



¿ENSAYO CLÍNICO O “PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL”? EL EJEMPLO DEL ESTUDIO TRASMETIR

CLINICAL TRIAL OR “REGULAR CLINICAL PRACTICE”? THE TRASMETIR STUDY EXAMPLE

ÁLVARO SANZ RUBIALES¹ <https://orcid.org/0000-0003-0594-3844>

MARÍA LUISA DEL VALLE RIVERO² <https://orcid.org/0000-0001-9727-5788>

JUAN CARLOS TORREGO GARCÍA¹

SOFÍA MORÁN VALVERDE¹

1. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

2. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Correspondencia: Álvaro Sanz Rubiales. Hospital Universitario del Río Hortega.

Calle Dulzaina 2. 47012 Valladolid. asrubiales@hotmail.com

RESUMEN:

Palabras clave:

Ensayo clínico,
Bioética, Trasplante
hepático

Recibido: 23/11/2025

Aceptado: 12/03/2025

Corresponde a los Comités de Ética de la Investigación el análisis metodológico y ético de los estudios clínicos. Hay escenarios en que esta valoración puede ser muy compleja. Es el caso del ensayo TRASMETIR que estudia el trasplante hepático en metástasis irresecables de carcinoma colorrectal. Este estudio se ha llevado a cabo en varios hospitales españoles como un ensayo clínico ya que el trasplante hepático no se encontraba contemplado como una indicación de tratamiento en estos pacientes. Para justificar y supervisar la realización de este ensayo se indicó que éste no suponía una carga económica añadida en los hospitales y era un estudio que realizaba una práctica clínica habitual, de modo que la infraestructura y los profesionales dedicados a la realización de trasplante hepático en indicaciones aprobadas pudieran participar en este ensayo clínico prospectivo como si fuera parte de su trabajo ordinario. Al analizar con detalle esta nueva e interesante experiencia observamos que hay cuestiones éticas a las que habría que prestar más atención. Entre ellas la distinción entre lo que es práctica asistencial y estudio clínico, el impacto de un posible patrocinio público en ensayos clínicos, la información que reciben de cara a participar en un ensayo los profesionales de diferentes perfiles que colaboran en la sistemática de cada trasplante, la posible prioridad disponibilidad de recursos biológicos como son los órganos para trasplante para su integración en ensayos clínicos o la manera dar información y el contenido de esta información al donante o a los familiares.

ABSTRACT:

Keywords:

Clinical trial,
Bioethics, Liver
transplant

The methodological and ethical analysis of clinical studies is a responsibility of the Research Ethics Committees. There are scenarios in which this assessment can be very difficult. This is the case with the TRASMETIR trial that studies liver transplantation in patients with unresectable metastases of colorectal carcinoma. It was conducted in several Spanish hospitals as a clinical trial because liver transplantation was not previously considered a treatment indication for these patients. To justify and supervise the trial, it was stated that it would not represent an additional financial burden for the hospitals and that it was a study

based on routine clinical practice. Thus, the infrastructure and professionals dedicated to performing liver transplantation for approved indications could participate in this prospective clinical trial as if it were part of their ordinary work. Upon a detailed analysis of this new and interesting experience, we observed that there are ethical issues that require closer attention. These include the distinction between clinical practice and clinical studies, the impact of possible public sponsorship in clinical trials, the information received in order to participate in a trial by the different professional profiles that collaborate in the systematics of each transplant, the priority and availability of biological resources such as organs for transplantation for their integration into clinical trials, or the way in which information is given and the content of this information to the donor or relatives.

1. Introducción

Los Comités de Ética de la Investigación son órganos independientes y multidisciplinarios que tiene como objetivo principal velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participen en proyectos de investigación biomédica. Para conseguirlo llevan a cabo un análisis de la documentación correspondiente y emiten un dictamen referido a cada uno de los diferentes proyectos de investigación que se les pueda presentar^{1, 2}.

De ordinario, a estos Comités les compete la evaluación de los diferentes estudios clínicos que se proponen dentro del ámbito geográfico y/o de las instituciones que dependen de ellos. Esta evaluación se plantea desde un doble perfil: ético y metodológico. El análisis ético suele incluir la valoración de la proporcionalidad entre el posible riesgo que asume el paciente y el beneficio en conocimientos que se pretende alcanzar, del respeto de la autonomía del paciente, de la confidencialidad y la custodia de los datos, de la adecuación de la información que se le aporta, de la experiencia y buen hacer del equipo investigador, etc. El análisis metodológico pretende confirmar que la sistemática de trabajo es adecuada a los objetivos y que resulta factible. Esta valoración de la metodología tiene asimismo un perfil ético ya que una investigación solo puede ser ética si es una *buena*

investigación, es decir, una investigación bien diseñada y *bien hecha*³. Por ello hay que confirmar que la cuestión que se plantea es pertinente, que el diseño se adapta a lo que se pretende encontrar, que resulta factible y que cuenta con los recursos necesarios, que las variables que se analizan y el perfil y el número de pacientes que se pretende incluir son los adecuados, que la recogida y el análisis de los resultados propuestos se corresponden con los objetivos del estudio, etc. Si un estudio se diseña mal deja de ser ético porque se convierte si no en un riesgo (que también puede ser) sí, al menos, en una pérdida de tiempo y de recursos y en una molestia tanto para los que lo llevan a cabo como para aquellos que aceptan participar.

Sin embargo, hay cuestiones éticas que parecen trascender estos perfiles y, tal vez, no ser percibidas como tales por los Comités de Ética de la Investigación. Es el caso, por ejemplo, del patrocinio, de la asunción de los gastos y de los posibles beneficios que pueden obtener tanto los investigadores como los que aceptan participar en un ensayo especialmente cuando este tiene mucha conexión con la práctica asistencial. En este sentido, pensamos que las peculiaridades éticas del estudio clínico TRASMETIR son un buen ejemplo de lo que decimos a partir de los datos que hemos podido recopilar de él.

1 Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

2 Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

3 WMA. Asociación Médica Mundial. [Publicación online]. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [Consultado: 26/01/2026].

2. Trasplante hepático y estudio TRASMETIR

Durante mucho tiempo se ha entendido que el trasplante hepático era una posibilidad terapéutica que no estaba indicada en el tratamiento del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas. Los primeros intentos en los años ochenta del siglo pasado obtuvieron unos resultados poco esperanzadores, con tasas de mortalidad elevadas, cercanas al 30%, y una expectativa de supervivencia a largo plazo muy limitada. Con el paso del tiempo, las técnicas quirúrgicas y de soporte (incluida la inmunosupresión) se han perfeccionado y eso se ha traducido en unos resultados clínicos sensiblemente mejores. Desde hace más de diez años se han ido publicando resultados de estudios prospectivos y retrospectivos que podían superar incluso el 50% de supervivencia a cinco años⁴. Esto ha facilitado que se haya recuperado el interés por el trasplante hepático en estos pacientes y que las principales sociedades de trasplante hepático, tanto a nivel internacional, como la International Liver Transplantation Society (ILTS)⁵ o la International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA)⁶, como estatal, con la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH)⁷, publicaran documentos de consenso que reconocían el trasplante hepático para metástasis hepáticas de cáncer colorrectal no susceptibles de tratamiento local como una posible opción viable en pacientes muy seleccionados⁸. Aun así, no se reconocía como una "indicación estándar"⁹ ya que se recomendaba que los enfermos en que se planteara

trasplante hepático fueran incluidos dentro de ensayos clínicos prospectivos¹⁰.

Este escenario es previsible que pueda cambiar a raíz de la publicación en 2024 de los resultados del ensayo clínico TransMet¹¹, el primer estudio comparativo con distribución aleatorizada que estudia el impacto del trasplante en enfermos que han recibido quimioterapia y que muestra que en ese grupo seleccionado de pacientes el trasplante hepático se asocia a una mejoría significativa de la supervivencia¹².

Uno de los estudios que se diseñaron antes de conocer los resultados del ensayo TransMet y que se encuentra registrado desde el año 2020 fue el español TRASMETIR (TRASplante en METástasis hepáticas de carcinoma colorrectal IRresecables) que evalúa la supervivencia de una cohorte seleccionada¹³ de pacientes con cáncer de colon sometidos a trasplante hepático tras haber recibido previamente quimioterapia por afectación metastásica irreseccable limitada al hígado. Este ensayo multicéntrico^{14,15} se plantea como un estudio piloto prospectivo experimental ya que, como señala la propia presentación de la situación actual del tema en la Introducción del protocolo: "A día de hoy el trasplante hepático no está contemplado como indicación de tratamiento en pacientes afectos de metástasis hepáticas de

4 Ros, J.; Salva, F.; Dopazo, C.; López, D.; Nadia Saoudi, N.; Baribar I.; et al. «Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it?». *The British Journal of Cancer*. 2023; 128: 1797-1806.

5 Hibi, T.; Rela, M.; Eason, J.D.; Line, P-D.; Fung, J.; Sakamoto, S. «Liver Transplantation for Colorectal and Neuroendocrine Liver Metastases and Hepatoblastoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference». *Transplantation*. 2020; 104(6): 1131-1135.

6 Bonney, GK; Chew, C.A.; Lodge, P.; Hubbard, J.; Halazun, K.J.; Truneka, P.; et al. «Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines». *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021; 6: 933-946

7 Rodríguez-Perálvarez, M.; Gómez-Bravo, M.A.; Sánchez-Antolín, G.; De la Rosa, G.; Bilbao, I.; Colmenero, J. «Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation». *Transplantation*. 2021; 105: 602-607.

8 Hibi et al., *op cit*.

9 Bonney et al., *op cit*.

10 Rodríguez-Perálvarez et al., *op cit*.

11 Adam, R; Piedvache, C.; Chiche, L.; Adam, J.P; Salamé, E.;4, Bucu, P.; et al. «Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial». *The Lancet*. 2024; 404; 1107-1118.

12 La diferencia entre supervivencia global (66%) y supervivencia libre de progresión (33%) a tres años, sugiere que parte del beneficio del trasplante es que no solo puede ayudar a "curar" una proporción de enfermos, sino que permite intentar nuevos tratamientos locales en casi la mitad de los que padecen nueva recidiva.

13 Al menos 18 años, buen estado general, sin una pérdida de peso relevante en los últimos meses, BRAF no mutado, afectación exclusivamente hepática con un tamaño no superior a 5 cm de cada una de las metástasis y un nivel de CEA no superior a 80.

14 Clinical Research Trial Listing. [Publicación online]. Liver Transplantation in Patients With Unresectable Colorectal Liver Metastases. <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/NCT04616495/liver-transplantation-in-patients-with-unresectable-colorectal-liver-metastases> [Consultado: 17/10/2025].

15 ClinicalTrials.gov. [Publicación online]. Study Details. NCT04616495. Liver Transplantation in Patients With Unresectable Colorectal Liver Metastases. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616495?term=TRASMETIR.NCT04616495&rank=1> [Consultado 16/10/2025].

carcinoma colorrectal (MHCCR) irresecables”¹⁶. El estudio también se presenta como un *registro* compartido, de la evolución de los pacientes con este perfil que reciben trasplante hepático entre diferentes hospitales españoles¹⁷, con las debidas medidas de confidencialidad¹⁸.

3. Un estudio clínico insertado dentro del sistema nacional de trasplantes

Cuando se diseña y se registra el estudio TRASMETIR, el trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, a pesar de que hubiera estudios que sugerían un resultado favorable, no se consideraba un tratamiento estándar¹⁹, independientemente de los criterios de selección. Se trataba, por tanto, de un ensayo clínico prospectivo que requería —y que obtuvo²⁰— el dictamen favorable por parte de al menos un Comité de Ética de la Investigación para poder comenzar a incluir y registrar los pacientes sometidos a esta terapia y que, como refleja el protocolo del estudio, contaba con un seguro obligatorio de responsabilidad civil para cubrir los posibles daños a los participantes y otras responsabilidades derivadas de la investigación, una condición específica de los ensayos y que los distingue de la práctica clínica habitual²¹.

El estudio fue aceptado por parte de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y seleccionado como el único de estas características que podría ser realizado en el territorio nacional. De esta manera quizá se evitaba la práctica puntual de esta cirugía y se unificaba dentro de un estudio más sistemático. La Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de la ONT propuso en 2021 a los responsables de los

grupos nacionales de trasplante hepático que todos los pacientes que se trasplantaran en España con ese perfil deberían estar incluidos en el estudio TRASMETIR. De este modo, desde esta Comisión, integrada en el Sistema Nacional de Salud, se proponía que se empleara toda la infraestructura que supone la red asistencial coordinada del modelo español de trasplantes para poder llevar a cabo este estudio.

Como recuerda la propia ONT, “La donación y el trasplante no son actividades programadas; se producen de forma inesperada y tienen carácter urgente. Generalmente, tanto la extracción como el trasplante se realizan fuera de la jornada laboral habitual para que no interfiera con la actividad programada. Tanto el proceso de donación-extracción, como el de trasplante, requieren la movilización de un número variable de profesionales con un alto nivel de especialización. Cuando el proceso se activa, estos profesionales son requeridos de forma inmediata y por un prolongado número de horas”²². Toda esta complejidad logística y de coordinación propia del trasplante hepático supone un gasto considerable en medios materiales y humanos no solo cuando se lleva a cabo todo el proceso de cada trasplante sino para mantener una estructura acreditada que permita realizarlo. Y corresponde a la Administración Pública, en este caso a las Comunidades Autónomas, la regulación de la cobertura económica de toda la actividad de obtención y trasplante de órganos, incluida la sistemática de retribuciones a los profesionales que colaboran. Todos estos factores evidentemente afectan a un estudio tan peculiar como es el de TRASMETIR sugiriendo un contexto ético diferente con sus correspondientes especificidades.

16 Proyecto. Trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal irresecables (TRASMETIR). v.2. 28 de junio de 2021.

17 Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) [Publicación online]. Posicionamiento de la SETH sobre la indicación de TH por metástasis hepáticas de CCR. 21 de junio de 2025. https://www.sethepatico.org/docs/2025/250619_POSICIONAMIENTO_MH_de_CCR.pdf [Consultado: 16/10/2025].

18 Proyecto TRASMETIR, *op cit*.

19 Montalvá, M. [Publicación online]. «Trasplante hepático en metástasis hepática». 30 *Simposio Internacional TTD*. 2022. Libro de Ponencias. p. 20-21. https://www.ttdgroup.org/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1265/170523_123305_7966416135.pdf [Consultado: 25/10/2025].

20 Proyecto TRASMETIR, *op cit*.

21 Proyecto TRASMETIR, *op cit*.

22 Organización Nacional de Trasplante (ONT). [Publicación online]. Modelo Español de Donación y Trasplante. Puntos Básicos que definen el Modelo Español. Sistema de retribuciones para cubrir la actividad de donación y trasplante. <https://www.ont.es/informacion-al-ciudadano-3/que-es-el-modelo-espanol-3-3/> [Consultado: 24/10/2025].

4. Cuestiones éticas en torno al estudio TRASMETIR

4.1. Separación entre práctica asistencial y estudio clínico

En más de una ocasión puede que no sea tan sencillo distinguir lo que es una práctica estándar, lo que puede ser una opción meramente "razonable" pero no vinculante²³ (que pudiera plantearse incidentalmente cuando no hay un tratamiento contrastado de referencia) y lo que es un tratamiento en estudio o en investigación. De ordinario se asume que el tratamiento estándar para determinado tipo de enfermedad y de enfermo es aquel que tiene el respaldo del consenso de los expertos que, una vez valorada la evidencia, es decir, los datos clínicos contrastados²⁴, lo recomiendan como apropiado y se toma como referencia²⁵. En el estudio TRASMETIR lo que se plantea no es un tratamiento estándar. Cuando se registra el estudio ni siquiera se planteaba como una posibilidad razonable aceptada sino como un tratamiento experimental que, como tal, se somete a la valoración de una Comités de Ética de la Investigación y solo se lleva a cabo con la cobertura de un seguro de responsabilidad civil²⁶.

Sin embargo, aunque el propio protocolo del estudio lo define como "experimental" también lo presenta como "una práctica clínica habitual" para explicar que "el manejo de los pacientes del estudio no conlleva ningún gasto adicional"²⁷. Es cierto que el trasplante hepá-

tico en metástasis irresecables de carcinoma colorrectal se puede beneficiar de la rutina y de los protocolos que se siguen en otras indicaciones de trasplante, pero eso no lleva a que pase a ser una *práctica clínica habitual* en este perfil de enfermos. En los hospitales es lógico que haya sistemáticas protocolizadas en el trasplante hepático que se podrían considerar como rutinarias o habituales, pero eso no hace que para aquello para lo que se empleen también se deba considerar necesariamente como *práctica clínica habitual*. El trasplante hepático se podría considerar como tal en algunos hospitales siempre que se entienda en sus indicaciones específicas, no en una experimental²⁸. Aunque la sistemática de un trasplante se pueda considerar una *práctica clínica habitual*, un trasplante fuera de sus indicaciones aprobadas dejaría de serlo y ni las recomendaciones de trasplante hepático (que se limitaban a considerarla como una opción viable en pacientes seleccionados y aconsejaban incluir estos enfermos en ensayos clínicos^{29,30,31}) ni las guías oncológicas entonces en vigor en nuestro medio^{32,33} respaldaban como una indicación el trasplante hepático en metástasis irresecables de carcinoma colorrectal.

4.2. Patrocinio público

En este caso, aunque el ensayo está promovido por unos profesionales de un hospital, fue una estructura de perfil estatal, como la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, la que sugirió que todos los pacientes que recibieran trasplante hepático en metástasis hepáticas irresecables de carcino-

23 No es extraño, sobre todo en el ámbito de la Oncología, que en los consensos y las guías clínicas esas *opciones razonables* se presenten como alternativas con un peso similar e incluso que entre ellas se pueda encontrar también tanto la inclusión en un ensayo clínico como la posibilidad del tratamiento de soporte (*best supportive care*), como una manera de expresar que en un escenario en que no hay ningún tratamiento de referencia también puede ser prudente no ofrecer una terapia específica.

24 Junto a la eficacia, a la hora de definir un tratamiento como estándar también es preciso tener en cuenta otras variables como la toxicidad, la disponibilidad, el coste...

25 Sanz Rubiales, A.; del Valle Rivero, M.L. «¿Qué se considera tratamiento estándar en oncología?». *Oncología*. 1998; 21: 296-298.

26 Aunque se trate de un planteamiento abierto a varias respuestas, de ordinario los estudios clínicos no se plantean buscando primariamente el bien de los enfermos que se incluyen (aunque, por supuesto, se procura evitar daños y que los riesgos sean mínimos) sino el conocimiento derivado del estudio que podrá ser aplicado y ayudar a otros pacientes.

27 El único coste de la realización del proyecto que se refleja en el protocolo del estudio es la contratación del seguro de responsabilidad civil, que correspondería a la única fuente de financiación

que se reconoce: una beca de Asociación Española de Cirujanos para estudios multicéntricos.

28 En esta línea, el empleo de un fármaco fuera de indicación (*off label*) no debería considerarse como una práctica clínica habitual. Igual que el estudio en una nueva indicación de un medicamento ya disponible se plantea como un ensayo clínico.

29 Hibi et al., *op cit*.

30 Bonney et al., *op cit*.

31 Rodríguez-Perálvarez et al., *op cit*.

32 Vera, R.; González-Flores, E.; Rubio, C.; Urbano, J.; Valero Camps, M.; Ciampi-Dopazo, J.J.; et al. «Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM». *Clinical and Translational Oncology*. 2020; 22: 647-662.

33 Cervantes, A.; Adam, R.; Roselló, S.; Arnold, D.; Normanno, N.; J Taïeb, J.; et al. «Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up». *Annals of Oncology*. 2023; 34(1): 10-32.

ma colorrectal fueran incluidos en este estudio. No se trata de que el estado lo haya promovido ni lo haya financiado directamente, pero el aparente aval de la ONT ha podido ayudar a diluir aún más la diferencia entre práctica asistencial y estudio clínico y a que se entienda que esta práctica tiene el mismo respaldo que las indicaciones de trasplante hepático realmente aprobadas y asumidas por esa institución. De hecho, en la práctica, el gasto ha repercutido en el sistema como si hubiese sido un ensayo formalmente promovido por el estado.

Además, la sistemática del estudio ha llevado probablemente a que *todos* los profesionales involucrados en el proceso de trasplante se hayan visto implicados en un ensayo clínico en un nuevo perfil de pacientes. Esto abarca no solo los médicos que llevan a cabo la implantación sino a todos los que participan en los estudios iniciales, la extracción y el transporte hasta la atención postoperatoria y el control del tratamiento inmunosupresor y el seguimiento a medio y largo plazo. Es muy probable que muchos de ellos no hayan tenido una conciencia clara de que se trataba de una técnica experimental, en estudio, ya que sencillamente llevaron a cabo la misma prestación que realizan en cualquier otro trasplante, de modo que habrían colaborado en el ensayo sin su conocimiento ni consentimiento y sin que se les haya reconocido de manera explícita.

Numerosos estudios clínicos, sobre todo los retrospectivos que se llevan a cabo a nivel *doméstico*, no suelen precisar del patrocinio económico de ninguna entidad. Sin embargo, los ensayos más complejos —prospectivos, que implican tratamientos o técnicas novedosas o que exigen una inversión importante— sí que necesitan un soporte económico que suele provenir de la institución que lo promueve, que puede ser una empresa farmacéutica, o bien de la ayuda de un dinero público o de alguna otra institución. Pero, aunque el estado pueda favorecer ciertos estudios mediante subvenciones o becas, es muy infrecuente en nuestro medio que sea el propio estado el que directamente promueva la implementación y el desarrollo de un ensayo clínico³⁴.

34 En Italia, en febrero de 1998, el parlamento aprobó una ley que autorizaba la realización de ensayos clínicos con el controvertido esquema terapéutico del Profesor Di Bella en pacientes onco-

Una consecuencia de entender que el trasplante hepático en metástasis de carcinoma colorrectal se trata realmente de una técnica en estudio dentro de un ensayo clínico sería que todo el gasto (en consumo de medios materiales, en ocupación de camas hospitalarias, en aportaciones económicas a los profesionales por trabajo fuera de hora y los descansos correspondientes...) no se podría considerar como justificable dentro del gasto sanitario correspondiente a “los trasplantes” en los perfiles en que sí que está indicado.

4.3. Disponibilidad de recursos biológicos / órganos para trasplante

La efectividad de los nuevos fármacos de la hepatitis C y la generalización del tratamiento antiviral se han asociado a una demanda progresivamente menor de trasplantes en estos enfermos, de modo que la prevalencia de casos de hepatitis C en lista de espera para trasplante hepático ha bajado un 25% en los últimos diez años. Esta reducción de la demanda ha podido llevar a que se perciba una menor presión asistencial en los equipos y a favorecer la disponibilidad de órganos. Un escenario más favorable parece abrir la posibilidad de “ampliar indicaciones” y de implementar estudios sobre trasplante hepático en otros perfiles de enfermos, como los que se incluyen en el estudio TRASMETIR³⁵. En todo caso, no tendría sentido que se diseñara un estudio prospectivo solo para evitar una “pérdida de oportunidades” y para poder darles una función clínica a los órganos explantados que pudieran no tener programado un receptor. Y, por otra parte, habría que valorar específicamente cómo se debería abordar la posibilidad de emplear órganos en un estudio prospectivo dentro de las prioridades y las demoras que se establecen en un programa global de trasplantes³⁶.

lógicos avanzados y ponía a disposición fondos para poder llevar a cabo estos estudios.

35 Ministerio de Sanidad. Prensa y Comunicación. [Publicación online]. Hepatitis C: España reduce la infección activa al 0,14% de la población. 1 de octubre de 2025. <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=6758> [Consultado: 25/10/2025].

36 Pudiera ser prudente plantear una prioridad específica para este tipo de trasplante, tanto si se incluyen dentro de un estudio clínico prospectivo como si se plantean como una práctica asistencial aceptada.

4.4. Equidad

Un ensayo clínico que se integre en el sistema de trasplantes solo resulta factible si emplea toda la estructura asistencial que ya está creada, lo que supone que el gasto estructural acaba siendo asumido por defecto por este sistema. Y, si se entiende como una *práctica clínica habitual* (“un trasplante más”), resulta que participar en un estudio del tipo de TRASMETIR ha podido ser visto por muchos de los participantes (realmente *investigadores*) como el mero registro de una práctica clínica en que “la actividad de donación y trasplante dispone de un sistema de retribuciones para compensar la dedicación y el trabajo realizado por los profesionales implicados y cubrir los recursos materiales necesarios. Las autoridades sanitarias competentes financian el programa de manera específica y adecuada a sus peculiaridades para hacerlo viable y económicamente sostenible”³⁷. En este sentido, participar en un programa de trasplantes puede suponer una carga extra de trabajo, pero también puede aportar ventajas profesionales en lo económico, en la posibilidad de participar en estudios y mejorar el currículum, en disponer de libranzas y descansos... Y, en la medida en que la participación en un estudio se solapa con formar parte de un programa establecido de trasplantes, supone que colaborar en este estudio reporta los mismos beneficios que el trabajo habitual en el programa de trasplantes lo que genera una clara diferencia con otros estudios que no se integran en el horario asistencial y que, aunque puedan suponer una compensación económica, no se traducen, por ejemplo, en disponibilidad de descansos específicos.

4.5. Información

Aunque, conforme al protocolo, los receptores sí que hayan recibido información específica, es poco probable que donantes y familiares, que de manera altruista han decidido donar un órgano, tengan o hayan tenido conciencia —de acuerdo con la información que se les haya podido dar— de que esta donación no iba dirigida a realizar un tratamiento de eficacia contrastada (“una

indicación”) sino a un estudio que, por definición, puede aportar unos resultados más o menos favorables que todavía no están suficientemente testados³⁸. Haber podido conocer este dato hubiera podido influir a su vez en la toma de decisiones ya que la idea que se asocia y que mueve a los donantes y sus familiares a la donación de un órgano (“salvar una vida”) puede que no se adapte realmente a lo que por ahora solo es una técnica esperanzadora, pero en estudio. Aunque en su descargo también habría que decir que no sería de extrañar que el médico que haya sugerido la donación e informado de los objetivos tampoco tuviera conciencia de cuál iba a ser el destino del órgano.

5. ¿Qué podemos aprender?

Es probable que en el ámbito asistencial se haya podido difuminar la diferencia entre lo que es un tratamiento estándar, lo que es una posibilidad razonable (que no implica una “obligatoriedad”) y lo que no es más que un tratamiento en estudio objeto de ensayo clínico. En ocasiones, el motivo se encuentra en una práctica clínica un tanto automática que incapacita muchas veces a discernir los aspectos éticos implicados en nuevos contextos de intervención sanitaria. Pero también puede deberse a la idea de que si algo es factible y puede ayudar a un paciente (como pudiera ser el trasplante hepático en un paciente con metástasis hepáticas irresecables de un carcinoma colorrectal) debería estar accesible y sería injusto que se le pusieran trabas administrativas o éticas o que pudiera verse limitado por barreras administrativas y medicolegales.

Resulta complicado implementar estudios clínicos, sobre todo estudios complejos, si no están promovidos o al menos, apoyados con el interés de las empresas privadas. Una sociedad científica, una institución académica o cualquier grupo de trabajo que se plantee sacar adelante un ensayo clínico debería buscar vías de financiación públicas y privadas y, a la vez, mantener una cierta autonomía. En un escenario así es legítimo que el estado pro-

³⁷ Organización Nacional de Trasplante (ONT), *op cit.*

³⁸ En el diseño del estudio no se hace referencia a los donantes ni a la información que deberían recibir en referencia a que el órgano donado pudiera ser empleado en una indicación experimental.

mueva y subvencione estudios clínicos sobre temas en que puede tener un mayor interés por motivos de salud pública, gasto sanitario... o incluso para resolver dudas que tienen impacto en la propia sociedad, como sucedió en el caso Di Bella en Italia³⁹. Y puede resultar no solo legítimo sino encomiable que desde el sistema público de salud se promuevan estudios pertinentes y relevantes que, de otra manera, sería prácticamente imposible sacar adelante, como sucede con el TRASMETIR⁴⁰. Pero es preciso que se evalúen con más detalle los aspectos éticos de este tipo de estudios, incluidos los que se refieren a la información y la financiación, para evitar que se puedan confundir con “una práctica clínica habitual”.

En la medida en que la técnica se lleva a cabo en un estudio, se debería reconocer y respetar la voluntariedad manifiesta de cada profesional en el compromiso de participar o no, al margen de lo que es la práctica habitual del trasplante hepático en sus indicaciones reconocidas⁴¹. Sería prudente que la participación no fuese solo una *inercia* en la actividad asistencial, sino que se presentase como opcional y, a la vez, como algo público y transparente (en la sistemática de trabajo, en el acceso al protocolo, en el gasto, en los beneficios económicos y el consumo de recursos) y que, en la medida de lo posible, no supusiera un mayor desequilibrio entre profesionales. En esta línea, es razonable que un profesional reciba un suplemento económico dentro de su nómina

porque ha dedicado tiempo —dentro o fuera de su horario laboral— para llevar a cabo una técnica que, en principio, se considera experimental, es decir, que tenga un beneficio económico de dinero público por realizar un estudio clínico. Pero sería conveniente minimizar el resto de las ventajas (como libranzas o descansos) que generan falta de equidad porque no se contemplan en otros ensayos. Igual que puede resultar ético que, gracias a su colaboración en un ensayo subvencionado con dinero público, un profesional alcance el prestigio profesional que supone colaborar en una técnica muy específica y en las publicaciones que se puedan derivar de este estudio. Pero sería aconsejable que el conocimiento de este dato fuera previo y de conocimiento público y que alcanzara, al menos como posibilidad, a todos los profesionales que de alguna manera también colaboraran.

Es importante que el diseño del estudio defina cómo se integra el ensayo dentro de la sistemática de obtención de órganos, cuál es la prioridad de los pacientes incluidos en el ensayo y cuáles son los profesionales (no solo médicos o asistenciales) que, al estar implicados en toda la sistemática de los trasplantes, están implicados necesariamente para que el estudio se pueda llevar a cabo. En los casos en que su rechazo voluntario a participar pudiera repercutir en toda la factibilidad del estudio habría que sugerir alternativas para desbloquear el desarrollo del ensayo.

Es necesario que se dé información expresa previa a los potenciales donantes y a sus familiares de, al menos, la posibilidad de que el órgano pueda ser empleado en un ensayo clínico, con el perfil positivo que supone ayudar tanto a ampliar el conocimiento como a las posibles expectativas de los receptores. Es preciso también que los profesionales que participan en el proceso de la donación del órgano conozcan también cuál va a ser o, al menos, “puede ser” el destino del hígado explantado de modo que puedan saber cuándo su trabajo tiene un perfil puramente asistencial y cuándo puede ser parte de un estudio prospectivo.

En este tipo de estudios con implicación de todo un sistema asistencial, como sucede en los que se llevan a cabo con trasplante hepático, y que se asocian a proble-

39 Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. «Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 224-228.

40 A la vista del gasto que puede suponer un trasplante hepático, sería poco probable que este estudio se hubiera podido llevar a cabo en tantos hospitales españoles si no se hubiese asumido de manera tácita que el promotor y el respaldo económico correspondía a la propia estructura que soporta la sistemática de los trasplantes.

41 Esta voluntariedad debería respetarse en la implicación inicial en el estudio. Lo lógico es que se generara un sistema en que los que participaran tuvieran conciencia de que trata de un ensayo clínico y hubiesen mostrado su disposición a participar. Sin embargo, no se podría defender que hubiera una *objeción o rechazo* a atender a enfermos incluidos en el estudio que pudieran necesitar cualquier tipo de cuidado o tratamiento específico imprescindible (desde estudios invasivos a nuevas intervenciones urgentes) —derivado o no del trasplante— porque el profesional que tuviera que realizarlos considerase que no es su obligación por estar incluido en el equipo que lleva a cabo el ensayo. Más allá de que pueda participar o no como investigador, el paciente tiene necesidad y derecho a esa atención y no llevarla a cabo se podría entender como un abandono terapéutico.

mas de equidad en el empleo de medios públicos dirigidos a la atención de un paciente complejo, sería aconsejable que el propio protocolo incluyera un comentario sobre esta cuestión en el apartado ético de manera que pudiera recibir una valoración específica de por parte del Comité de Ética de la Investigación.

6. Conclusión

Consideramos que al final el estudio TRASMETIR, que estudia el trasplante hepático en metástasis irresecables de carcinoma colorrectal y que se ha llevado a cabo en varios hospitales españoles, es encuadrable como un ensayo clínico ya que el trasplante hepático no se encontraba contemplado como una indicación de tratamiento en estos pacientes. Por lo tanto, el argumento para explicar que su implementación no suponía una carga económica añadida en los hospitales, pues se trataba de un estudio que realizaba una práctica clínica habitual, no se atiene del todo a la realidad. Esto hace que considerar el uso de la infraestructura y los profesionales dedicados a la realización de trasplante hepático en indicaciones aprobadas, en este ensayo clínico prospectivo, como si fuera parte de su trabajo sea un argumento entendible pero no del todo convincente. De esta forma, hay cuestiones éticas que es probable que se puedan mejorar para otras ocasiones similares que se puedan presentar, como las relativas a la distinción entre lo que es práctica asistencial y lo que es estudio clínico, el impacto que supone el posible patrocinio público en algunos ensayos clínicos, el manejo y la disponibilidad de recursos biológicos como órganos para trasplante para su integración en ensayos clínicos o el modo de administrar y el contenido de la información al donante o a los familiares y también a los diferentes perfiles de profesionales que colaboran en la sistemática de cada trasplante.

Contribución de los autores

ASR ha participado en la idea, el diseño, la búsqueda bibliográfica y la redacción del trabajo. MLVR, JCTG y SMV han colaborado en la idea, el diseño y la revisión del trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

Los autores no han recibido financiación externa.

Referencias

- Adam, R.; Piedvache, C.; Chiche, L.; Adam, J.P.; Salamé, E.;4, Bucu, P.; et al. «Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial». *The Lancet*. 2024; 404; 1107-1118.
- Bonney, G.K.; Chew, C.A.; Lodge, P.; Hubbard, J.; Halazun, K.J.; Truneka, P.; et al. «Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines». *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021; 6: 933-946.
- Cervantes, A.; Adam, R.; Roselló, S.; Arnold, D., Normanno, N., J Taïeb, J.; et al. «Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up». *Annals of Oncology*. 2023; 34(1): 10-32.
- Clinical Research Trial Listing. [Publicación online]. Liver Transplantation in Patients With Unresectable Colorectal Liver Metastases. <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/NCT04616495/liver-transplantation-in-patients-with-unresectable-colorectal-liver-metastases> [Consultado: 17/10/2025].
- ClinicalTrials.gov. [Publicación online]. Study Details. NCT04616495. Liver Transplantation in Patients With Unresectable Colorectal Liver Metastases. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616495?term=TRASMETIR.NCT04616495&rank=1> [Consultado 16/10/2025].
- Hibi, T.; Rela, M.; Eason, J.D.; Line, P-D.; Fung, J.; Sakamoto, S. «Liver Transplantation for Colorectal and Neuroendocrine Liver Metastases and Hepatoblastoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference». *Transplantation*. 2020; 104(6): 1131-1135.

- Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. «Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 224-228.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica Ministerio de Sanidad. Prensa y Comunicación. [Publicación online]. Hepatitis C: España reduce la infección activa al 0,14% de la población. 1 de octubre de 2025. <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notas-Prensa.do?id=6758> [Consultado: 25/10/2025].
- Montalvá, M. [Publicación online]. «Trasplante hepático en metástasis hepática». 30 Simposio Internacional TTD. 2022. Libro de Ponencias. p. 20-21. https://www.ttdgroup.org/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1265/170523_123305_7966416135.pdf [Consultado: 25/10/2025].
- Organización Nacional de Trasplante (ONT). [Publicación online]. Modelo Español de Donación y Trasplante. Puntos Básicos que definen el Modelo Español. Sistema de retribuciones para cubrir la actividad de donación y trasplante. <https://www.ont.es/informacional-ciudadano-3/que-es-el-modelo-espanol-3-3/> [Consultado: 24/10/2025].
- Proyecto. Trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal irreseccables (TRASMETIR). v.2. 28 de junio de 2021.
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- Rodríguez-Perálvarez, M.; Gómez-Bravo, M.A.; Sánchez-Antolín, G.; De la Rosa, G.; Bilbao, I.; Colmenero, J.; et al. «Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation». *Transplantation*. 2021; 105: 602-607.
- Ros, J.; Salva, F.; Dopazo, C.; López, D.; Nadia Saoudi, N.; Baraibar I.; et al. «Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it? » *The British Journal of Cancer*. 2023; 128: 1797-1806.
- Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) [Publicación online]. Posicionamiento de la SETH sobre la indicación de TH por metástasis hepáticas de CCR. 21 de junio de 2025. https://www.sethepatico.org/docs/2025/250619_POSICIONAMIENTO_MH_de_CCR.pdf [Consultado: 16/10/2025].
- Vera, R.; González-Flores, E.; Rubio, C.; Urbano, J., Valero Camps, M., Ciampi-Dopazo, J.J.; et al. «Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM». *Clinical and Translational Oncology*. 2020; 22: 647-662.
- WMA. Asociación Médica Mundial. [Publicación online]. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [Consultado: 26/01/2026].