

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
normas	cartas	enlaces	sefc	inicio

contenido

artículos originales

Publicamos en este número de *ICB Digital* dos artículos originales.

El primero está firmado por Joaquín Alanís López, Juan Antonio Fernández López, Rafael Carretero Guerra y José Antonio Durán Quintana, titulado [Análisis descriptivo de los ensayos clínicos con subestudio farmacogenético presentados al Comité Autonómico de Andalucía \(2005-2008\)](#).

El segundo artículo está firmado por Manuel García-Bengoechea, Cándido Hernández-López, Javier Crespo y Francisco Gea, en representación del grupo HEBRA, titulado [Prácticas de cribado del virus de la hepatitis B previo a las terapias de riesgo de reactivación vírica en diferentes especialidades médicas. Proyecto HEBRA](#).

revisiones bibliográficas

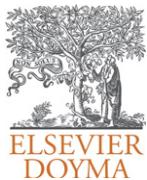
Resúmenes de artículos recientes sobre [bioética](#) y [metodología](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

noticias

[11º Congreso de la EACPT en Ginebra \(28-31 de agosto de 2013\)](#).

próximo número

[nº 83 - abril-mayo de 2013](#)



Investigación clínica y bioética

Análisis descriptivo de los ensayos clínicos con subestudio farmacogenético presentados al Comité Autonómico de Andalucía (2005-2008)

Descriptive analysis of clinical trials with pharmacogenetics substudy submitted to the Ethics Committee of Andalusia, Spain (2005-2008)

Joaquín Alanís López ^{a,*}, Juan Antonio Fernández López ^b, Rafael Carretero Guerra ^c y José Antonio Durán Quintana ^{b,d}

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Dirección General de Calidad, Investigación y Gestión del Conocimiento, Consejería de Salud, Junta de Andalucía, Sevilla, España

^d Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2012

Aceptado el 3 de mayo de 2012

On-line el 12 de julio de 2012

Introducción

La respuesta al tratamiento presenta una variabilidad interpersonal dependiente de factores exógenos (polimedición, alcohol, etc.), endógenos (edad, sexo, función renal o hepática, etc.) y de carácter genético, influyendo en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos¹.

Desde los años 50, se ha considerado que algunas reacciones adversas podían estar relacionadas con una diferente actividad enzimática genéticamente determinada. Esto ha supuesto un avance en el tratamiento de enfermedades, en las que el beneficio esperado es a expensas de asumir un riesgo de aparición de reacciones adversas.

En la actualidad numerosos ensayos clínicos (EC) han incorporado estudios farmacogenéticos (EFG) con el fin de seleccionar «el fármaco correcto, a la dosis correcta, para el paciente indicado», determinando *a priori* la eficacia y tolerabilidad para cada paciente^{2,3}.

El auge que está experimentando la farmacogenética (FG) para reducir la variabilidad interpersonal en la respuesta a los medicamentos es un hecho constatado. Un ejemplo de ello es el trastuzumab, anticuerpo humanizado contra el receptor HER2 en el cáncer de mama, indicado en pacientes que sobreexpresan dicho receptor⁴. La implantación progresiva de la FG va a suponer

cambios tanto en el sistema sanitario⁵ como en la industria farmacéutica.

En los próximos años se asistirá a cambios en el conocimiento y tratamiento de enfermedades. Los avances científicos y tecnológicos, y la presión social y de las instituciones para mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir los gastos sanitarios serán factores que acelerarán la irrupción y el desarrollo de la medicina personalizada con base farmacogenética⁶.

Sería deseable conocer el modo y la velocidad con que se llevará a cabo el cambio. Una aproximación es analizar cuantitativa y cualitativamente la presencia de EFG en la investigación farmacológica. Como esta se lleva a cabo principalmente mediante los EC, cabe esperar que actualmente incluyan un componente farmacogenético, que aportará la información necesaria para evaluar el cambio referido en la terapéutica medicamentosa.

El objetivo del presente estudio fue determinar el número de EC y su evolución temporal en los que estaban implicados subestudios farmacogenéticos entre 2005 y 2008.

Material y método

Se ha realizado un estudio retrospectivo para analizar los EFG entre los años 2005-2008, basándose en la base de datos de EC de la secretaría del Comité Autonómico de Ensayos Clínicos (CAEC), que actúa como ventanilla única en Andalucía desde el Decreto 232/2002⁷.

Se analizaron las siguientes variables: 1) total de EC presentados entre 2005-2008, así como el número y porcentaje de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jalanis_lopez@hotmail.com (J. Alanís López).

Tabla 1

Ensayos clínicos (totales y porcentajes) presentados que llevan asociado un subestudio farmacogenético (2005-2008)

Año	2005	2006	2007	2008	Total
Total de ensayos	306	298	334	289	1.227
Total de ensayos con subestudio farmacogenético	62 (19,6%)	48 (16,1%)	74 (22,1%)	68 (23,5%)	252 (20,5%)

protocolos que llevaban asociados un EFG; 2) promotores de los EC que presentaban esta característica, que fueron agrupados en: a) industria farmacéutica, y b) promotores sin interés comercial; 3) fase del EC principal; 4) número de centros implicados; 5) áreas clínicas de desarrollo: médicas, quirúrgicas y médico-quirúrgicas, y otras áreas (psiquiatría y pediatría), y 6) acuerdos adoptados y concordancia de los mismos con los del Comité de referencia.

En cuanto a los estadísticos utilizados, para los valores categóricos se ha empleado la frecuencia de las variables analizadas (en valores absolutos y porcentajes). Para analizar la existencia de diferencias entre las distintas variables y los diferentes años evaluados se ha aplicado el test de la χ^2 al cuadrado. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

En el período analizado, el total de EC registrados en la secretaría del CAEC fue de 1.227. De todos ellos, 252 llevaban asociados un EFG (20,5%) (tabla 1).

En más del 90% (229) el promotor fue la industria farmacéutica y solo el 9,1% (23) ha sido promovido por investigadores sin interés comercial.

El mayor porcentaje fue en 2008, con un 93% (63). Por el contrario, el 2007, con un 89% (66), fue el que menos EFG promoción la industria.

La mayoría de EC eran de fase III (53%), seguidos de los ensayos fase I y II (37,7%). Los ensayos fase IV son los menos representativos (10,3%).

En el cuatrienio 2005-2008 predominan los EC fase III, que se incrementaron del 47% (2005) al 54% (2008). Por el contrario, los ensayos fase IV han experimentado un descenso importante y

progresivo; en 2005 representaban el 26% de los EC, mientras que en 2008 eran el 3%. Los EC fase I son los menos representados: solo supusieron en 2007 y 2008 un 4% del total, y no se realizaron en 2005 y 2006. Los estudios fase II representaron el 27% en 2005, incrementándose hasta el 40% en 2006. En 2007 y 2008 descienden ligeramente (36 y 38%, respectivamente).

En relación con el número de centros participantes, en este período destaca un descenso progresivo de los estudios multicéntricos (41%) y el consiguiente incremento de los unicéntricos (59%).

El número y distribución de los EC en las diferentes áreas clínicas aparecen reflejados en la tabla 2. La Oncología es el área en la que se realiza el mayor número de ensayos, presentando un incremento temporal progresivo. El mayor crecimiento se produjo entre 2006 y 2007, que pasó del 33,3% en el primero, a un 47,3% en el segundo. Los procesos tumorales principales de los estudiados (78%) (tabla 2). Las neoplasias de pulmón y mama son el motivo de más de la mitad de los estudios.

Tras una primera ponderación, se solicitaron aclaraciones en más del 50% de los EC. En un 3% se asumió el dictamen del Comité de referencia, siendo rechazados un 2%. El dictamen favorable fue del 44%. La tendencia a solicitar aclaraciones mayores ha ido descendiendo a lo largo de los años 2005 y 2008. Por el contrario, las aclaraciones menores se han incrementado con respecto al bienio inicial. El dictamen favorable presenta variabilidad interanual (tabla 3).

En el período 2005-2008 los acuerdos favorables oscilaron entre el 95-98%, siendo denegados entre un 3 y un 5%. Con relación a la concordancia de estos acuerdos con el emitido por el Comité de referencia, se observa similitud de aprobados y denegados (97 y 3%, respectivamente).

Discusión

Los autores de este trabajo son conscientes de la limitación del mismo por la ausencia de publicaciones que analicen las variables estudiadas. Ello determina su necesidad e interés.

En los últimos años numerosos EC han incorporado EFG con el fin de seleccionar los pacientes que puedan beneficiarse de un determinado tratamiento de línea genética. Los objetivos planteados en estos estudios suelen ser: a) identificación de genes relacionados con la respuesta al tratamiento, y b) obtención de muestras para investigaciones futuras.

El número creciente y la preocupación por la evaluación de los aspectos éticos y metodológicos de los EC se puso de manifiesto en el trabajo de Ruiz-Canella y Baena Molina⁸. Uno de los aspectos valorados fue la «estimación del número de EC y EFG evaluados durante 2003 por los comités éticos de investigación clínica (CEIC)». De los que respondieron, 40 (62,5%) habían evaluado EFG.

Tabla 3

Acuerdos adoptados por los Comités, en números y porcentajes, tras una primera ponderación en el período 2005-2008

Acuerdo adoptado por los Comités	2005	2006	2007	2008
Aclaraciones mayores	53%	27%	34%	22%
Aclaraciones menores	10%	10%	23%	15%
Favorable	34%	60%	38%	54%
Desfavorable	3%	0%	3%	2%
Asunción dictamen Comité de referencia	0%	2%	3%	7%

Tabla 2

Número y porcentaje de ensayos clínicos en las diferentes áreas clínicas (médicas, quirúrgicas y médico-quirúrgicas, y otras)

Área médica	Valor absoluto (porcentaje)
Especialidades médicas	92,4%
Oncología Médica y Radioterápica	102 (40,5%)
Reumatología	30 (11,8%)
Endocrinología y Nutrición	21 (8,3%)
Neurología	17 (6,7%)
Enfermedades Infecciosas	16 (6,3%)
Hematología	14 (5,6%)
Digestivo	12 (4,8%)
Cardiovascular	12 (4,8%)
Alergia	5 (2%)
Neumología	2 (0,8%)
Nefrología	2 (0,8%)
Especialidades médico-quirúrgicas y quirúrgicas	5,6%
Anestesia y Reanimación	5 (2%)
Trasplante	3 (1,2%)
Traumatología y Ortopedia	1 (0,4%)
Dermatología	2 (0,8%)
Otorrinolaringología	1 (0,4%)
Oftalmología	1 (0,4%)
Obstetricia y Ginecología	1 (0,4%)
Otras especialidades	2%
Pediatría	1 (0,4%)
Psiquiatría	4 (1,6%)

En Andalucía, en el período 2005-2008 se ha observado un incremento, estadísticamente no significativo, de los EFG. Ello podría estar favorecido por la ausencia de una normativa específica relacionada con la información genética, que llevaría a una falta de unidad de criterios en la evaluación y/o al desconocimiento por parte de los CEIC de estos estudios. Además, la situación supone un sobreesfuerzo económico, técnico y humano para el promotor. La coincidencia de estos factores induce a pensar que el incremento señalado no ha alcanzado aún su techo. La Ley de Investigación Biomédica⁹, así como publicaciones que tienen por objeto proponer pautas de evaluación ética de la investigación FG por los CEIC¹⁰, ha solventado muchas de estas cuestiones.

La industria farmacéutica ha sido promotora de 9 de cada 10 ensayos que incluían EFG. Mayores recursos económicos, personal cualificado, inversión en tecnología, etc., son factores que contribuyen a ello. En ese sentido, es tal el esfuerzo que su inversión en I+D se ha incrementado en más de 200 millones de euros entre los años 2006-2008¹¹. Este hecho condiciona algunas de las variables planteadas en este trabajo.

En consonancia con ello, destaca el crecimiento de EC en fases I y II, que se correlaciona con el incremento en la inversión de la citada industria en esas fases. La misma correlación se puede establecer con el descenso progresivo de los estudios fase IV.¹¹ Ambos parámetros, demostrables en el conjunto de España, son concordantes con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Todos los centros participantes pertenecen al SSPA y han sido los hospitales regionales donde se concentraron más del 50% de estos estudios.

La mayoría de los EC están orientados a especialidades médicas. Los problemas éticos y legales que implica su realización en Pediatría (menores de edad) y Psiquiatría (enfermos mentales, ocasionalmente incapacitados legalmente), más aun si llevan asociados un EFG, determina que el porcentaje de estudios realizados en estas especialidades sea escaso (< 10% del total). En general, el desarrollo de EC con EFG se centra en especialidades con escasa o nula respuesta a tratamientos. Su objetivo es investigar nuevos fármacos que, añadidos a los tratamientos establecidos o como terapia inicial, mejoren la supervivencia y/o la curación de la enfermedad. Por otro lado, estos fármacos, al tener un estrecho margen terapéutico y una gran variabilidad interindividual en su metabolismo, presentarán modificaciones tanto en su eficacia como en su seguridad. Ello hace que la finalidad de los EFG sea: a) identificación y caracterización de polimorfismos o de determinados genes; b) su correlación con los resultados del tratamiento, y c) desarrollo de tests genéticos que permitan predecir la respuesta al medicamento y/o la dosis adecuada para cada paciente.

En este contexto, la Oncología Médica es la especialidad donde se centra la gran mayoría de los estudios (> 40%), y la única que ha experimentado un crecimiento importante en estos años. Ello ha determinado un avance en su terapéutica, que se ha traducido en la mejora de la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. En otras especialidades médicas con enfermedades invalidantes o serias repercusiones sistémicas y carentes de terapias eficaces, los EC realizados han experimentado una evolución muy dispar, con cierta tendencia al descenso en estos años.

El acuerdo final ha sido favorable en más del 95% de los ensayos evaluados, que concuerda con el emitido por los Comités de referencia. No obstante, la ponderación de los subestudios farmacogenéticos y posterior acuerdo presenta cierta controversia, al menos en los años 2005 y 2006. La evaluación de estos subestudios se basaba en las normas internacionales referentes a la investigación con seres humanos (Declaración de Helsinki, Convenio de Oviedo, etc.), Normas de Buena Práctica Clínica, Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos¹², Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter

Personal¹³ y Ley reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación e información clínica¹⁴. Un ordenamiento jurídico tan amplio determina una disparidad de criterios en la evaluación de estos estudios. Por lo que respecta a su realización en Andalucía, quedaba condicionado a lo siguiente: a) indicación del lugar de almacenamiento de las muestras; b) determinaciones a realizar y su finalidad, y c) destrucción de las muestras tras la finalización del estudio. Este tercer aspecto desató un debate entre promotores (que pretendían el almacenamiento de las muestras para investigaciones futuras, relacionadas o no con el fármaco que se estaba desarrollando) y los comités de EC (garantes de la ética en la investigación con seres humanos y, a su vez, obligados a favorecer la investigación en medicina). Tras la publicación de la Recomendación del Consejo de Europa sobre los bancos de tejidos¹⁵, este apartado fue modificado, de tal manera que el promotor debía comprometerse a la cesión de las muestras y de los datos obtenidos del estudio a un banco de titularidad pública. Ello determinó que, en Andalucía, desde 2005 hasta el primer semestre de 2007 se solicitaran aclaraciones en más del 50% de estos ensayos, centradas en el componente farmacogenético. Tras el análisis de las respuestas de los promotores, el 18% fueron denegados, incluso cuando el dictamen del estudio principal era favorable. Sin embargo, a pesar de la ausencia de normativa legal, las decisiones adoptadas por el CAEC y los comités de los hospitales fueron similares.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica⁹, supuso para los comités de EC un marco legislativo que permitía la evaluación de los mismos siguiendo nuevas directrices. Los requisitos para su realización en Andalucía se modificaron para adaptarse a esta Ley. Entre las novedades era indispensable que en la «hoja de información al paciente» se recogiesen: a) antecedentes y objetivos de las pruebas genéticas; b) procedimiento de almacenaje de muestras para posibles análisis futuros, y c) posibilidad de participación del paciente en el ensayo general, absteniéndose de la parte genética. Ello determinó un descenso de las aclaraciones en más de 35 puntos respecto a los años anteriores, al quedar reflejadas en la nueva Ley muchas de las exigencias de los comités.

El dictamen final de aprobación emitido por los comités sobre el EC principal fue próximo al 100%. En los años 2005-2007, la aprobación de un ensayo no suponía automáticamente la del subestudio farmacogenético asociado, siendo en ocasiones rechazado. Esta contradictoria decisión generaba incertidumbre entre los promotores, al considerar que obstaculizaba el desarrollo de la investigación, sobre todo en Oncología, donde la respuesta al tratamiento existente es escasa.

La Ley de investigación biomédica⁹ ha permitido unificar criterios tanto a los CEIC como a los promotores, responsables de elaborar el protocolo, lo que ha permitido que el dictamen final del EC y del subestudio farmacogenético sea conjunto.

Existe concordancia entre los acuerdos emitidos por los CEIC en Andalucía y los Comités de referencia, lo que refleja unidad de criterios éticos y metodológicos en la evaluación de estos protocolos. En este sentido, sería interesante emitir un único dictamen a nivel nacional, así como la búsqueda de fórmulas o procedimientos de reconocimiento mutuo entre las diferentes Comunidades Autónomas. Sin duda se agilizarían los trámites administrativos para el desarrollo de los EC.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo de ICB es apoyar el

adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflictos de intereses

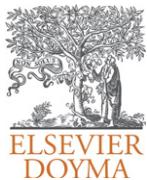
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores manifiestan su agradecimiento a la Dirección General de Calidad, Investigación y Gestión del Conocimiento de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Bibliografía

1. Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:623-9.
2. Morán D, Jiménez S, Domínguez-Gil A. Farmacogenética en oncología. *Med Clin (Barc).* 2008;131:184-95.
3. Ameen M, Smith CH, Barker JN. Pharmacogenetics in clinical dermatology. *Br J Dermatol.* 2002;146:2-6.
4. Abad Santos F, Novalbos J. Implicaciones en la clínica de la farmacogenética. *Rev Adm Sanit.* 2008;6:601-12.
5. Medicina Personalizada. La salud a la carta [Monografía en Internet]. Fundación de la Innovación Bankinter; 2005 [consultado 25 Ago 2009]. Disponible en: http://www.fundacionbankinter.org/system/documents/6030/original/3_Medicinapersonalizada_ES.pdf
6. Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet.* 2000;355:1358-61.
7. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Decreto 232/2002, de 17 de septiembre, por el que se regulan los órganos de Ética e Investigación Sanitarias y los de Ensayos Clínicos en Andalucía. *BOJA* núm 122 de 19/10/2002. p. 20339-52.
8. Ruiz-Canela M, Baena Molina MJ. Cuestiones éticas de la investigación farmacogenética: una encuesta a los Comités Éticos de Investigación Clínica en España. *Mapfre Medicina.* 2005;16:277-83.
9. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica. *BOE* núm 159 de 4/07/2007. p. 28826-48.
10. Ayuso C, Abad-Santos F, Dal-Ré R, Gracia D. Ética en investigación genética (1). Estudios farmacogenéticos. *Med Clin (Barc).* 2011;136:678-82.
11. López Jiménez M. Investigación y economía: La industria farmacéutica supera los 1.000 millones en I+D. *Redes de Investigación en Medicamentos.* 2009;13:4-5.
12. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* núm 33 de 7/02/2004. p. 5429-43.
13. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *BOE* núm 298 de 14/12/1999. p. 43088-99.
14. Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *BOE* núm 274 de 15/11/2002. p. 40126-32.
15. Council of Europe Committee of Ministers Recommendation no. R (94) 1. Of the Committee of Ministers to member states on human tissue banks. Adopted by the Committee of Ministers on 14 March 1994 at the 509th meeting of the Ministers' Deputies [consultado 15 Dic 2009]. Disponible en: <https://wcd.coe.int/com.intranet.IntraServlet?command=com.intranet.CmdBlobGet&IntranetImage=533950&SecMode=1&DocId=508796&Usage=2>



Investigación clínica y bioética

Prácticas de cribado del virus de la hepatitis B previo a las terapias de riesgo de reactivación vírica en diferentes especialidades médicas. Proyecto HEBRA

Screening practices for hepatitis B virus prior to viral reactivation risk therapies among different medical specialties. HEBRA Project

Manuel García-Bengoechea ^{a,*}, Cándido Hernández-López ^{b,c}, Javier Crespo ^d y Francisco Gea ^e, en representación del grupo HEBRA [◊]

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Donostia, San Sebastián, Gipuzkoa, España

^b Departament de Farmacología, Terapèutica i Toxicologia, Unitat de Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^c Departamento Médico, Gilead Sciences, S.L, Madrid, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2012

Aceptado el 28 de junio de 2012

On-line el 13 de septiembre de 2012

Introducción

Los pacientes portadores del virus de la hepatitis B (VHB) y los sujetos con antecedentes de infección pasada por este virus presentan un riesgo elevado de reactivación vírica cuando reciben tratamiento con quimioterapia o con inmunodepresores. La utilización cada vez más frecuente de estos fármacos inmunodepresores por diversas especialidades médicas implica la existencia de un número elevado de pacientes en riesgo de reactivación del VHB. Así, un estudio recientemente publicado ha estimado que la población en riesgo de reactivación del VHB en España se sitúa en 89.053 personas nuevas al año¹.

Tanto la propia gravedad de la reactivación del VHB que puede menoscabar la supervivencia global, como su impacto negativo sobre la efectividad del tratamiento con quimioterapia o con inmunodepresores en términos de retraso o suspensión del mismo, justifican la realización de un cribado para la detección del VHB en todos pacientes que vayan a recibir estas terapias de riesgo de reactivación vírica¹. En este sentido, las actuales guías de la *European Association for the Study of the Liver* recomiendan la realización de un cribado del VHB en todos los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos². Los resultados de este cribado permiten orientar la estrategia profiláctica a realizar, que

incluye desde la administración de antivíricos en los individuos portadores (HBsAg positivos) a la vacunación activa de los pacientes con resultados negativos para el VHB². Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, el cribado del VHB y la profilaxis en los pacientes en riesgo de reactivación vírica no es una práctica universalmente establecida³. Así, los resultados de una encuesta realizada en el año 2007 evidenciaron que el 22% de los especialistas españoles consultados no recomendaba tratamiento profiláctico en los pacientes portadores que iban a recibir quimioterapia y/o inmunodepresores⁴.

El objetivo del presente trabajo es describir el conocimiento de las recomendaciones y guías de tratamiento del riesgo de reactivación del VHB, así como el grado de la utilización de pruebas de cribado y la realización de profilaxis en distintas especialidades médicas que utilizan quimioterapia y/o inmunodepresores en su práctica clínica habitual.

Material y método

Un panel de expertos formado por 20 hepatólogos españoles consensuó un cuestionario para evaluar las prácticas de cribado y de profilaxis de la reactivación del VHB en pacientes a tratar con quimioterapia y/o inmunodepresores (fig. 1). El cuestionario consensuado constó de 20 preguntas: 7 sobre datos personales del médico especialista consultado, 5 sobre su experiencia y conocimiento del tema, y 8 sobre las prácticas de cribado del VHB y el tratamiento de los pacientes portadores en su práctica clínica habitual. Cada centro participante recibió 35 cuestionarios que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garbengo@gmail.com (M. García-Bengoechea).

◊ Los componentes del grupo están relacionados en el Anexo 1.

1. Su edad (en años): Género: Masculino Femenino
 Especialista en:
 Años de experiencia:
 Su ámbito laboral es:
 Hospitalario Dentro de este: Universitario Comarcal
 Extrahospitalario
 La comunidad autónoma donde trabaja es
 2. ¿Conoce las recomendaciones de las conferencias de consenso y guías clínicas sobre el manejo del riesgo de reactivación del VHB en pacientes que van a recibir terapia inmunosupresora?
 No
 Sí Indique por favor su grado de conocimiento de las mismas:
 0% 25% 50% 75% 100%
 ¿Tiene experiencia directa en casos de reactivación de hepatitis B?
 No
 Sí N° de casos que conoce: 1 2 4 5 >5
 ¿Se ha realizado en su centro de trabajo algún tipo de sesión clínica o similar destinada a la divulgación sobre la profilaxis de la reactivación de la hepatitis B?
 No Sí
 3. Antes de iniciar tratamiento con quimioterapia o con un tratamiento inmunosupresor, ¿Con qué frecuencia indaga sobre factores de riesgo de hepatitis B?
 Nunca A veces Siempre
 ¿Con qué frecuencia solicita el HBsAg?
 Nunca A veces Siempre Mi laboratorio realiza una batería predefinida
 ¿Con qué frecuencia solicita el anti-HBs?
 Nunca A veces Siempre Mi laboratorio realiza una batería predefinida
 ¿Con qué frecuencia solicita la carga viral del VHB (ADN VHB)?
 Nunca A veces Siempre Mi laboratorio realiza una batería predefinida
 Si alguno de los tests anteriores es positivo su actitud es:
 Tratarlo o seguirlo usted mismo Remitirlo al digestólogo/hepatólogo
 En caso de iniciar ese tratamiento, usted suele emplear:
 Adefovir Entecavir Lamivudina Telbivudina Tenofovir
 ¿Modifica su percepción de riesgo de reactivación del VHB el hecho de que la terapia inmunosupresora incluya anticuerpos monoclonales como rituximab?
 No Sí

Figura 1. Cuestionario con 20 ítems empleado para evaluar las prácticas de cribado y de profilaxis de la reactivación del virus de la hepatitis B.

debían completarse por médicos especialistas de las siguientes especialidades: 10 especialistas en Hematología, 10 en Oncología, 5 en Reumatología, 5 en Gastroenterología (no hepatólogos) y 5 en Dermatología u otras especialidades médicas que utilizan quimioterapia o inmunodepresores en su práctica clínica habitual. Los datos de la encuesta fueron introducidos en una base de datos para su posterior análisis. Los parámetros descriptivos se analizaron calculando la media o la mediana y el intervalo para las variables continuas y frecuencias para las variables categóricas. Los porcentajes se calcularon sobre el total de casos disponibles para cada una de las variables analizadas. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SAS® 9.2.

Resultados

Del total de 665 cuestionarios enviados, finalmente completaron y devolvieron el cuestionario 523 médicos especialistas

(tasa de respuesta del 79%) pertenecientes a 19 centros hospitalarios. En total estuvieron representadas 14 comunidades autónomas, entre las que destacaron por participación Madrid (13,8%), Andalucía (12,4%) y Cataluña (10,3%). Las características principales de los médicos especialistas participantes se describen en la tabla 1.

El 25,7% (n = 134) de los médicos especialistas encuestados declararon no conocer las recomendaciones de las conferencias de consenso y/o de las guías clínicas sobre el manejo del riesgo de reactivación del VHB en los pacientes que van a recibir tratamiento con terapias de riesgo de reactivación. Aunque el 74,3% (n = 389) tenían algún conocimiento de las recomendaciones o las guías, únicamente un 7,6% (n = 40) declaró conocerlas totalmente. El 58,1% (n = 304) de los especialistas consultados indicaron que en su centro de trabajo se había realizado una sesión clínica destinada a la divulgación sobre la necesidad de profilaxis de la reactivación del VHB en este tipo de pacientes. Al analizar el conocimiento de las

Tabla 1

Características principales de los médicos participantes

	N=523
Edad en años, mediana (intervalo)	41 (25-68)
Mujeres, n (%)	284 (54,3)
Especialidad, n (%)	
Hematología	131 (25,0)
Oncología	125 (23,9)
Reumatología	68 (13,0)
Gastroenterología/Digestivo	102 (19,5)
Dermatología	63 (12,0)
Otras especialidades	34 (6,5)
Años de experiencia profesional, mediana (intervalo)	14 (0-45)

recomendaciones de acuerdo con la especialidad médica, se observa un mayor conocimiento en la de Gastroenterología/Digestivo (88,1%) y, por el contrario, un menor conocimiento entre los oncólogos (55,7%) ($p < 0,0001$) (tabla 2).

Un total de 212 especialistas de los 523 encuestados (40,5%) manifestaron tener experiencia directa en casos de reactivación del VHB (tabla 2). Como se observa en la tabla 2, los hematólogos fueron los especialistas que declararon una mayor experiencia en reactivaciones del VHB (64,9%) ($p < 0,0001$).

Respecto a las prácticas de cribado del VHB antes del inicio de tratamiento con quimioterapia y/o inmunodepresores, el 37,0% de los encuestados (n = 193) afirmaba que nunca o solo a veces indagaba sobre la presencia de factores de riesgo de VHB, mientras que el 34,5% (n = 180) y el 34,6% (n = 178) declaraban que nunca o solo a veces solicitaban la determinación del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) o anticuerpo frente al antígeno del core del VHB (anti-HBc), respectivamente. Las prácticas de cribado en cada una de las especialidades estudiadas se detallan en la tabla 2. Todos los hematólogos y gastroenterólogos declararon solicitar a veces o siempre un cribado de HBsAg o de anti-HBc. Por el contrario, es destacable el bajo porcentaje de realización de las distintas pruebas de cribado de VHB de forma rutinaria entre los oncólogos ($p < 0,01$) (tabla 2).

En el caso de resultados positivos en el test de cribado, la mayoría de los especialistas (n = 428, 81,8%) admitieron que preferían remitir los pacientes al hepatólogo para que fuera este quien se encargara del tratamiento. Tan solo el 14,0% (n = 73) de los especialistas encuestados reconocía que tras obtenerse un resultado positivo en el cribado del VHB se involucraba en el tratamiento antivírico, siendo lamivudina el fármaco preferentemente escogido (en el 54% de los casos), seguido de

los antivíricos de última generación como tenofovir (25%) y entecavir (16%).

Discusión

El riesgo de reactivación del VHB en pacientes sometidos a tratamientos de riesgo ha cobrado importancia en los últimos años debido a la amplia utilización de este tipo de tratamientos en distintas especialidades médicas. Dicho riesgo es mayor o menor en función del estado de la infección por el VHB (portador activo, inactivo, infección pasada) y de los fármacos empleados (quimioterapia, quimioterapia asociada a glucocorticoides, inmunodepresores, etc.). Esta encuesta constituye el primer estudio en España en el que se ha evaluado el conocimiento del riesgo de reactivación del VHB, así como las prácticas de cribado y prevención en pacientes sometidos a tratamientos de riesgo en distintas especialidades médicas.

El 26% de los especialistas declaraban no conocer las recomendaciones ni las guías de tratamiento del riesgo de reactivación del VHB en pacientes tratados con terapias de riesgo. Se trata de una cifra elevada, teniendo en cuenta las graves consecuencias que puede comportar la reactivación de la infección por el VHB. Recientemente se ha estimado que si no se realizan las medidas oportunas de cribado y prevención, en la población española se estarían produciendo anualmente, solo en los portadores del HBsAg, unos 187 casos nuevos de reactivación; de estos, en 80 se manifestaría clínicamente como una hepatitis aguda y entre 5 y 25 tendrían un curso grave¹.

Por otro lado, llama la atención que aunque más del 50% de los encuestados declaraba que en su centro se había realizado una sesión formativa sobre el tema, solo un 7,6% refería conocer completamente las recomendaciones y/o las guías.

La realización rutinaria de pruebas serológicas de cribado (determinación del HBsAg y del anti-HBc) dista mucho de ser una práctica universal entre los especialistas consultados. De acuerdo con los resultados de la encuesta, las diferencias en el grado de conocimiento de las recomendaciones y/o de las guías determinan el grado de apreciación del riesgo de reactivación del virus y, por tanto, condiciona las prácticas de cribado y prevención que realizan los diferentes médicos especialistas. Así, por ejemplo, a pesar de que la mayor parte de la evidencia disponible sobre el riesgo de reactivación del VHB en pacientes tratados con quimioterapia o inmunodepresores procede del ámbito de la Oncología^{5,6}, es destacable el elevado número de oncólogos que admitieron desconocer las recomendaciones (44,8%), a pesar de que estos especialistas reconocían una experiencia en reactivación

Tabla 2

Conocimiento de recomendaciones, experiencia previa y prácticas de cribado del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con terapias de riesgo de reactivación en las diferentes especialidades médicas

	Hematología, N=131	Oncología, N=125	Digestivo, N=102	Reumatología, N=68	Dermatología, N=63	Global, N=523
Conocimiento recomendaciones prevención reactivación del VHB, n (%) [*]	104 (79,4)	69 (55,7)	89 (88,1)	55 (84,6)	45 (71,4)	389 (74,3)
Experiencia previa en casos de reactivación, n (%) [*]	85 (64,9)	50 (40,0)	35 (34,7)	20 (29,4)	7 (11,3)	212 (40,5)
Prácticas de cribado ^a						
Indaga sobre presencia de factores de riesgo de VHB, n (%) [*]	94 (71,8)	26 (20,8)	83 (82,2)	54 (79,4)	46 (73,0)	328 (63,0)
Solicita HBsAg, n (%) [*]	107 (81,7)	18 (14,5)	90 (89,1)	52 (76,5)	47 (74,6)	341 (65,5)
Solicita anti-HBs, n (%) [*]	102 (77,9)	19 (15,2)	88 (87,1)	49 (72,1)	50 (79,4)	322 (61,7)
Solicita anti-HBc, n (%) [*]	107 (83,6)	21 (16,9)	87 (85,3)	50 (74,6)	48 (76,2)	336 (65,4)
Solicita carga vírica, n (%) ^{**}	23 (18,0)	5 (4,0)	17 (17,3)	8 (11,9)	11 (17,7)	72 (14,1)

Porcentajes calculados sobre el total de casos válidos para cada uno de los ítems del cuestionario.

anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno del core del virus de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

^a Número de especialistas que responden que siempre solicitan la prueba o bien que esta forma parte de una batería predefinida por el laboratorio.^{*} Diferencias significativas entre especialidades ($p < 0,0001$).^{**} Diferencias significativas entre especialidades ($p < 0,01$).

del VHB del 41%, tasa similar a la media de todos los especialistas que intervinieron en la encuesta.

Respecto al tratamiento de los pacientes portadores, y teniendo en cuenta que la encuesta se realizó en hospitales en los que existe un grupo dedicado a Hepatología, tan solo un 22% de los especialistas prescribía el tratamiento de forma independiente, mientras que la mayoría prefería remitir al paciente a un digestólogo/hepatólogo, cifra similar a la obtenida en una encuesta realizada entre reumatólogos americanos⁷.

En conclusión, a pesar de que se recomienda la realización de un cribado del VHB en todos los pacientes candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia y/o inmunodepresores, los resultados de la encuesta realizada indican que en la práctica este cribado está lejos de ser universal, y es necesario divulgar la importancia de este problema y las sencillas recomendaciones a seguir. Creemos que es responsabilidad de los hepatólogos tomar la iniciativa en la divulgación y formación al respecto de este tema.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflictos de intereses

Este proyecto contó con la ayuda incondicionada por parte del Departamento Médico de Gilead Sciences, S.L.

Cándido Hernández-López trabaja actualmente en el Departamento Médico de Gilead Sciences, S.L.

Anexo 1. El proyecto HEBRA lo compone el siguiente panel de expertos hepatólogos españoles:

María Buti, HU Vall d'Hebron, Barcelona; José Luis Calleja, HU Puerta de Hierro, Madrid; Javier Crespo, HU Marqués de Valdecilla, Santander; Rafael Esteban, HU Vall d'Hebron, Barcelona; Miguel Fernández Bermejo, HS Pedro de Alcántara, Cáceres; Manuel García-Bengoechea, H Donostia, San Sebastián; Javier García-Samaniego, H Carlos III, Madrid; Francisco Gea, HU La Paz, Madrid; Rafael Gómez, CH de Toledo, Toledo; Francisco Jorquerá, H Reina Sofía, León; Esther Molina, CHUS Santiago de Compostela; Juan Manuel Pascasio, HUV del Rocío, Sevilla; José Antonio Pons, HU Arrixaca, Murcia; Martín Prieto, HU La Fe, Valencia; Manuel Rodríguez, H Central de Asturias, Oviedo; Javier Salmerón, HU San Cecilio, Granada; Miguel Ángel Simón, HU Lozano Blesa, Zaragoza; Ricard Solá, H del Mar, Barcelona; Emilio Suárez, HU Ntra. Sra. de Valme, Sevilla; Pere Vaquer, H Son Espases, Palma de Mallorca; Jose Manuel Zozaya, H. de Navarra, Pamplona.

Bibliografía

1. Alvarez Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, Calleja Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:542–52.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167–85.
3. Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:240–6.
4. Les I, Garcia-Martinez R, Cordoba J, Quintana M, Esteban R, Buti M. Current trends in chronic hepatitis B management: results of a questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1177–83.
5. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000;62:299–307.
6. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100:182–8.
7. Stine JG, Bass M, Ibrahim D, Khokhar OS, Lewis JH. Dermatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection before initiating tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy. *South Med J*. 2011;104:781–8.

revisiones bibliográficas

bioética

- Hampton T. European Drug Agency works to improve transparency, but skepticism remains. *JAMA* 2012; 308(9):850-1.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está realizando iniciativas para aumentar la transparencia y accesibilidad de datos de ensayos clínicos no publicados. Como parte de este esfuerzo, en julio de 2012 la EMA anunció que haría públicas las agendas y actas de las reuniones de sus comités científicos. Además, la EMA también declaró que quería dar acceso a los datos completos de los ensayos clínicos. En relación a esta declaración, tiene previsto un taller en el que desea obtener opiniones sobre el acceso a estos datos por parte de instituciones académicas, laboratorios farmacéuticos, periodistas, editores de revistas médicas y pacientes, entre otros, sobre aspectos prácticos y consideraciones de política de acceso: nivel de datos a los que se puede tener acceso (datos agregados o de pacientes), formato, protección de la confidencialidad, ... No obstante, la comunidad científica es un tanto escéptica sobre esta iniciativa, sobre todo teniendo en cuenta las diferencias a la hora de tratar estas cuestiones por parte de la Agencia reguladora europea (EMA) y la Agencia estadounidense (FDA).

- Rodwin MA, Abramson JD. Clinical trial Data as a public good. *JAMA* 2012;308(9):871-2.

El conocimiento de los beneficios y riesgos para la prescripción de los medicamentos se basa principalmente en los informes publicados de los ensayos clínicos, aunque estos pueden estar distorsionados por la omisión de datos importantes o por la modificación de las variables de medida que fueron inicialmente establecidas. La exigencia del registro de un ensayo clínico antes de iniciar el reclutamiento de pacientes fue una medida adoptada por el Comité Internacional de Editores de revistas médicas en 2004 con objeto de aumentar la transparencia. No obstante, el registro no es garantía de que la información que allí se incluye no discrepe posteriormente con los resultados publicados en el informe; además, ninguna autoridad comprueba si es correcta la información registrada. Una posible solución de bajo coste, que actualmente no está considerada, sería la divulgación obligatoria de un informe del estudio clínico estandarizado para todos los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por la FDA. Se expone como ejemplo el caso de los ensayos clínicos que evaluaron la gabapentina en indicaciones no autorizadas en su ficha técnica, que condujeron a concluir erróneamente en una revisión de la Colaboración Cochrane que la gabapentina era efectiva para el tratamiento del dolor crónico y agudo.

metodología

- Thomas L, Peterson ED. The value of statistical analysis plans in observational research. Defining high-quality research from the start. *JAMA* 2012;308(8):773-4.

El aumento de la disponibilidad de bases de datos electrónicas relacionadas con la salud con inversión pública ha estimulado una expansión de la investigación clínica observacional. Los resultados de estudios observacionales pueden ser útiles y complementar los datos obtenidos en ensayos clínicos, especialmente en poblaciones no bien representadas en ellos. No obstante, son necesarias acciones que aumenten la calidad de la investigación desde el inicio con el objetivo de que los hallazgos que se obtienen

gan puedan ser replicados, semejantes a las establecidas con los ensayos clínicos. Además del registro de los estudios antes de su realización y las recomendaciones para la publicación de sus resultados (STROBE), se plantea una mejora de la investigación observacional mediante el uso de un plan de análisis estadístico formal definido de forma prospectiva. Este plan de análisis debería estar finalizado antes de realizarlo y sometido a los cambios que se consideren en respuesta a los hallazgos encontrados, cambios que deben ser registrados en el plan.

- Trinh QD, Sun M. Statistical analysis plans in observational research. *JAMA* 2013;309(1):32.

En respuesta a la publicación anterior, los autores defienden una postura más rigurosa. El plan de análisis estadístico debería presentarse antes de la obtención de los datos y no, como anteriormente se ha expuesto, antes del análisis. Las revistas médicas deberían implementar la publicación obligatoria de la propuesta original de datos y solicitar que los datos finales utilizados para el análisis estén disponibles en la presentación de manuscritos. Esta propuesta permitiría a otros investigadores hacer réplicas, como ya se sugirió.

- Thomas L, Peterson ED. Statistical analysis plans in observational research—Reply. *JAMA* 2013;309(1):32.

Estos autores, por el contrario, defienden la importancia de la flexibilidad en la investigación observacional. No obstante, defienden la utilización de un plan de análisis estadístico para los estudios observacionales.

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

noticias

11º Congreso de la EACPT en Ginebra (28-31 de agosto de 2013)

La Asociación Europea de Farmacología Clínica y Terapéutica (EACPT) organiza su onceavo congreso con los siguientes objetivos:

- Promover la salud y el manejo basado en la evidencia de las enfermedades crónicas en una población que envejece.
- Mostrar los últimos avances en medicina translacional y en terapéutica.
- Explorar los recientes acontecimientos en las vías de descubrimiento de fármacos.
- Promover el uso seguro de los medicamentos.
- Promover la utilización de los servicios de farmacología clínica en la atención de salud.
- Mejorar y armonizar la enseñanza del uso racional de los medicamentos.
- Contribuir con la experiencia en farmacología clínica a las decisiones sobre la regulación de medicamentos en Europa.
- Promover altos estándares profesionales en la prescripción de medicamentos.
- Promover las normas éticas en la investigación clínica de medicamentos.

El plazo para enviar comunicaciones al congreso está abierto hasta el 8 de abril de 2013.

En programa del congreso se puede consultar en siguiente dirección:

<http://www.eacpt2013.org>

próximo número

nº 83
abril-mayo de 2013
