad de las prestaciones preventivas y terapéuticas. De igual manera se hace referencia a los aspectos psicosociales y al establecimiento de procedimientos apropiados para el seguimiento y la evaluación del programa. La población a la que va dirigido el cribado deberá consentir por escrito su participación. La información previa a dar el consentimiento debe ser por escrito y se referirá a: características y

- objetivos; voluntariedad de la participación; fiabilidad de las pruebas de cribado y diagnósticas; posibilidad de falsos positivos; períodos entre pruebas; posibilidades de tratamiento y prevención; incomodidades, riesgos y acontecimientos adversos.
9. Consejo genético: se debe garantizar un asesoramiento genético adecuado, así como realizar un test genético con fines sanitarios y respetando el criterio del interesado.

Conclusiones

En conclusión, la Ley regula aspectos básicos del consejo genético y de los tests que ayudará a dar una asistencia más correcta a las familias que acuden a nuestras unidades. Por otro lado, evitará que personas no cualificadas puedan realizar procedimientos perjudiciales a la población.

Sin embargo, hay determinados puntos de la Ley que chocan con la confidencialidad y la no maleficencia hacia la persona a la que asesoramos y que, probablemente, los juristas deberían analizar con detenimiento. Para ello, es necesario que se implique a profesionales expertos en este campo, los cuales podrán asesorar de una manera más real en su desarrollo.

Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a los Comités Éticos de Investigación Clínica. El objetivo de ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icf.uab.es/icbdigital/index.htm>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esa sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar y Roche Farma.

Bibliografía

1. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003;21:2397-406.
2. Daly M. NCCN Practice Guidelines: Genetics/Familial High-Risk Cancer Screening. *NCCN Proceedings, Oncology*. 1999;13(11A):161-83.
3. Garber JE, Offit K, Olopade OI, Fink D, Barbasch A, Barr P, et al. The American Society of Clinical Oncology Position on Genetic Testing. *Cancer*. 1997;80: 632-5.
4. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Boletín Oficial del Estado. p. 28826-48.

revisiones bibliográficas

bioética

- Ordovás Baines JP, y Grupo de Estudio Econsec. Estudio observacional y prospectivo del consentimiento informado de los pacientes en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 2008;131:422-5. ID 84146

Estudio multicéntrico sobre consentimiento informado en ensayos clínicos, realizado por farmacéuticos hospitalarios y de la AEMPS, en los hospitales Universitari Vall d'Hebron de Barcelona (HUVH), 12 de Octubre de Madrid (12O) y General Universitario de Alicante (GUA).

El estudio tenía dos objetivos:

- Evaluar el proceso de consentimiento informado (CI) desde la perspectiva del participante, en especial en lo referente a aspectos de comprensión subjetiva, y
- Analizar los motivos por los que los pacientes consienten en participar en ensayos clínicos, los factores que les afectan directamente y otras percepciones subjetivas de los pacientes.

Se incluyó a pacientes que hubieran otorgado con anterioridad su CI. Los cuestionarios fueron autocompletados por los pacientes, aunque se permitía a los participantes formular preguntas.

El cuestionario utilizado fue expresamente desarrollado para este estudio. Incluyó lo que los autores denominan apreciaciones subjetivas y apreciaciones objetivas.

Los principales motivos expresados por los pacientes para participar en el ensayo fueron los siguientes:

- Quiero beneficiarme de un nuevo tratamiento: 68,2%
- Confío en el médico que me lo solicitó: 60,7%
- Puedo ayudar en un futuro a otros pacientes: 46,4%
- Creo que estaré mejor controlado: 34,1%

Las principales razones que los pacientes piensan que mueven a su médico a proponerles que participen en el ensayo clínico fueron las siguientes:

- Para tratarme mejor con un nuevo tratamiento: 76,5%
- Para contestar una pregunta de investigación y avanzar en el desarrollo de la medicina: 30,6%

Las respuestas a la pregunta sobre quién era responsable de la financiación del ensayo son también de gran interés:

- La administración sanitaria pública: 40,0% (n=34);
- El laboratorio farmacéutico: 22,4% (n=19);
- El hospital: 17,6% (n=15);
- No sabe/no contesta: 12,9% (n=11);
- Una sociedad médico-científica: 4,7% (n=4);
- El servicio clínico investigador: 2,4% (n=2).

metodología

- Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337:1223-6. ID 84552

Los ensayos pragmáticos tienen por objeto informar las decisiones que se toman en la práctica clínica. Si son publicados de manera deficiente, su utilidad puede resultar reducida. En este artículo los grupos CONSORT y Practihc describen modificaciones de las recomendaciones CONSORT para ayudar a los lectores a evaluar la aplicabilidad de los resultados.

En la tabla 1 se recuerdan algunas diferencias clave entre los ensayos explicativos y los pragmáticos.

En la tabla 2 se presentan dos ejemplos, respectivamente de ensayo explicativo y ensayo pragmático.

Se recuerda que entre los ensayos clínicos explicativos y los pragmáticos hay más un continuo que una dicotomía.

Se proponen unas recomendaciones para la publicación de ensayos clínicos pragmáticos, como ampliación de la declaración CONSORT. El objetivo principal es identificar información que, si es incluida en los informes sobre estos ensayos, pueda ayudar a sus usuarios a determinar si sus resultados son aplicables a su situación, y si la intervención sería factible y aceptable.

Las recomendaciones CONSORT son intencionadamente genéricas, y no consideran todos los tipos de ensayos. Anteriormente se han publicado ampliaciones de la declaración CONSORT para ensayos de los tipos siguientes:

- no inferioridad y equivalencia (Piaggio, G, et al. *JAMA* 2006;295:1152-60),
- diseños en clúster, (Campbell, MK, et al, *BMJ* 2004;328:702-08),
- publicación de resúmenes (por ej., de congresos), (Hopewell, S, et al, *Lancet* 2008;371:281-83),
- resultados sobre efectos indeseados, (Ioannidis, JP, et al, *Ann Intern Med* 2004;141:781-88),
- ensayos sobre tratamiento con fitoterápicos (Gagnier, JJ, et al, *Ann Intern Med* 2006;144:364-67), y
- ensayos sobre intervenciones no farmacológicas (Boutron, I, et al, *Ann Intern Med* 2008;148:295-309).

Inma Fuentes, Roser Llop. Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona
Pilar Hereu. Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

noticias

Nueva versión de SIC-CEIC

El Centro Coordinador de Comités ha desarrollado una nueva versión de la aplicación informática SIC-CEIC. Durante el mes de febrero, el Centro Coordinador de Comités ha impartido en los Servicios Centrales del MSC un curso dirigido a los miembros de los CEICs en el que se ha presentado la nueva versión de SIC-CEIC y en el que se ha iniciado a los asistentes en la utilización y el manejo de esta nueva versión.

El contenido de estos cursos ha sido el siguiente:

- Portal Web del Centro Coordinador de CEICs
- Subsistemas del Sistema de Información del Centro Coordinador de CEICs
- Revisión de otros módulos del Sistema de Información
- Módulo de envío de solicitudes de evaluación de ensayos clínicos
- Módulo de consulta del estado de solicitudes de evaluación de ensayos clínicos
- Módulo de consulta del histórico de solicitudes evaluadas por CEICs
- Gestión de Ensayos Clínicos (SICCEIC V2).

La principal novedad que aporta esta nueva versión es que permite a los promotores la presentación en formato digital de sus solicitudes de evaluación de ensayos clínicos a los Comités. Durante este año, coexistirán ambas versiones, pero el Centro Coordinador espera que a finales de este año o a comienzos del próximo, la aplicación SICCEIC V2 sea la empleada por todos los Comités.

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderadora: Mónica Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

nº 54

abril de 2009
