



2

Aspectos particulares de la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas

Teresa Pàmpol y Francesc Palau

CONTENIDO

Resumen	25
1. Una introducción a las enfermedades raras	26
2. La investigación en enfermedades raras y su situación en España	26
3. Aspectos a remarcar en la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas	27
3.1. La historia natural de la enfermedad, los registros de pacientes y los ensayos clínicos.....	28
3.2. La optimización de los costes	30
3.3. La investigación genética/genómica	31
3.4. Las colecciones de muestras y los biobancos.....	32
4. El papel de los Comités de Ética de la Investigación. La revisión ética de los proyectos de investigación en enfermedades raras	33
5. Conclusión.....	35

RESUMEN

La investigación biomédica en enfermedades raras se rige por los mismos principios científicos y éticos que la investigación biomédica en general; sin embargo, las características propias de las enfermedades raras les confieren ciertas particularidades que suscitan cuestiones metodológicas y éticas, y que pueden dificultar el proceso de revisión y aprobación de los proyectos por parte de los Comités de Ética de la Investigación. Con el espíritu de ayudar a comprender estas particularidades a todos los implicados, se hace una breve introducción al concepto y características de las enfermedades raras y se aborda el espectacular crecimiento de la investigación en este área y su situación en España. Una vez definido el contexto, se incide en los aspectos a remarcar en la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas y metodológicas, básicamente el abordaje de la historia natural de la enfermedad, los registros de pacientes y los ensayos clínicos, la optimización de los costes, la investigación genética/genómica y el valor de las muestras y la información asociada, la frecuente vulnerabilidad de los

participantes, la necesidad de cooperación entre centros y entre países y la investigación en red.

Finalmente, se contempla el papel de los Comités de Ética de la Investigación y la revisión ética de los proyectos de investigación en enfermedades raras, identificando problemas específicos para alcanzar los estándares habituales para la aprobación ética como pueden ser las dificultades en delimitar lo que es práctica clínica de lo que es investigación, el consentimiento informado con visión de futuro y el equilibrio entre anonimato y eficacia de la investigación. La formación de los investigadores en bioética y la de los Comités de Ética de la Investigación en las peculiaridades de la investigación en enfermedades raras, junto con el diálogo con las familias afectadas acerca de su posición sobre valores éticos clave, contribuiría sin duda a agilizar la revisión de los proyectos. Los retrasos comprometen su viabilidad y frenan la investigación lo cual es, en sí mismo, no ético. El sentido de la proporcionalidad es esencial y hacer la investigación más difícil de lo necesario puede desmoralizar a los agentes participantes en la misma.

1. UNA INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES RARAS

En Europa, una enfermedad se considera rara (ER), minoritaria o poco frecuente cuando afecta a menos de una persona por cada 2.000 habitantes (prevalencia < 5/10.000).

Otros criterios importantes son su gravedad, incluyendo la elevada mortalidad, su cronicidad con consecuencias debilitantes o discapacitantes. Todos estos criterios hacen que sean necesarios esfuerzos combinados para combatirlos.

Se han identificado alrededor de 7.000 ER, siendo de origen genético el 80%, pero también las hay infecciosas, parasitarias, autoinmunes e intoxicaciones raras. Cada semana aparecen en la literatura médica unas 5 ER nuevas.

Del 6 al 8% de la población mundial está implicada directamente (ellos mismos como afectados) o indirectamente (como familiares) por estas enfermedades, entre los cuales hay 27 millones de europeos. En España o Francia, con 45,2 y 64,5 millones de habitantes respectivamente, unas 50 ER afectan cada una a algunos miles de personas, unas 500 ER únicamente afectan a algunos centenares, los miles de las restantes solo afectan a algunas decenas, por ejemplo: hay unos 10.500-15.000 enfermos de anemia falciforme, 4.000-6.000 de fibrosis quística, 3.500-5.000 con distrofia muscular de Duchenne, 300-500 con leucodistrofias, pero casos de progeria hay menos de 100 en todo el mundo¹.

El 60% de las ER son graves e invalidantes y tienen un debut precoz, dos tercios debutan antes de los 2 años. Producen dolores crónicos en 1 enfermo de cada 5. En un 50%

de los pacientes, hay discapacidad por déficit motor, sensorial o intelectual con reducción de la autonomía en 1 de cada 3 casos. Las ER afectan al pronóstico vital: un 35% de los afectados mueren antes del primer año de vida, 10% entre los 1 y 5 años, 12% entre los 5 y 15 años, un 50% de las ER no debutan hasta la edad adulta. En muchos casos, pues, afectan a la biografía completa del individuo.

Para los pacientes son muy importantes la rapidez y calidad del diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación, la equidad de acceso al sistema de salud, el soporte social y el acceso a la información. Debido a las carencias en el conocimiento científico y médico, muchos pacientes quedan sin diagnóstico ya que no se es capaz de reconocer las enfermedades.

2. LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS

La investigación en ER ha experimentado un crecimiento notable en la última década. Los conocimientos obtenidos sobre sus bases moleculares y fisiopatológicas y el desarrollo de aproximaciones terapéuticas totalmente innovadoras, no solo han contribuido a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los afectados, sino que tienen un gran potencial para su aplicación a las enfermedades comunes. El movimiento asociativo de los afectados ha sido fundamental para dar visibilidad a las ER y que sean consideradas en Europa una prioridad en salud pública. A lo largo de los últimos 15 años se han ido poniendo en marcha actuaciones en este sentido. En Orphanet, el portal pan-europeo de referencia mundial para las ER, se recogen datos de 2.959 laboratorios de investigación y 5.287 proyectos de inves-

tigación sobre 2.381 ER y 3.912 ensayos clínicos sobre 757 ER².

En España, en los años 2002-2006 se organizaron las redes temáticas de investigación cooperativa financiadas por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Ministerio de Sanidad), once de ellas tenían por objetivo las ER.

En 2003 se creó el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII (Orden Ministerial SCO/3158/2003 de 7 de noviembre) y en 2006 se puso en marcha el E-RARE del *Consortium European Research Area Network* (ERA-NET) que promueve la cooperación entre organizaciones europeas que financian investigación para generar conocimiento en las ER. También en 2006 se creó el Centro de Investigación Biomédica en Red de ER (CIBERER), un consorcio dependiente del ISCIII, Ministerio de Economía y Competitividad, con más de 80 grupos de investigación y más de 700 investigadores. Su principal objetivo es coordinar y favorecer las investigaciones básica, clínica y epidemiológica, así como potenciar que la investigación que se realiza en los laboratorios llegue al paciente y dar respuestas científicas a las preguntas nacidas de la interacción entre médicos y enfermos.

España participa, asimismo, en el *European Project for Rare Diseases National Plan Development* (EUROPLAN), que promueve y acompaña el desarrollo y la adopción de Planes Nacionales Estratégicos para ER, incluyendo la investigación, en los países miembros de la Unión Europea, sobre la base de una política común y un marco legal y también en el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (*International Rare Diseases Research Consortium*), un consorcio que agrupa agencias

financiadoras e investigadores, cuyo objetivo es alcanzar para 2020 el desarrollo y autorización de 200 terapias para ER y pruebas diagnósticas para la mayoría de ellas.

En la investigación sobre calidad de vida de los afectados, cabe destacar el Proyecto Europeo BURQOL-RD (2010-2013), coordinado por la Fundación Canaria de Investigación y Salud, cuyo objetivo era establecer el impacto de las nuevas políticas sanitarias en el campo de las ER, mediante la cuantificación de las cargas económicas y calidad de vida relacionadas con la salud para los pacientes y sus cuidadores desde una perspectiva macrosocial y el Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras de Burgos, creado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Otra iniciativa orientada en este sentido es la reciente creación por FEDER del Observatorio de Enfermedades Raras.

3. ASPECTOS A REMARCAR EN LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS Y SUS IMPLICACIONES ÉTICAS

Desde la perspectiva de la investigación biomédica, las ER comparten elementos y problemas con otros ámbitos de la biomedicina, como los que afectan a los recursos humanos y la financiación de proyectos disponibles por los grupos de investigación, o al reconocimiento de su importancia por la sociedad, la administración y el sector productivo sanitario³. Sin embargo, por sus características de ser individualmente poco frecuentes y, al mismo tiempo, conformar un grupo muy amplio de trastornos que, aun siendo diferentes, comparten aspectos de salud pública, atención sanitaria, atención social y necesidad del

fomento de la investigación y formación, las ER constituyen un paradigma de actuación necesaria de la medicina del siglo XXI⁴. También los principios de la bioética son aplicables por igual a la investigación en ER que en cualquier otro campo de la investigación científica. Pero las características específicas de las ER descritas en la introducción implican peculiaridades que deben mover a una reflexión ética por los investigadores y también por los Comités de Ética de la Investigación (CEI) que emprenderán el proceso de revisión de los proyectos de investigación. Es importante que los clínicos, las entidades financiadoras de proyectos de investigación y ensayos clínicos, los directores de revistas científicas, pacientes y familias, sean conscientes de los valores éticos clave a los que se debe dar el peso debido en los proyectos de investigación y participen en el diálogo responsable que debe promover el reconocimiento y confianza de la sociedad en la honestidad de la investigación y sus beneficios solidarios.

Aspectos a remarcar en la investigación en ER son: la necesidad de aproximaciones metodológicas específicas y la optimización de los costes; el valor de las muestras biológicas y de la información asociada; la frecuente vulnerabilidad de los participantes en las investigaciones; la investigación interdisciplinaria; la necesidad de cooperación entre centros y entre países y la investigación en red.

3.1. La historia natural de la enfermedad, los registros de pacientes y los ensayos clínicos

Historia natural

La historia natural (HN) de la enfermedad es la descripción del patrón de progre-

sión de la enfermedad a lo largo del tiempo y los procesos vitales que acontecen en el individuo enfermo.

Igual que en cualquier enfermedad el conocimiento de la HN es importante para entender el impacto social y económico en el individuo, el sistema de salud y la sociedad en general; para poder evaluar los beneficios derivados de una intervención, en comparación con la HN de los no tratados; para diseñar intervenciones de cara a los diferentes tipos de prevención, y para el diseño y evaluación de ensayos clínicos⁵.

Las dificultades en el conocimiento de la HN de las ER derivan de su baja prevalencia, la disponibilidad de pocos pacientes por centro, la recolección de datos no estandarizados, la heterogeneidad genética y otros factores que introducen variaciones en el curso clínico, como genes modificadores, factores epigenéticos, celulares y medioambientales. Asimismo, pueden existir formas de debut infantil y de debut adulto. La HN a menudo se ha de establecer empleando diversos estudios de poblaciones, revisiones de la literatura y revisiones retrospectivas, y requiere el fomento y desarrollo de proyectos de investigación que la aborden con carácter prospectivo.

Los registros de pacientes

El conocimiento de la HN se puede mejorar estableciendo registros de pacientes que son además un recurso muy valioso para reclutar pacientes para la investigación en general y para los ensayos clínicos. En el Informe de Actividades de Orphanet de 2014² se recogen 651 registros de pacientes con ER. También hay registros de tipo poblacional para obtener información epidemiológica que permita el desarrollo de políticas sociales sanitarias y de

investigación. En España, el IIER del ISCIII inició conjuntamente con las Comunidades Autónomas el registro de ER con el soporte del proyecto Consorcio Internacional de Investigación en enfermedades raras. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el Proyecto de Real Decreto de creación y regulación del Registro Estatal de ER y su integración en el Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud⁶, que le da soporte legal y normativo. En él se contempla el tratamiento y cesión de datos sin necesidad de contar con el consentimiento del interesado, siempre que se cumplan los requisitos recogidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos y su reglamento, en tanto que es un registro de carácter administrativo y establece que su gestión podrá encomendarse al ISCIII a través del IIER.

La información clínica almacenada en los registros es una herramienta fundamental para la investigación biomédica. Hasta hace pocos años la creación y uso de registros apenas tenía limitaciones, pero las leyes actuales conceden una importancia creciente a la protección de los datos de carácter personal. Adicionalmente, tanto la creación como el uso de registros preexistentes o de la historia clínica con finalidades de investigación también tienen requisitos éticos que se han de satisfacer, por lo cual los proyectos de investigación que creen registros de pacientes o que empleen registros preexistentes se han de someter a la revisión y aprobación por el CEI. La evaluación del CEI será especialmente importante cuando la investigación requiera el manejo de datos de carácter personal⁷. Los elementos a considerar para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica se encuentran resumidos en la Tabla 1.

¿Qué hay de diferente en un ensayo clínico sobre ER?

Hay diferencias y estas incluyen las dificultades para reclutar a los pacientes, que quizás tendrán que residir en países diferentes –con regulaciones legales diferentes según los países– y el hecho de que a menudo los participantes son sujetos vulnerables (menores de edad o personas con discapacidad intelectual) y, por lo tanto, la decisión de participar la tendrán que tomar los padres o representantes legales. En las ER que tienen un curso progresivo fatal los ensayos aleatorizados con placebo son muy difíciles de aceptar, y a veces los padres incluso están dispuestos a aceptar riesgos superiores al mínimo (véase capítulo 9). En ocasiones en que se comparan opciones terapéuticas, en un EC doble ciego, por definición, existe la incertidumbre de qué medicamento es mejor. Los padres, si decidieran participar, deben asumir la incertidumbre y que será la aleatorización la responsable del tratamiento que recibirá su hijo. Por ello, a veces pueden decidir no participar; la investigación oncológica pediátrica es un ejemplo de ello⁸. La información que se da es crítica y se ha de adecuar a las necesidades del paciente/ padres. La cooperación entre participante e investigador se ha de construir sobre las bases del respeto, lealtad y fidelidad.

Otro aspecto relevante es la necesidad de trabajar con un tamaño muestral pequeño⁹, debido a las dificultades de reclutamiento por la baja prevalencia de la enfermedad y también porque el ensayo implique riesgo significativo o la participación de individuos vulnerables. En estos casos el CEI valorará la justificación de que el número de sujetos reclutados sea el mínimo requerido para

TABLA 1. Elementos a tener en cuenta para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica en base a consideraciones éticas⁽⁷⁾.

Justificación
<ul style="list-style-type: none"> • Pertinencia científica y utilidad social • Datos a recabar en función de los fines de la investigación
Organización
<ul style="list-style-type: none"> • Institución pública o privada que lo acoja y custodie • Documento o protocolo de creación del registro • Responsable del tratamiento de datos, del control de calidad y de las medidas de seguridad
Confidencialidad
<ul style="list-style-type: none"> • La información de salud que contenga datos de carácter personal solo será manejada por personal sujeto al deber de secreto • Se habilitarán medidas para evitar la quiebra de confidencialidad
Validez científica y utilidad social de los proyectos que utilicen el registro
<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo de investigación bien fundamentado, metodológicamente correcto • Especificar los datos que se van a recoger • Equipo competente, definición de sus responsabilidades
Consentimiento informado
<ul style="list-style-type: none"> • De todos los participantes para su inclusión, y para el uso y cesión de sus datos • Datos de menores o incapaces: requiere consentimiento de los padres o responsables legales y justificación de la necesidad • Solo en circunstancias excepcionales podrá prescindirse del consentimiento si lo autoriza el Comité de Ética de la Investigación • Los participantes tienen derecho a retirar su consentimiento • En el contacto con los participantes antes y durante la investigación, el investigador debe minimizar el riesgo de daños y tener un plan para afrontarlos • Las colecciones de datos anónimos y los registros anonimizados no requieren consentimiento para su uso y cesión.
Casos especiales
<ul style="list-style-type: none"> • Registros históricos • Registros que contienen datos de personas fallecidas • Registros epidemiológicos • Registros de carácter administrativo • Historia clínica como un registro que contiene datos de carácter personal

obtener resultados científicamente útiles y los investigadores deberán aportar el cálculo del tamaño muestral.

3.2. La optimización de los costes

A menudo los estudios están limitados también por los costes. Por lo tanto, la

elección del ensayo que tiene por objetivo principal probar la eficacia o seguridad del tratamiento ha de maximizar también la probabilidad de encontrar los mecanismos verdaderos causantes de la enfermedad, ya que esto tiene un impacto importante sobre la efectividad del ensayo. Hay diseños que lo pueden favorecer, a menudo ensayando con más profundidad con pocos individuos que con muchos superficialmente (véase capítulo 7)¹⁰.

3.3. La investigación genética

Se estima que un 80% de las ER tienen una base genética y, por lo tanto, muchos de los proyectos de investigación sobre ER incluyen pruebas genéticas y diseños que emplean las tecnologías de nueva generación de secuenciación masiva.

La información genética corresponde al tipo de información personal más sensible, puede tener características predictivas e identificativas y trascender la información sobre el entorno familiar y a veces el comunitario. Sin embargo, la corriente actual recogida en recomendaciones de distintos organismos y sociedades¹¹⁻¹⁶ es que se ha de abandonar el excepcionalismo genético: “La información genética forma parte del espectro completo de información sanitaria y no constituye, como tal, una categoría aparte. Todos los datos médicos, incluidos los genéticos, merecen en todo momento los mismos niveles de calidad y confidencialidad, tanto en el marco asistencial como de investigación”¹¹.

Es necesario distinguir entre los estudios genéticos que se usan en la práctica clínica (se llamarán “pruebas genéticas” en este texto a las que se usan en clínica para diagnóstico) y los estudios de aplicación en investigación.

Para diferenciar ambos tipos conviene recordar que una prueba diagnóstica tiene por objeto principal confirmar o descartar una enfermedad y ayudar al manejo de la enfermedad y se debe realizar en un contexto clínico y por profesionales y centros acreditados al respecto. Por el contrario, la investigación se realiza en contextos múltiples y por parte de distintos profesionales, su objetivo es validar hipótesis y crear conocimiento, aunque esto pueda eventualmente repercutir también sobre la salud del participante en la investigación.

Existen recomendaciones y declaraciones acerca del uso de las pruebas genéticas y de la información que con ellas se obtiene en el ámbito internacional¹⁷ y en la Ley de Investigación Biomédica (LIB) que regula igualmente tanto las pruebas diagnósticas como los estudios de investigación.

Cuando un proyecto de investigación contiene estudios genéticos, debe contemplar las necesidades de consejo genético, la protección de los individuos vulnerables, el destino final de las muestras (destrucción, incorporación a una colección o a un biobanco), establecer un plan de revelación de los hallazgos inesperados basado en consideraciones técnicas y éticas^{18,19} y reflejar en el consentimiento informado (CI) los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores.

Si en el proyecto participan diversos grupos de investigación nacionales o internacionales, deberá quedar claramente establecido cómo se comparten las muestras y los resultados y la custodia de los datos genéticos. Los investigadores tendrán en cuenta los códigos de conducta internacionales para compartir datos en la investigación genómica²⁰ y las buenas prácticas en investigación en general^{21,22}.

Merece especial consideración el hecho de que la investigación genética es frecuentemente familiar por ser fundamental para entender la etiología genética y ambiental de la enfermedad. La identificación y reclutamiento de los participantes plantea conflictos de valores debido a la tensión entre la protección de la privacidad de los participantes y la necesidad de conseguir una cohorte adecuada para promover una investigación de calidad²³. El método de reclutamiento y la forma de contactar debe formar parte del protocolo de investigación, los investigadores deben informar a los participantes potenciales de cómo se obtuvo información acerca de ellos y qué pasará con esta información si deciden no participar²³. El proceso debe ser sensible al hecho de que algunos individuos de las familias con riesgo genético podrían no tener conocimiento previo de su posible condición de persona con riesgo de tener o transmitir la enfermedad y debe evitarse que la persona contactada experimente o perciba una presión indebida para participar²³.

En la investigación en red sobre ER a menudo participan grupos que pertenecen a instituciones no sanitarias y emergen aspectos como la realización de pruebas genéticas fuera del ámbito sanitario, la política de la calidad, las garantías de protección de datos y el deber de secreto, que incluye la protección y archivo de los CI. Cuando la investigación se realiza en una institución sanitaria, el tratamiento de datos únicamente se realiza por parte del personal sanitario sometido al deber de confidencialidad y secreto profesional (Ley 14/2002 de Autonomía del Paciente y derechos y deberes en materia de información y documentación clínica). En los documentos de CI para la investigación genética debe quedar claramente

establecido que se trata de investigación y no de una prueba diagnóstica. Por tanto, los resultados que se obtengan no estarán sometidos a los mismos requerimientos de calidad y de validación que los obtenidos de las pruebas diagnósticas, si bien la información podría ser útil para el participante y para la familia. El CEI que revise el proyecto debe asegurarse de que el CI también recoge los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores, los términos de la participación y la comunicación de resultados, tanto a los participantes como, en su caso, a los familiares. No obstante, es frecuente que los investigadores de las instituciones científicas, una vez finalizado el proyecto, mantengan la realización de los estudios genéticos en activo y la colaboración con los clínicos de las instituciones sanitarias, y es entonces cuando se plantean situaciones más arriesgadas porque de hecho podrían estar actuando como laboratorios clínicos asistenciales, sin cumplir la normativa administrativa autonómica y obtención de permisos para realizar actividad sanitaria y, por lo tanto, los investigadores pueden incurrir en vulneraciones legales y, en caso de error diagnóstico, tampoco tendrían la protección que tienen los profesionales que trabajan en el ámbito sanitario. En el Reino Unido, una vez finalizado el proyecto, el CEI ha de considerar si estaría indicado someter la prueba al Comité Director de la Red de pruebas genéticas del Reino Unido (*UK genetic testing network steering committee*) para la aprobación de su uso en los servicios clínicos.

3.4. Las colecciones de muestras y los biobancos

Los biobancos representan, hoy en día, un universo de posibilidades para la investi-

gación biomédica y la tecnología avanza tan rápidamente que se hace difícil pronosticar todo el potencial que tendrán los biobancos en el futuro.

En el Informe de Actividades de Orphanet de 2014² se mencionan 137 biobancos sobre ER y un elevado número de proyectos de investigación incluyen la creación de un biobanco. En España, en las redes temáticas de investigación cooperativa y el CIBERER los biobancos distribuidos han sido y son un objetivo.

Afortunadamente, hoy en día los hospitales, al pedir el consentimiento para la realización de pruebas genéticas, suelen solicitar también un CI para el uso en investigación de las muestras remanentes de los procesos asistenciales, existiendo modelos publicados para ello²⁴.

Algunos aspectos de interés son la redacción del CI con visión de futuro para no limitar necesariamente el progreso científico, las consideraciones sobre el trabajo con muestras de fallecidos que puede ser necesario en los estudios familiares con ER, la petición de permiso en el CI para utilizar las muestras después de la muerte y, en el caso de los menores, tener en consideración que fueron los padres quienes firmaron el CI y para respetar su autonomía sería óptimo recontactar con ellos cuando alcancen la edad de consentir (los sistemas de información de los biobancos pueden tener alarmas que avisen al respecto)²⁵.

Cuando en un biobanco existen muy pocas muestras de pacientes con una ER concreta, incluso muestras de un único paciente, y las solicitan diversos investigadores, puede ser difícil decidir a qué grupo de investigación se cede la muestra. En caso de conflicto, el comité científico del biobanco

puede asesorar respecto a las prioridades de cesión¹⁵.

Dada su relevancia, el tema es extensamente tratado en el capítulo 3.

4. EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN. LA REVISIÓN ÉTICA DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS

En la investigación sobre ER, al igual que en cualquier otro campo de la ciencia, el protocolo de investigación ha de tener validez científica y utilidad social, ha de estar bien fundamentado, debe ser metodológicamente correcto y desarrollado por un equipo competente, identificándose claramente las responsabilidades del investigador principal y del resto del equipo. El CEI revisa en primer lugar estos aspectos y a continuación el cumplimiento de las normativas legales y de los estándares éticos exigibles. El respeto por los principios de integridad científica (honestidad, objetividad, independencia, imparcialidad, deber de cuidado para las personas y para los animales si el diseño los incluye), la observancia de los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores han de quedar claramente reflejados en el proyecto y muy especialmente en el documento de CI. La protección de la confidencialidad y de los datos, la transferencia de datos y de muestras entre distintos grupos de investigación si el proyecto es en red y el destino de las muestras y la información asociada serán otros aspectos a revisar en profundidad.

En apartados anteriores se han considerado peculiaridades relevantes de la investigación en ER que pueden dificultar el proceso de revisión ética y, por lo tanto, retrasar

la aprobación por el CEI, comprometiendo la viabilidad del proyecto y frenando la investigación, lo cual sería en sí mismo no ético. El sentido de la proporcionalidad es esencial y hacer la investigación más difícil de lo necesario desmoraliza.

La formación en bioética de los investigadores, la formación de los propios CEI en las peculiaridades de la investigación acerca de las ER y también la investigación sobre las actitudes de las familias con ER acerca de su posición sobre valores éticos clave contribuiría sin duda a mejorar y agilizar la revisión de los proyectos. En nuestro país quizás todavía hay poco diálogo en este sentido, por lo cual vale la pena considerar la experiencia del Grupo de Interés en Genética. Parque de Conocimiento en Genética de Oxford y el Centro Ethox (*Genetic Interest Group. The Oxford Genetic Knowledge Park and the Ethox Centre*) de Reino Unido^{26,27}.

Este grupo de trabajo pone de manifiesto las dificultades en delimitar lo que es práctica clínica de lo que es investigación, las dificultades para que muchos estudios, especialmente genéticos, alcancen los estándares habituales para la aprobación ética y tres problemas específicos: CI, anonimato y metodología, que los CEI deben tener especialmente en cuenta en la revisión ética.

A menudo es difícil una distinción inequívoca entre práctica clínica e investigación, por lo menos en la investigación genética, sin embargo es necesario hacer esa distinción ya que la relación médico/paciente es distinta de la relación investigador/participante y los deberes y derechos, y la regulación legal son también distintos. En un extremo se encuentra la búsqueda de mutaciones en genes identificados como

responsables de la enfermedad con métodos validados en cuanto a su calidad (validez analítica y clínica) en un paciente y su familia para llegar a un diagnóstico y en un entorno sanitario, solicitado por un clínico que ayudará a interpretar los resultados y al manejo del paciente en el contexto de la enfermedad que sería de hecho práctica clínica; en el otro extremo, cuando se pretende realizar una búsqueda de causas aún no probadas (identificación de nuevos genes o mecanismos mutacionales, interpretación de la patogenicidad de cambios observados) y los individuos objeto del estudio van más allá de la familia, incluyendo otros individuos afectados no relacionados familiarmente, se reclutarán activamente nuevos participantes y debe considerarse que se quiere emprender una investigación sujeta a revisión por un CEI.

Uno de los problemas será la validez del CI para participar en la investigación ya que los CEI suelen exigir que sea específico en sus objetivos y acotado en el tiempo ("cerrado"), es decir, que las muestras sean usadas con un propósito detallado y periodo de tiempo definidos previamente, lo cual puede ser difícil y, por otra parte, no deseable para favorecer al máximo la investigación. La validez del CI requiere que este sea voluntario, informado y otorgado de manera competente. Con el soporte adecuado el participante puede alcanzar una comprensión de la naturaleza de la investigación y de su participación en la misma suficiente para decidir de forma razonada si consiente en participar o si rehúsa hacerlo sin ser objeto de presión alguna. Esta prueba de verdadera validez del CI es la que deberá buscar el CEI. Hay que tener en cuenta que el proceso de la obtención del

CI puede ser operativamente complicado. Las familias con ER a menudo no viven en una misma área, pero comparten el deseo de que la enfermedad familiar se diagnostique y el consentimiento siempre que sea aceptable es bueno que sea abierto (véase el capítulo 9). Recontactar para pedir nuevos CI es una carga para el proyecto de investigación y para la familia. Las familias tienen experiencia de primera línea en la enfermedad y están muy motivadas, a menudo no quieren una información abrumadora, por lo que se ha de ser muy cuidadoso al ofrecerla y por supuesto no esconder nada importante, pero cuanto más concisa mejor.

En investigación son muy importantes la confidencialidad y la preservación del anonimato de los participantes, pero en muchos estudios el pequeño número de familias afectadas y de investigadores trabajando en una enfermedad concreta hace difícil mantener el anonimato. El CEI puede obviar la preservación del anonimato si esta es irreal, indeseable o contraria al deseo de los individuos participantes en la investigación. Hay que buscar el equilibrio entre anonimato y eficacia de la investigación, proteger a los familiares que no quisieron participar en la misma y ser muy cuidadosos cuando se publiquen los resultados en anonimizar de manera efectiva los hallazgos que puedan afectar a los participantes.

5. CONCLUSIÓN

Las ER implican a menudo severas discapacidades y muertes prematuras por lo cual hacer buena investigación y no impedir la innecesariamente es un imperativo moral. Los avances tecnológicos se suceden sin cesar y a gran velocidad por lo que no se puede

planificar o incluso conceptualizar cómo será la investigación futura ni los desafíos éticos que planteará. La voluntad de protección de los principios éticos aceptados en nuestra sociedad podrían llegar a generar normativas o interpretaciones muy estrictas. Así, por ejemplo, en nombre de la protección de datos, se podría llegar a frenar la construcción de bases de datos poblacionales que podrían promover rápidamente el conocimiento en ER y ayudar a mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, donar nuestros datos, ADN o muestras sobrantes de procesos asistenciales o de un proyecto de investigación ya finalizado para futuras investigaciones supone un riesgo o coste mínimos y, en cambio, los beneficios para otros pueden ser grandes, lo cual se considera como una obligación moral mínima²⁸. Debería darse por lo tanto a los participantes la posibilidad de ejercer su autonomía y poder otorgar CI de amplio alcance, garantizando que la información relacionada con la investigación será manejada de forma segura; el derecho a retirar siempre su consentimiento; y que los nuevos estudios requerirán la aprobación del CEI²⁹. Los investigadores deben esforzarse por adquirir conocimientos de ética y preparar su solicitud de revisión por consentimiento, pensando en el futuro y teniendo en cuenta la posición y valores de los pacientes y las familias afectadas y no verlo jamás como un paso para satisfacer un trámite burocrático. El CEI es el marco adecuado para la deliberación sobre conflictos éticos, pero cuanto más experimentado sea, más fluida y fructífera será la revisión; aceptar pertenecer a un CEI implica un compromiso de mantener formación continuada en bioética, comprender la naturaleza de la ética y

trabajar diligentemente. Los retrasos pueden comprometer la viabilidad de un proyecto y frenar la investigación, lo cual sería en sí mismo no ético.

BIBLIOGRAFÍA

- Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: a bibliographic survey 2014. Disponible en: www.orpha.net [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Orphanet 2014 Activity Report. Disponible en: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2014.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Palau F. Determinants for research on rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5 (Suppl 1): O16. Disponible en: <http://download.eurordis.org/documents/pdf/ecrd/2010/cahier4.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Palau F. Enfermedades raras, un paradigma de la medicina del siglo XXI. *Med Clíin (Barc).* 2010; 134: 161-8.
- Posada de la Paz M, de Andrés R, Ramirez A, Baanante I. Concept and methods for the study of natural history of rare disease. E-Rare ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. April 2008. Madrid.
- Proyecto de Real Decreto por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras (Versión 30/4/2015). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/normativa/docs/Rdenfermedadesraras.pdf> [Consultado el 30 de noviembre de 2015].
- De Abajo F, Feito L, Júdez J, Martín MC, Terracini B, Pampols T, et al. Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública.* 2008; 82: 21-42.
- Farnell SM. Ethical issues. Medical research: Why trouble the patient for informed consent? *Med Pediatr Oncol.* 2002; 39: 207-9.
- Shein-Chung Chow. Adaptive design methods in clinical trials—a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 11.
- Campbell DD, Porsch RM, Cherny SS, Merello E, De Marco P, Sham PC, et al. Cost effective assay choice for rare diseases study designs (Letter to the editor). *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 10.
- Comisión Europea. McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazeal C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K, Lobato de Faria P, et al. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas genéticas. Disponible en: http://www.bioeticaweb.com/wp-content/uploads/2014/07/recommendations_geneti_es.pdf [Consultado el 7 de enero de 2016].
- UNESCO. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos.
- Kääriäinen H, Rantanen E, Hietala M. Summary of the Guidelines for Genetic Counselling. Eurogenetest. Disponible en: www.eurogenetest.org [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Pampols T, Terracini B, de Abajo FJ, Feyto L, Martín-Arribas MC, Fernández JM, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública.* 2010; 84: 121-36.
- Abascal M, de Abajo Iglesias FJ, Campos J, Feito L, Herrera J, Júdez J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de las colecciones de muestras y bancos de materiales humanos con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública.* 2007; 81: 95-112.
- Pampols T, Milà M, Rueda J, Valverde D, Garin N, Vallcorba P, et al. Pruebas genéticas y excepcionalismo genético en la práctica clínica. XXV Congreso nacional de genética humana. Santiago de Compostela, junio 2009.
- Consejo de Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Genetic Testing for Health Purposes. Strasbourg, 27 Nov 2008.
- Christenhurz GM, Devriendt K, Dierickx K. Disclosing incidental findings in genetic research: a review of the empirical ethical research. *Eur J Med Genet.* 2013; 56: 529-40.

19. Zawati MH, Van Ness B, Knoppers BM. Incidental findings in genomic research: a review of international norms. *Gen Edit.* 2011; 9: 1-8.
20. Knoppers BM, Harris JR, Tassé AM, Budin-Ljosne IB, Kaye J, Deschênes M, et al. Towards a data shearing of conduct for International genomic research. *Genome Med.* 2011; 3: 46.
21. Bosch X. Safeguarding good scientific practice in Europe. *EMBO Rep.* 2010; 11: 252-7.
22. European Science Foundation. ALLEA. The European code of conduct for research integrity. 2011.
23. Beskow LM, Botkin JR, Daly M, Juengst ET, Soleymani L, Merz JF, et al. Ethical issues in identifying and recruiting participants for familial genetic research. *Researchreview.* *Am J HumGenet.* 2004; 130A: 424-31.
24. Pampols T, Rueda J, Milà M, Valverde D, Garín N, Vallcorba I, et al. (Comisión de Ética de la AEGH). El documento de consentimiento informado para la realización de pruebas genéticas en el ámbito asistencial y en proyectos de investigación. *Diagn Prenat.* 2013; 24: 46-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diapre.2012.05.001> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
25. Hens K, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Children biobanks and the scope of parental consent. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: 735-9.
26. Parker M, Ashcroft R, Wilkie AO, Kent A. Ethical review of research into rare genetic disorders. *BMJ.* 2004; 329: 288-9.
27. Genetic Interest Group. The Oxford Genetic Knowledge Park and the Ethox Centre. Research and rare genetic differences – Frequently asked questions. Disponible en: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/GIG-OGKP.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
28. Savulescu J. Bioethics: why philosophy is essential for progress. *J Med Ethics.* 2015; 41: 28-33.
29. Hansson MG, Dillner J, Bartram CR, Carlson JA, Helgesson G. Should donors be allowed to give broad consent for future biobanc research? *Lancet Oncol.* 2006; 7: 266-9.

