



EDITORIAL

## Investigación clínica en enfermedades raras: nuevos retos, oportunidades e implicaciones éticas



### Clinical research in rare diseases: new challenges, opportunities and ethical issues

Iciar Alfonso Farnós<sup>a,\*</sup> y Guillermo Alcalde Bezhold<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi, Vitoria-Gasteiz, España*

<sup>b</sup> *Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España*

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2020

Las enfermedades raras (ER) o poco frecuentes se definen por la Unión Europea como aquellas que presentan una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. La dificultad del diagnóstico y la ausencia de tratamientos eficaces hacen especialmente necesaria la investigación en este campo, pero la investigación en ER implica problemas diferentes a la realizada en enfermedades prevalentes, debido principalmente a las dificultades metodológicas derivadas del número reducido de casos, a su gran heterogeneidad y a los problemas asociados al reclutamiento.

La designación de los llamados medicamentos huérfanos ha supuesto sin duda un gran avance para la búsqueda de opciones terapéuticas, impulsando e incentivando el desarrollo de tratamientos para las ER. Sin embargo, a pesar de estas iniciativas, a día de hoy es insuficiente el número de ensayos clínicos promovidos por empresas biotecnológicas o farmacéuticas, entre otros motivos por la baja prevalencia que implica un difícil retorno de la inversión.

Es fundamental acortar los plazos para realizar ensayos clínicos; con este fin, se han planteado diseños alternativos al ensayo clínico controlado, aleatorizado y de grupos paralelos, como los ensayos factoriales, adaptativos, cruzados y las aproximaciones bayesianas. En los diseños adaptativos el ensayo puede modificarse según los resultados obtenidos en los análisis intermedios, aumentando la eficiencia de los ensayos clínicos tradicionales al facilitar la selección de la dosis, reducir el número de pacientes expuestos a dosis no eficaces o potencialmente tóxicas, calcular de forma precisa el tamaño de la muestra y reducir tanto el tiempo como el coste del desarrollo clínico.

Los retos en la investigación de ER, causadas en su mayoría por alteraciones genéticas, van dirigidos a las nuevas tecnologías «ómicas», al acceso a grandes bases de datos o a las terapias avanzadas, como la terapia génica. La creación de registros y biobancos, como plataformas de apoyo a la investigación, permiten disponer de datos epidemiológicos fiables, analizar el riesgo de morbilidad y mortalidad y conocer información sobre el coste económico y social. Por otro lado, la disponibilidad de muestras biológicas de alta calidad permite estudiar los mecanismos que causan estas enfermedades, desarrollar nuevas técnicas diagnós-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [iciar.alfonso@hotmail.com](mailto:iciar.alfonso@hotmail.com)  
(I. Alfonso Farnós).

ticas e identificar potenciales dianas terapéuticas. Se han impulsado así iniciativas internacionales como RD Connect, plataforma integrada que conecta bases de datos, registros, biobancos y bioinformática clínica para la investigación en ER<sup>1</sup>.

Otro factor relevante es la implantación de la historia clínica electrónica, que permite disponer de gran cantidad de datos de cada paciente, al tiempo que se han desarrollado herramientas informáticas capaces de procesar este enorme volumen de datos biomédicos, incluyendo los genómicos. Las técnicas de *big data* sanitario y la inteligencia artificial permiten la creación de algoritmos dirigidos a una detección, diagnóstico y tratamiento más exactos de las ER, incluso en fases tempranas de la enfermedad cuando aumenta la posibilidad de intervenir. Estos modelos predictivos, encuadrados en la denominada medicina personalizada y de precisión, deben validarse clínicamente antes de incorporarse a la asistencia, ámbito en el que permitirán el desarrollo de soluciones telemáticas que mejoren la calidad de vida de los afectados y de herramientas de apoyo a la asistencia en tiempo real que faciliten la labor asistencial. Respecto a su aplicación en investigación, la inteligencia artificial y el *big data* sanitario permitirán reclutar con mayor rapidez a los participantes y realizar estudios en condiciones de práctica clínica habitual, aportando información sobre efectividad y seguridad a largo plazo de las intervenciones estudiadas<sup>2</sup>.

De forma simultánea a estas ventajas potenciales, las tecnologías de análisis masivo de datos pueden suponer una fuerte amenaza para la intimidad, por lo que es imprescindible disponer de medidas apropiadas de control de la información, implantar procedimientos adecuados, transparentes y seguros que garanticen el máximo nivel de confidencialidad y disponer de un marco ético y jurídico que permita compaginar la protección de datos con la realización de una investigación clínica relevante<sup>3</sup>.

Toda investigación, incluyendo la realizada en ER, debe cumplir una serie de requisitos éticos: que añada valor social o científico; que tenga validez científica; que seleccione equitativamente a los participantes según los objetivos científicos del proyecto; que exista una relación beneficio/riesgo adecuada; que se evalúe el proyecto de forma independiente; que el potencial sujeto de investigación pueda decidir libremente su participación tras ser adecuadamente informado; y por último, el respeto y protección a los sujetos participantes. En este sentido, es esencial proteger la intimidad de los participantes y la confidencialidad de sus datos, teniendo en cuenta que, en enfermedades de muy baja prevalencia, datos teóricamente anonimizados, como diagnóstico y lugar de residencia, pueden ser suficientes para identificar inequívocamente a una persona.

Respecto al consentimiento informado, debe asegurarse su validez y la ausencia de presiones indebidas, asegurando una información fidedigna, evitando que los pacientes o sus representantes depositen expectativas excesivas en los posibles beneficios de la investigación, sin considerar los posibles perjuicios, que podrían ser tan elevados como aquellos o incluso superiores.

Aproximadamente la mitad de estas enfermedades debutan en el nacimiento o en la infancia, por lo que debe tenerse en cuenta las características específicas de los niños en rela-

ción con su grado de madurez y su vulnerabilidad. En estos casos, además del consentimiento de los responsables legales, se debe obtener el asentimiento del menor según su capacidad y respetando siempre su voluntad.

Otro reto planteado es garantizar la transferencia rápida y eficaz de resultados de la investigación básica a la práctica clínica. Aunque existen registros obligatorios de ensayos clínicos, no todos los resultados se publican a pesar de constituir una obligación legal y ética, especialmente en este campo donde las expectativas de los pacientes son tan elevadas. Si no se difunden los resultados existe el riesgo de repetir investigaciones similares aunque los resultados previos no hayan sido favorables, por lo que se podría perjudicar a los participantes, entreteniendo el progreso de la ciencia, consumiendo recursos esenciales y mermando la confianza de la sociedad en la investigación.

Constituye también un objetivo garantizar el acceso a los tratamientos experimentales mediante fórmulas como el uso compasivo. Además, es importante tener en cuenta que el desarrollo de medicamentos para ciertas ER puede verse truncado por falta de financiación; así, a pesar de los esfuerzos de las asociaciones de pacientes para obtener recursos, con frecuencia no se alcanzan los objetivos deseados. Por ello, se han puesto en marcha iniciativas por las que los propios pacientes o sus familiares financian el ensayo clínico en el que recibirán el medicamento experimental, frecuentemente mediante la obtención de fondos por micromecenazgo. Aunque estas fórmulas permitan acelerar la traslación de la investigación preclínica a la clínica, no puede obviarse el cumplimiento de los principios éticos, especialmente el de justicia, por el que la selección de los participantes debe fundamentarse en unos criterios de elegibilidad adecuados y no en su capacidad de pagar<sup>4</sup>.

Finalmente, debe destacarse el papel de los pacientes y sus asociaciones en la investigación en ER. Su implicación es básica tanto para orientar la investigación a sus necesidades reales como para asegurar la participación. El enfoque centrado en el paciente es también relevante para los comités de ética de la investigación, que garantizan la protección de los pacientes en la investigación biomédica y que han incorporado en su composición, en cumplimiento de la normativa aplicable, a representantes de los intereses de los pacientes.

El objetivo final de la investigación debe ser ampliar el conocimiento científico para conseguir que los pacientes tengan un diagnóstico exacto y dispongan de terapias adecuadas para su enfermedad. Para ello, deben establecerse colaboraciones internacionales entre grupos de investigación para ampliar las opciones de reclutamiento y facilitar la captación de recursos. La utilización de las nuevas tecnologías genera grandes expectativas, pero su aplicación debe ir acompañada de un análisis riguroso que asegure su implementación según los más altos estándares éticos. En este sentido, los comités de ética pueden desempeñar un papel clave como evaluadores de la investigación biomédica y asesores de la comunidad científica.

## Bibliografía

1. Ayuso C, Dal-Ré R, Palau F. *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. Madrid: Ergon; 2016.

2. Alcalde G, Alfonso I. Utilización de tecnología Big Data en investigación clínica. *Rev Derecho Genoma Hum.* 2019;(Núm. Extr):55-83.
3. Alfonso I, Alcalde G, Méndez G. Evaluación de proyectos de investigación con tecnología Big Data por un Comité de Ética de la investigación. *Rev Derecho Genoma Hum.* 2019;(Núm. Extr):349-93.
4. Dal-Ré R, Palau F, Guillén-Navarro E, Ayuso C. Ensayos clínicos en enfermedades raras financiados por los participantes. *An Pediatr (Barc).* 2020;93:267.e1-267.e9.