

Obra social para la actividad docente
Policlínico del Docente
Comité de bioética - Comité de ética de la investigación –
4/8/17 Buenos Aires- Argentina



SEMINARIOS DE BIOÉTICA Y ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. VIRGINIA RODRIGUEZ –

PTA. COMISIÓN DE BIOÉTICA DE LA REPÚBLICA DEL SALVADOR

LA ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN UN ENSAYO CLÍNICO



Dra. María Virginia Rodríguez Funes, FACS, MSP



Ensayo clínico = casa farmacéutica





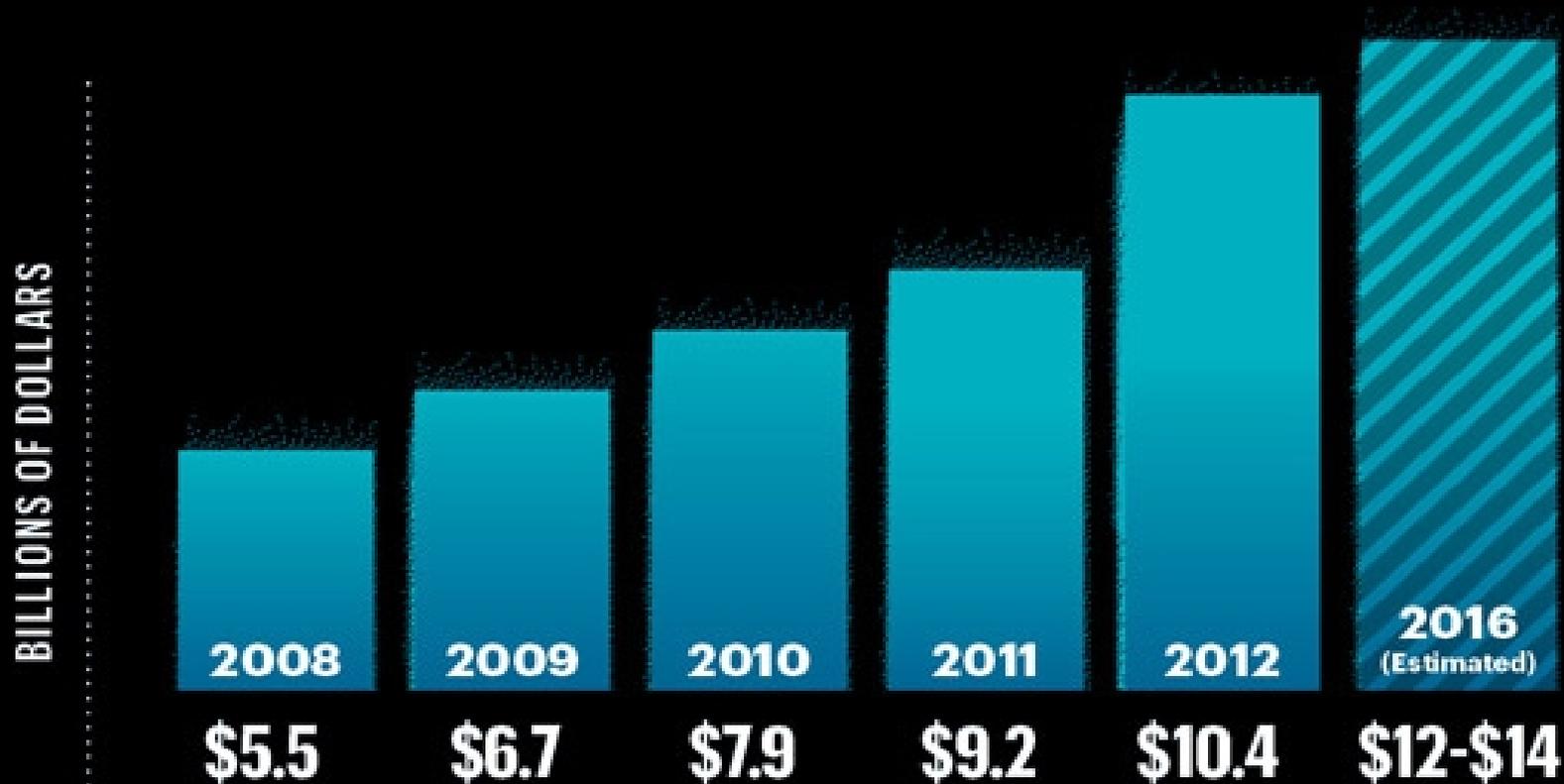
ÁRBOL DEL
CONOCIMIENTO

**¡Un momento!
¿No sos patrocinada por una
Compañía Farmacéutica verdad?**

virett

THE DRUGS

**IN FOUR YEARS, SALES OF
ADHD DRUGS HAVE GROWN BY 89%.**

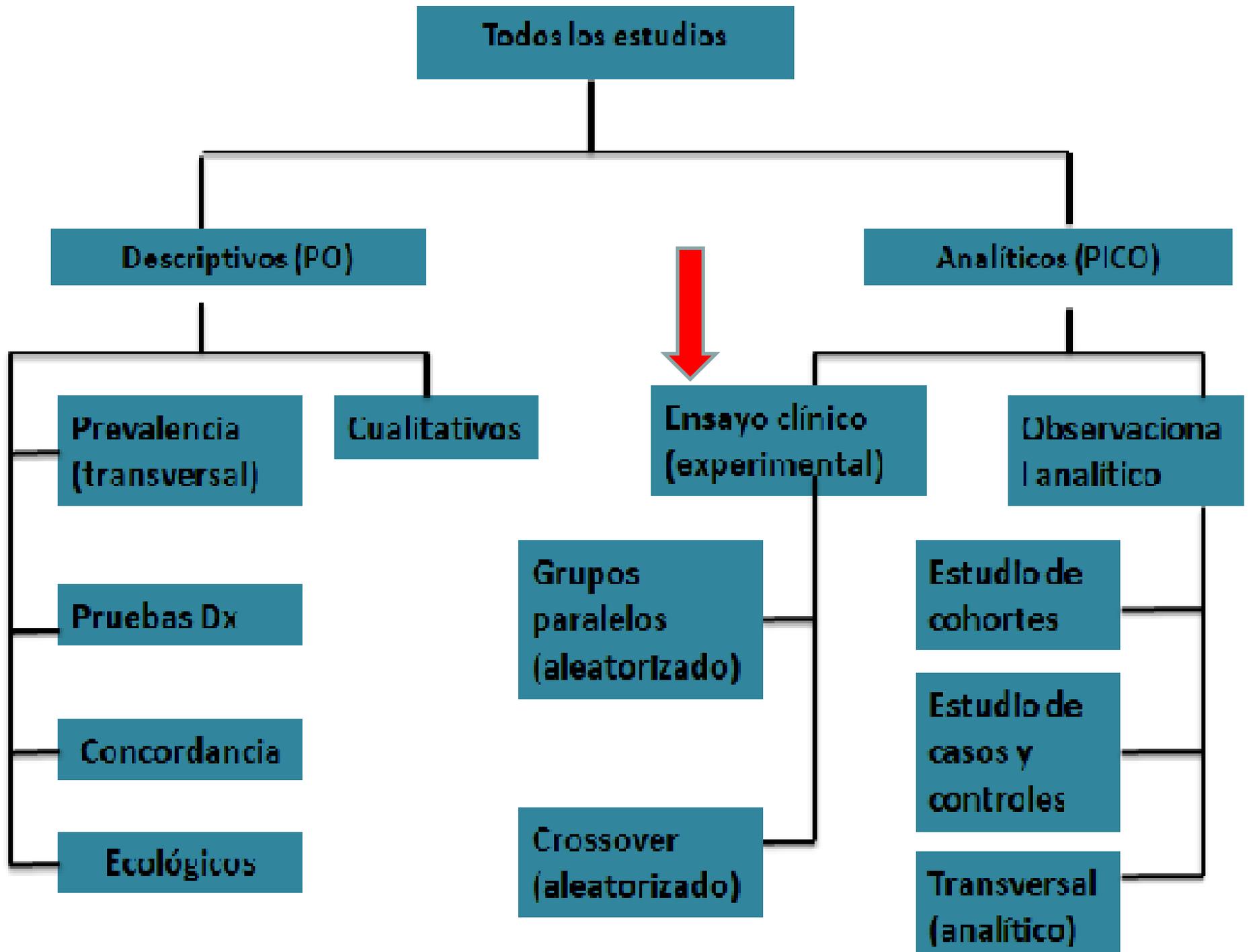


SOURCE: IMS HEALTH.

¿Que es un ensayo clínico?



Es la denominación del diseño cuantitativo analítico experimental en el que los que participan como sujetos de análisis son seres humanos.



Ensayo clínico



Por tratarse de un diseño, ha sido considerado uno de los mejores para controlar sesgos en la evaluación de la eficacia y seguridad de variadas y distintas intervenciones, no necesariamente solo de medicamentos.

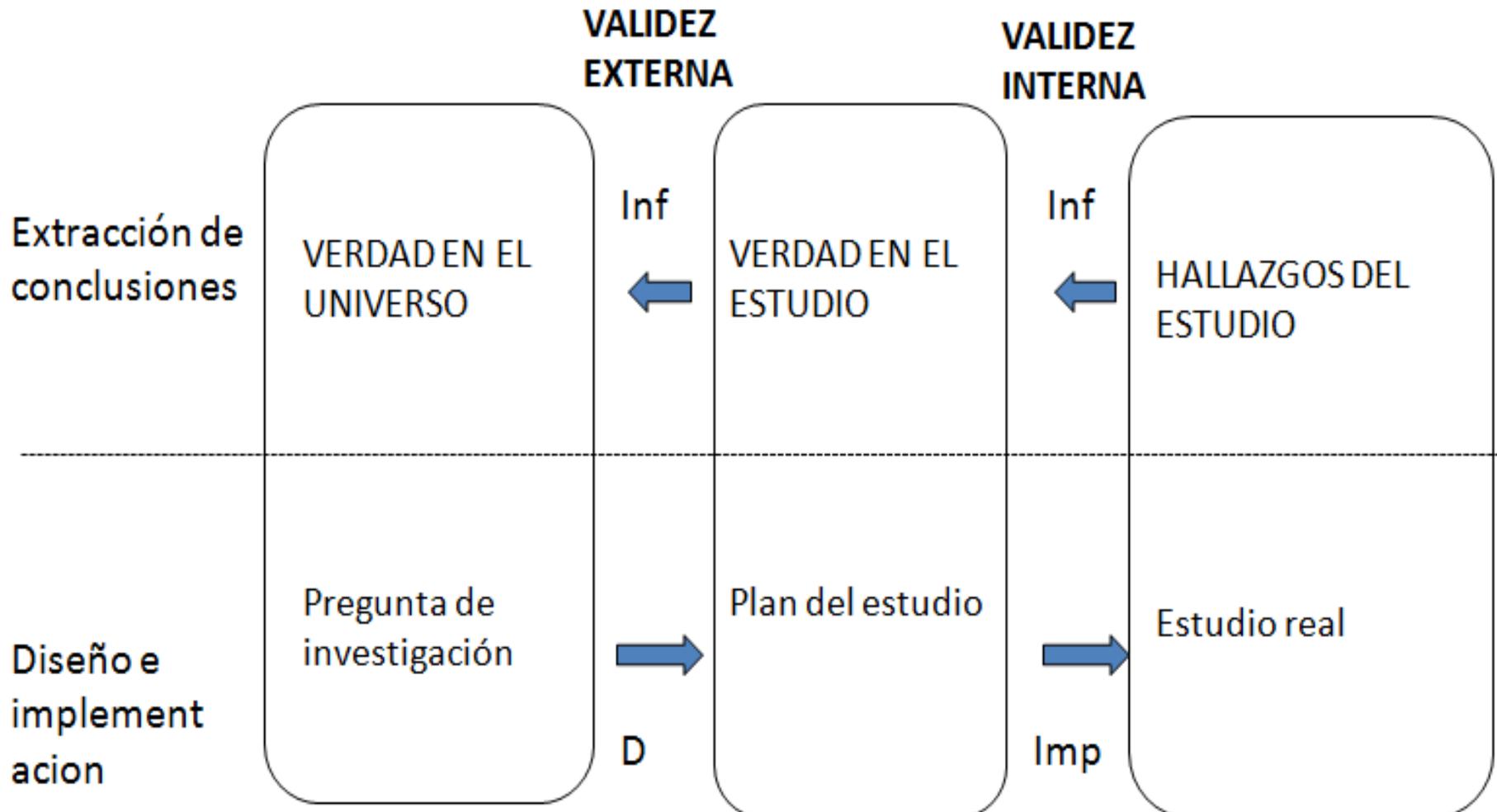
Ej: un ensayo clínico sobre el tiempo de recreo y el déficit de atención.

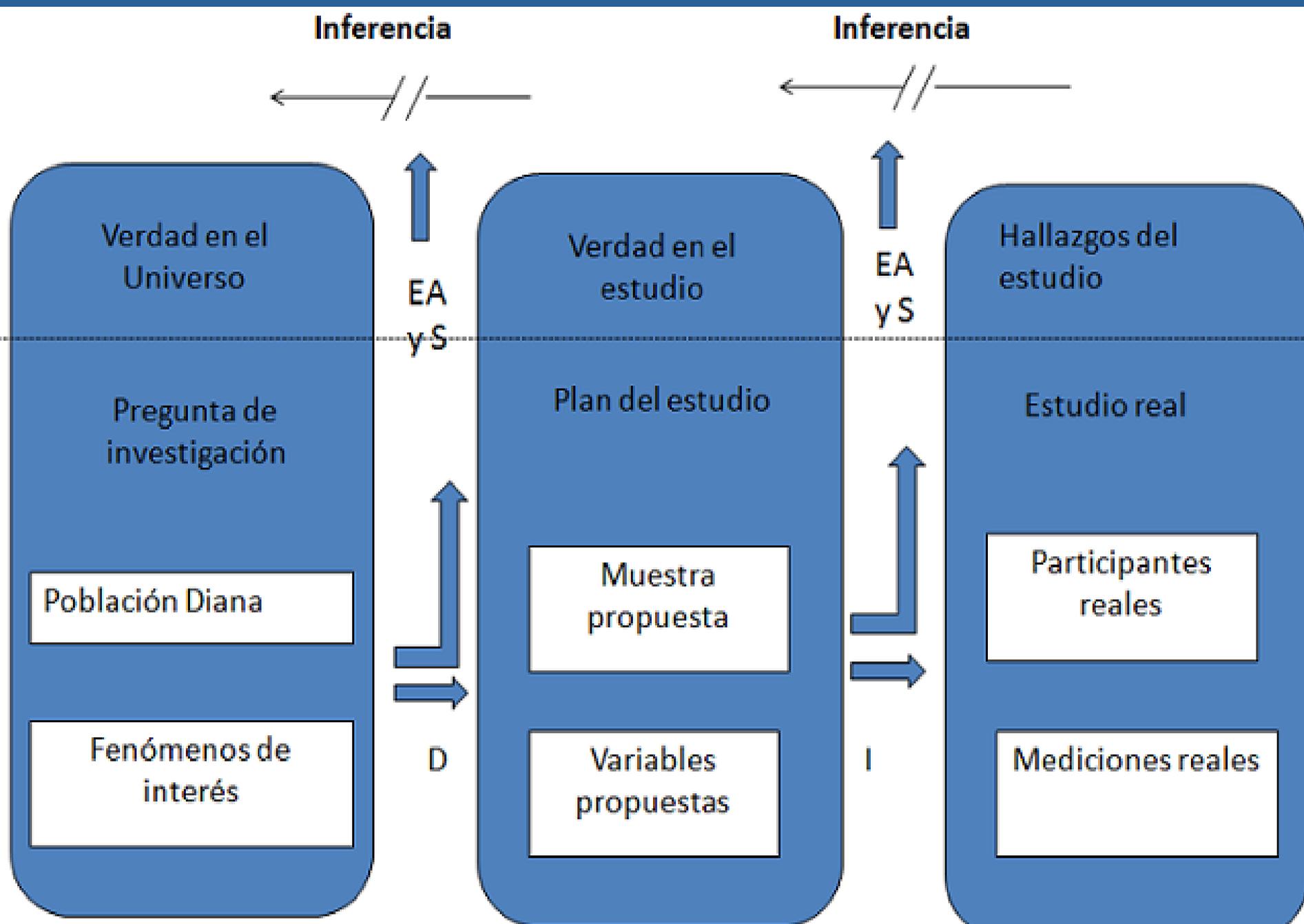
Enmienda Kefauver Harris de 1962



En respuesta a la tragedia de la Talidomida se realizó esta reforma a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos, la cual establecía que era obligatorio para los fabricantes de medicamentos proporcionar pruebas de la eficacia y seguridad de sus productos antes de que fueran aprobados para su comercialización

¿Y porque usar el diseño ensayo clínico?







Metaanálisis

Revisión sistémica

Investigación clínica aleatorizada

Estudio de cohortes

Estudio caso-control

Serie de casos clínicos

Investigación en animales

La Pirámide de la Evidencia Médica



Actualmente se ha planteado el problema de la falta de validez externa de los ECAs, así como también otros problemas como seguimientos cortos, y otros, que hacen que otros diseños, podrían ser superiores aun para ver eficacia y seguridad en medicamentos.

Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 2017;377:465-75.

Ejemplos

- El estudio de la vacuna de influenza en el año 2014 que mostro no eficacia
- Evaluación de las drogas antituberculosas de segunda línea como parte del tratamiento
- El uso de las hormonas de remplazo en menopausia y disminución de los eventos CV

Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. N Engl J Med 2017;377:465-75.



Table 1. Selected Strengths and Weaknesses of Various Study Designs, along with Examples of Studies with Effects on Policy or Practice.

Data Source	Strengths	Weaknesses	Examples of Effects on Policy or Practice
Randomized, controlled trials	<p>Can identify causal relationships</p> <p>Can reduce bias and confounding</p> <p>Can determine efficacy: can establish definitively which treatment methods are superior</p>	<p>Potential for validity to be limited to study population, with limited relevance to actual conditions</p> <p>Potential for surrogate markers, if used, to not correlate with outcome of interest</p> <p>Resource-intensive with regard to costs: high costs may lead to designs with inadequate sample size</p> <p>Resource-intensive with regard to time: completion may not occur until after introduction of new products or treatment methods, so that trials are not studying what is used in actual clinical practice</p> <p>Impractical for urgent situations and certain conditions (e.g., rare diseases)</p> <p>May not account for effects beyond study population (i.e., effects on persons not participating in the trial, such as spread of infection to others)</p>	<p>Trials have defined the cardiovascular benefits of lowering low-density lipoprotein cholesterol and of lowering blood pressure in various patient populations⁷⁵⁻⁷⁷</p> <p>Trials have established and continue to refine tuberculosis treatment regimens used globally^{32,33}</p>

Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 2017;377:465-75.

Diseños alternativos



- Análisis de los “grandes datos” (big data) tomada de los expedientes electrónicos (nos lleva a otro cuestionamiento ético)
- Estudios de cohortes de largo seguimiento
- Avances en la ciencia genómica

Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 2017;377:465-75.



VALORACIONES ÉTICAS

1. Evaluación del valor científico, ¿es necesario hacerlo?



Dr. Ezekiel Emanuel estableció 7 requisitos para que una investigación clínica fuera ética, muchas de las cuales han sido retomadas en las Pautas Internacionales CIOMS 2016.

Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. Lolas F, Quezada A editores: Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. OMS/OPS 2003, Chile, Univer Chile. Disponible en: <http://www.libros.uchile.cl/files/presses/1/monographs/258/submission/proof/files/assets/basic-html/index.html#page84>



Partió de que: “El objetivo principal de la investigación clínica es generar conocimiento generalizable, que sirva para mejorar la salud y el bienestar y/o aumentar la comprensión de la biología humana; los sujetos que participan son sólo un medio para asegurar tal conocimiento.”



...En consecuencia, en toda investigación clínica existe el potencial de explotación al colocar a los sujetos de investigación en una situación de riesgo de ser perjudicado en aras del bien de otros”.

1. Valor social



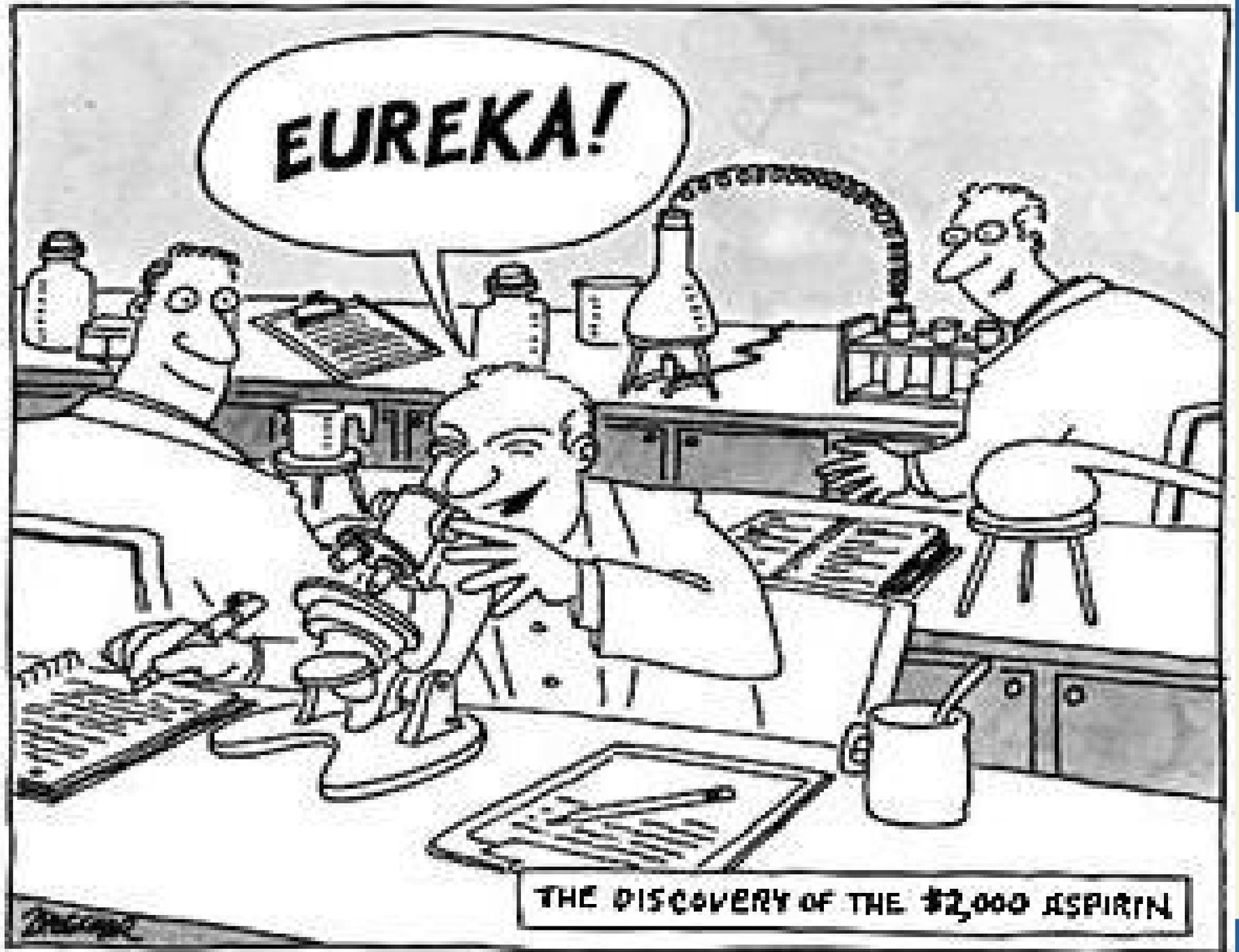
Para Dr. Emanuel:

“ La investigación debe evaluar una intervención que conduzca a mejoras en la salud o al bienestar de la población...”

Pautas CIOMS 2016



“Se refiere a la importancia de la información que el estudio puede producir. La información puede ser importante por su relevancia directa para entender o intervenir en un problema de salud significativo o porque su contribución a la investigación promoverá la salud individual o pública.”



THE DISCOVERY OF THE \$2,000 ASPIRIN

Valor científico



Decía Dr. Emanuel: “Postule una hipótesis clara, utilizar principios y métodos científicos aceptados, diseños adecuados para la pregunta, tamaños muestrales adecuados, que incluyen las técnicas estadísticas, para producir datos confiables y válidos.”

Pautas CIOMS 2016



Han retomado también estos valores y dicen del valor científico: “Se refiere a la capacidad de un estudio de producir información confiable y válida para alcanzar los objetivos de la investigación”.

function.



El aseguramiento que un estudio mantiene altos estándares científicos es esencial para que cumpla su función social. Pero no al revés, un estudio con un diseño riguroso, no necesariamente tiene valor social en sí mismo.

¿Eficacia y seguridad?



1. Primero establecer en que estadio de investigación se encuentra el problema a estudiar
2. Si ya corresponde desarrollar un diseño que controle los sesgos y errores aleatorios y por lo tanto le de validez interna

El desarrollo de un nuevo medicamento

Investigación básica
y descubrimiento

Fase
preclínica

Ensayos clínicos

Revisión
agencias

Fase IV
(postcomercialización)

----- 6,5 AÑOS -----

----- 7 AÑOS -----

---1,5 AÑOS-----

FASE I

FASE II

FASE III

10.000
compuestos

250

5

1
fármaco
aprobado

20-100
voluntarios/
pacientes

100-500
pacientes

1.000-5.000
pacientes

Número de participantes

Etapas a partir del Tubo de Ensayo hasta la Evaluación de la Solicitud de un Fármacos Nuevo



Eficacia y seguridad



Como se menciono antes, es mas dañino introducir medicamentos, vacunas y otros, al mercado sin que se haya comprobado de forma valida que son eficaces y son seguros. Aun asi, queda la duda de que ocurre a largo plazo y por eso están los estudios fase IV.

2. Justicia distributiva



La población de donde se tomaran a los sujetos de estudio ¿son una población que se beneficiara de los resultados de la investigación?

Este es uno de los puntos en los que se puede comenzar a indagar sobre “la explotación”.

Ejemplo

A person wearing blue medical scrubs is shown from the chest down, holding a clipboard and a pen. The person is positioned on the left side of the slide, partially overlapping the text area.

Se va a desarrollar un estudio fase III sobre un nuevo anticuerpo monoclonal para mieloma múltiple, y se van a reclutar los pacientes en un hospital público.

El sistema de salud pública, no cubre el tratamiento actualizado para el mieloma múltiple. Aun si el medicamento resulta eficaz, dicha población no se va a ver beneficiada.

Normas y declaraciones



Decía la Declaración de Helsinki 2004: “artículo 19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.”

Pautas CIOMS 2016



Antes de implementar un plan de investigación a realizar en una población de escasos recursos, el patrocinador, los investigadores y la autoridad pública relevante debe asegurarse que la investigación responda a las necesidades y prioridades de salud de las comunidades o población donde se realizara.



- Udo Schuklenk: en su artículo “Ensayos clínicos con fines de lucro en países en desarrollo- esos problemáticos beneficios a los pacientes”
- Angela Ballantyne en su artículo “como hacer investigación justa en un mundo injusto”,
- la diferencia que existe entre países desarrollados y no desarrollados con respecto a los sujetos que participan en ensayos:
 - acceso a las moléculas
 - acceso a atención a la salud



Estos autores desde el punto de vista del mundo rico dicen que no es posible que los ensayos clínicos sean los vehículos de acceso a la salud y que en un mundo justo, esto no sería necesario.

Estos autores limitan sus argumentos sobre las injusticias en investigación, a la falla de las guías internacionales .

3. Uso del placebo



Este es otro punto muy importante de evaluar.

Se debe tener claro que **SOLO** se debería de usar contra placebo en casos que: no existe a nivel de toda la literatura mundial un tratamiento eficaz reconocido para el uso que se esta evaluando en la investigación.



Cuando hay tratamiento eficaz reconocido, se debe comparar lo nuevo contra el, siempre, y en las dosificación eficaz.

Así que la comparación sería:

Lo nuevo contra lo reconocido como eficaz.

¿Porque se insiste en usar placebo?



Las razones por las cuales todavía algunos investigadores quieren comparar contra placebo aun habiendo un comparador eficaz son por disminuir los costos de la investigación.



Veamos detenidamente:

1. El uso de placebo como comparador da mayor significancia estadística con una población mas pequeña.
2. El patrocinador siempre debe proporcionar todo lo que se necesita en la investigación, y hay costos en usar el comparador.

Por eso tenemos flexibilización de las normativas.

Placebo (cirugía simulada) en ensayos clínicos de técnicas



En cirugía, para la generación de una nueva técnica quirúrgica , también crean otro tipo de conflicto ético: Hacerlo contra el comparador de una cirugía simulada (sham surgery).



Aquí hay dos posiciones:

Para muchos: la cirugía simulada es inherentemente antiética.

Para otros autores, entre ellos Miller et al: “en innovaciones quirúrgicas, es preferible que la innovación se compare contra cirugía simulada que a que se base solo en series de casos.”

Miller FG. Sham Surgery: an ethical analysis. The American Journal of Bioethics, 3:4, 41-48, DOI: 10.1162/152651603322614580



Frente a esta inquietud de si hacer ensayos clínicos como se hace con los medicamentos para mostrar eficacia y las implicaciones éticas que conllevan, Solomon y McLeod realizaron un estudio que analizaba la capacidad de temas de investigación en cirugía de ser abordados por ECA, se encontró

Solomon MJ, McLeod RS. Should we be performing more randomized controlled trials evaluating surgical operations? *Surgery* 1995; 118 (3): 459-67

Table III. Potential problems precluding performance of RCT of surgical operations

	<i>Total problem*</i>	<i>Principal problem†</i>
Uncommon condition	75 (28.8)	63 (24.2)
No community equipoise	55 (21.2)	26 (10.0)
Methodology issues	6 (2.3)	3 (1.2)
Timing of trials	1 (16.7)	
Applicability of question	3 (50.0)	
Uniformly fatal disease	2 (33.3)	
Patient preference	105 (40.4)	60 (23.1)
Unequal magnitude:		
Surgery vs alternative treatment	74 (70.5)	
Two operations	9 (8.6)	
Side effects or quality of life	22 (21.0)	
Surgical preference	8 (3.1)	6 (2.3)
Other precluding reasons	<u>2 (0.8)</u>	<u>1 (0.4)</u>
TOTAL precluding problems	251	159 (61.2)

*Total, percentage of total precluding problems.

†Principal, percentage of all questions in group that were precluded by this principal problem.

Table V. Questions where a RCT is/is not precluded depending on treatment alternative

	<i>Surgery vs surgery</i>	<i>Surgery vs medical treatment</i>	<i>Surgery vs NSI*</i>
RCT	98/180 (54%)	2/45 (4%)	1/35 (3%)
Precluded	82/180 (46%)	42/45 (96%)	34/35 (97%)
Total no. principal precluding problems (in %)			
Uncommon condition	24	35	9
No equipoise	8	21	6
Methodology issues	1	2	0
Patient preference	9	35	82
Surgical preference	2	5	3
Other	1	0	0

*Nonsurgical intervention.



4. Uso del tratamiento actualmente disponible



En ensayos clínicos contra tratamiento “disponible”, es otro conflicto.

En realidad no debe ser contra tratamiento actualmente disponible en donde sea, sino que debe ser contra el tratamiento actualmente reconocido como eficaz en la literatura medica.



Este debate podrá parecer trabalenguas pero no lo es y es delicado:

Muchos patrocinadores prefieren llevar sus estudios a lugares donde la investigación le saldrá barato, y por lo tanto, no “ofrecen el comparador”, sino que comparan lo que se está usando en el centro donde se realizara la investigación.

Otro caso para la flexibilización.

5. Consentimiento informado



Este punto esta claro. Solo insistir en que hay que verificar que lleve:

- 1.El concepto que es un experimento
- 2.Los eventos adversos reconocidos tanto de lo nuevo como del comparador
- 3.Las alternativas si no participa



4. Su aceptación voluntaria así como su retiro en cualquier momento sin explicación alguna y no habrá ningún tipo de represalia
5. Adonde preguntar por mas detalles del estudio y adonde preguntar por sus derechos como sujetos de investigación.

Excepciones al consentimiento



¿Pueden haber en casos de ECAs?
Si, y hay que valorarlos bien:

1. Cuando se esta probando algo en casos de emergencias y promete tener beneficios
2. Cuando se debe usar en casos de emergencia, el paciente no esta en capacidad de consentir y no hay representante legal cerca.

Pautas CIOMS 2016



“Un CEI puede aprobar una modificación o excepción de consentimiento informado a la investigación si: la investigación no puede ser posible o practicable sin la excepción o modificación; si la investigación tiene un valor social importante; y si la investigación no impone mas que riesgos mínimos a los participantes.”

6. Beneficios post-investigación



Diccionario: El bien que se le realiza a una persona, y se puede extender a una comunidad.

¿Y que es un bien?

Podemos empezar pensando en Beneficios en salud: cuales son las interpretaciones: alivio del sufrimiento, cuidado, prevención de la enfermedad o discapacidad, salud, mejora, beneficio psicológico, pero también bienestar social y de seguridad

Contextualicemos para efecto de análisis



En base al destinatario:

a. el sujeto que participa en la investigación,

b. la comunidad de donde se recluta al sujeto que participa en la investigación o que hospeda la investigación.



También puede ser en de quien realiza la investigación:

a. investigadores locales con financiamiento local,

b. investigadores locales con financiamiento extranjero o en investigaciones colaborativas académicas,

c. investigadores extranjeros con interés de ganancia (for profit) como son los de casas farmacéuticas.

Beneficios en las Investigaciones de intervención



Cuando a todas las personas que fueron sujetos de estudio y la intervención resulta ser eficaz se les debería ofrecer continuidad del tratamiento aun después de finalizado el ensayo.

Este es otro tema que también ha sido vulnerado.

Imperialismo moral o ético y el doble estandar



Posterior a la denuncia realizada por Peter Lurie & Wolfe S, por los ensayos clínicos multicéntricos llevados a cabo en África y Asia Sur a finales de los 90 y principios del 2000 por el AZT para interrumpir la transmisión del virus de VIH de madre a hijo, y retomada la denuncia por Marcia Angell se retomó la problemática de los estudios antiéticos después de varias décadas de buenas normativas.



Se retomo la problemática y se acuño el termino Imperialismo moral que “en bioética, significa el intento de imposiciones, por medio de diferentes formas de coacción, de patrones morales específicos de determinadas culturas, regiones geográfico-políticas y países, en contra de otras culturas, regiones o países”

Garrafa V, Lorenzo C. Imperialismo moral y ensayos clínicos multicéntricos en países periféricos . Disponible en:

www.renabip.org/.../50-imperialismo-moral-y-ensayos-clinicos-multicentricos-perifericos.PDF



El problema de este fenómeno es que además de ser cierto, ha debilitado muchos documentos éticos regulatorios como la Declaración de Helsinki que desde el 2000 venía sufriendo vicisitudes en esos tres puntos:

- a. Uso del placebo y el control “disponible”
- b. Poblaciones vulnerables
- c. Continuidad del tratamiento



Hasta que en la versión del 2008 se consiguió esa reforma éticamente débil o ambigua que se mantiene en la versión 2013 de la DH, y también ha afectado las Pauta CIOMS 2016, sin mencionar que ya algunos países de altos ingresos tienen códigos específicos para realizar investigación en países en desarrollo.

Conclusión



Esta es en poder de los miembros de los CEI la defensa de los derechos y la dignidad de los sujetos que participan en ensayos clínicos. Deberán poner su mejor capacidad y amor para distinguir y discernir los problemas éticos en ensayos clínicos y valorar su aprobación o no, según genere valor social o científico o solo sea explotador.





**GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**

