

*Jornadas de
Medicamentos Huérfanos
y Enfermedades Raras*



La ética en la investigación de Medicamentos Huérfanos

Valencia, 11, 12 y 13 de abril de 2013.

Enrique Soler Company



SERVEI DE FARMÀCIA
HOSPITAL ARNAU DE
VILANOVA - VALÈNCIA

Problemas éticos en la Investigación Clínica



La investigación con seres humanos fue el primer problema concreto con el que tuvo que enfrentarse la bioética.

No cabe duda que a lo largo de la historia, la investigación en seres humanos ha planteado no pocos interrogantes éticos.





Una historia de abusos

Experimentación con prisioneros en la Alemania Nazi:

- Josef Mengele con gemelos y otros niños con deformidades.
- Prisioneros a los que sumergieron en agua helada para averiguar durante cuánto tiempo podían sobrevivir y si era posible reanimarlos después de una exposición prolongada.
- Víctimas sometidas a una baja presión atmosférica para simular las condiciones de altas altitudes que experimentarían los pilotos alemanes en caso de que las cabinas presurizadas no funcionaran correctamente.

En estos experimentos y otros igual de horribles, los sujetos o bien morían como consecuencia directa, o bien eran asesinados a continuación.





Una historia de abusos

Código de Núremberg

- 1947 el primer documento internacional sobre la ética de la investigación.
- *«Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano».*
- Tuvo muy poca influencia en los médicos que trabajaban en investigación.
- Consideraban que el código no tenía nada que ver con los médicos de Europa y América del Norte que realizaban investigaciones con seres humanos

¡Se veía, simple y llanamente, como algo que concernía a los médicos nazis!



Una historia de abusos

Otros:

- Experimentos japoneses de guerra bacteriológica: murieron miles de personas a consecuencia del ántrax, la peste bubónica, el cólera y otras enfermedades. (EEUU concedió la inmunidad al médico responsable, a cambio de información)
- EEUU durante la Guerra Fría, experimentos relacionados con la radiación humana:
 - Enfermos de cáncer se sometieron a la radiación íntegra del cuerpo.
 - Inyectaron dosis pequeñas de plutonio en pacientes hospitalizados para estudiar la biodistribución del material radiactivo en el cuerpo humano.
 - En otro estudio realizado en una escuela para niños con discapacidades psíquicas, se invitó a los menores a apuntarse a un «club científico», donde se les daba a comer cereales con dosis de referencia de isótopos radiactivos.

En los tres casos o no se solicitó el consentimiento o no se les informó lo que se les iba a administrar.





Estudio sobre la sífilis de Tuskegee

- Realizado por el servicio de salud pública de EEUU.
- El objetivo era estudiar detalladamente el desarrollo natural de la sífilis no tratada.
- Los sujetos fueron hombres negros pobres del sur de EEUU en su mayoría analfabetos.
- No se les informó de que eran sujetos de una investigación ni por qué se les sometía a reconocimientos médicos.
- **Todos los hombres habían sido diagnosticados con sífilis y ninguno de ellos recibió tratamiento.**

Cuando el estudio comenzó en 1932, no existía un tratamiento eficaz contra la sífilis, pero el estudio se prolongó hasta 1972, muchos años después de la generalización de la penicilina.



Estudio sobre la hepatitis de Willowbrook

- Los investigadores inyectaron deliberadamente una cepa del virus de la hepatitis en niños disminuidos psíquicos que vivían en una institución pública.
- La enfermedad estaba muy generalizada en la institución, que estaba masificada y carecía de unos niveles mínimos de higiene. Casi todos los menores que vivían en el centro contraían hepatitis en algún momento de otros niños.
- Como sujetos del estudio, se les aisló de los demás niños, se les instaló en un entorno más limpio, y recibieron mejor tratamiento, puesto que se les estaba estudiando.
- Los padres de estos niños autorizaron que se les inoculara el virus de la hepatitis. (La lista de espera para entrar en la institución era muy larga, y los padres que accedieron a que sus hijos se sometieran al estudio consiguieron saltar la cola para ser admitidos antes).

La investigación jugó un papel decisivo en el desarrollo de una vacuna preventiva eficaz contra la hepatitis vírica . Desde el punto de vista ético, ¿justifica el fin los medios?





Estudio Hospital Judío de Enf. Cron. de Nueva York

- Se realizó en pacientes ancianos.
- La mayoría de estos pacientes padecían demencia en algún grado, además de otras enfermedades diversas por las cuales estaban hospitalizados.
- El experimento consistió en la inyección de células cancerosas vivas en el cuerpo de los pacientes.
- Hicieron algún esfuerzo por obtener el consentimiento de los sujetos, cuyas facultades para otorgar un consentimiento estaban deterioradas. Sin embargo, ocultaron la información de que lo que les estaban inyectando eran células cancerosas.

Los investigadores estuvieron estudiando el sistema inmune y tenían la certeza de que las inyecciones no provocarían la aparición de un cáncer en los pacientes .

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1966 by the Massachusetts Medical Society

Volume 274

JUNE 16, 1966

Number 24

Reprinted from pages 1354-1360.

SPECIAL ARTICLE ETHICS AND CLINICAL RESEARCH*

HENRY K. BEECHER, M.D.†

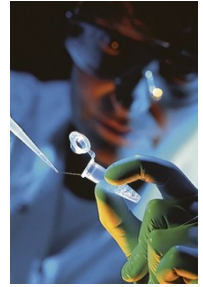
BOSTON



- En 1966 Henry K. Beecher, profesor de la Facultad de Medicina de Harvard, publicó un artículo "*Ethics and Clinical Research*", denunciando:
 - 50 ejemplos de abusos cometidos en investigaciones realizadas en varias Universidades y Centros de Salud importantes de los Estados Unidos.
 - De esas investigaciones, 22 eran las más escandalosas.



Regulación de la investigación en seres humanos



Declaración de Helsinki (1964), de la Asociación Médica Mundial, 59^a Asamblea. Seúl octubre 2008.

Informe Belmont (1979):

1. Respeto a la autonomía de las personas.
 - Consentimiento informado
2. Beneficencia.
 - No hacer daño.
 - Evaluación de la relación beneficio/riesgo
3. Justicia.
 - Selección equitativa de la muestra



Aplicación práctica de las normas

Cabría pensar que la mayoría de los problemas éticos de la investigación con seres humanos se han resuelto; sin embargo, lamentablemente no es así.

El problema radica en la complejidad de la investigación en el mundo actual, y en el hecho de que los principios éticos existen en una forma muy general que exige su interpretación en el momento de aplicarlos a casos específicos.



Problemas éticos en la Investigación Clínica

¿Se puede intervenir en el cuerpo humano con la intención de obtener conocimiento útil para el avance de la ciencia y, en consecuencia, para el beneficio de la sociedad? Y si es así:





Problemas éticos en la Investigación Clínica

¿En que condiciones?:

¿Sólo cuando el paciente pueda también beneficiarse directamente de la investigación?

¿Cuándo de la investigación no se deriven riesgos o estos sean mínimos? o

¿Bastaría con que el sujeto consintiera de forma libre y voluntaria?, en este caso,

¿Sería justo el sacrificio de uno grupo de individuos por el bien de la sociedad?

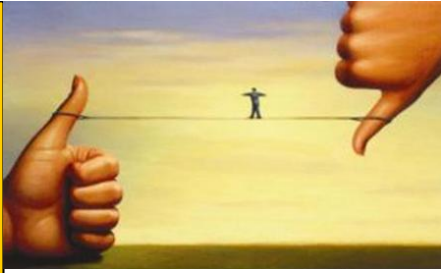
¿Cambiarían las cosas si el sujeto fuera un niño, un enfermo mental, un preso o una persona del tercer mundo?





Objetivo de la investigación

- La investigación es una actividad que pretende obtener primariamente un conocimiento, no procurar un beneficio
- La investigación en seres humanos se justifica en la medida en que es una condición de posibilidad de una práctica clínica correcta
- La investigación clínica tiene que tener su propia validación ética, independiente de la que damos a la propia práctica clínica



Problemas éticos en la investigación con seres humanos

- Proceso de consentimiento informado.
- Relación beneficio-riesgo.
- Corrección técnica.
- Utilidad social.
- Competencia del equipo investigador.
- Selección equitativa de la muestra.
 - Especial protección de grupos vulnerables.
- Privacidad y confidencialidad.
- Publicación de resultados.



¿Cómo se garantiza la aplicación práctica de las normas y principios éticos?

Uno de los procedimientos exigidos en todas las directrices que rigen la investigación consiste en que las propuestas para realizar investigaciones se sometan a un análisis prospectivo por parte de un ***comité ético de investigación independiente*** debidamente constituido.



Comité Ético de Investigación

Constituye una *garantía de procedimiento* que pretende:

- Asegurar que los riesgos de la investigación no sean tan altos que resulten inaceptables.
- Que la investigación sea sólida desde el punto de vista científico y técnico, de modo que tenga el potencial de reportar algún beneficio, al menos en cuanto a ampliación del conocimiento humano en una materia.
- Garantizar que los documentos de consentimiento informado revelen a los posibles sujetos una información pertinente.
- Los formularios de consentimiento estén redactados en un lenguaje que pueda entender el ciudadano de a pie.



Comité Ético de Investigación

El Comité Ético se revela como el elemento más importante, ya que ha de ***ponderar*** los aspectos *metodológicos, éticos y legales* del protocolo propuesto, así como el *balance de riesgo y beneficio*.



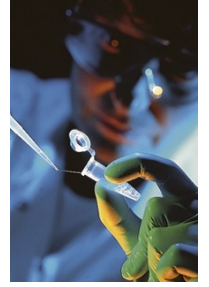
Problemas éticos en la investigación con seres humanos

Las personas que se someten a investigaciones pueden:

- ***Sufrir daños.*** En la investigación **no se pueden anticipar todos los riesgos**, ya que la actividad en sí misma entraña aspectos novedosos y por ello un cierto grado de incertidumbre. Y **el daño causado por un estudio de investigación puede acabar siendo mayor que los beneficios que pudiera reportar.**
- ***Sufrir injusticias.*** El uso de personas como «simples medios» o «instrumentos» para el beneficio de otros supone un trato injusto.



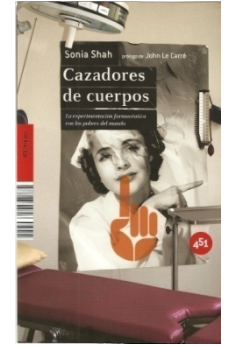
Problemas éticos en la investigación con seres humanos



En la investigación médica con seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses. Declaración de Helsinki. Art. 6



El respeto por las personas



El principio exige:

- Que se obtenga un *consentimiento informado* de cada individuo que vaya a participar en un estudio de investigación.
- La protección de la *confidencialidad de los datos* de la investigación, además de durante la realización de la misma investigación.
- La garantía de *confidencialidad en la selección de sujetos* de investigación y en actividades como entrevistas o encuestas domésticas.

¡El *consentimiento* no debe ser sólo **informado**, sino también **voluntario**!



El respeto por las personas

Respecto a la voluntariedad

Resulta cuestionable si el consentimiento para participar en un estudio de investigación puede ser plenamente voluntario:

- Cuando **su propio médico** también es el **investigador**.
- En situaciones en las que los **recursos son escasos** si los pacientes no disponen de acceso a una asistencia médica avanzada fuera del ensayo clínico.
- La **libertad** de los participantes para **retirarse** de un estudio a su voluntad, sean cuales sean sus motivos para hacerlo (los sujetos pueden ser reacios a retirarse si piensan que van a d un médico que a su vez es el investigador).





Beneficencia

- Exige que la investigación propuesta procure aprovechar al máximo los beneficios previstos y reduzca al mínimo los posibles daños.
- No presenta gran dificultad para su aplicación retrospectiva, pero resulta más problemático cuando se aplica en la investigación, donde por naturaleza se experimenta con algo nuevo.
- Los comités éticos han garantizar que el **diseño** de la investigación permita que se deriven beneficios de los resultados.



Beneficencia

La **valoración entre riesgos y beneficios** resulta muy complicada:

- La idea de **«encontrar el equilibrio entre riesgos y posibles beneficios»** en una investigación no deja de ser más que una metáfora, en el mejor de los casos.
- Los beneficios pueden desconocerse en gran medida; especialmente en las primeras fases de los ensayos clínicos.



Beneficencia

Para *reducir al mínimo los riesgos* hay que **garantizar la protección de las personas vulnerables.**

Para lo cual es necesario determinar qué sujetos son vulnerables en la investigación y cómo se les puede proteger más eficazmente.



Investigación en personas vulnerables



¿Cual el problema ético?

- Las personas vulnerables pueden ser más fácilmente manipulables, o influenciables y por tanto crear un desequilibrio en la distribución de cargas y beneficios de la investigación entre los miembros de la sociedad

Las personas vulnerables están sujetas a una “especial protección”



Investigación en personas vulnerables



Son vulnerables:

- Los menores.
- Los enfermos mentales y otras personas con deficiencias cognitivas.
- Las mujeres son vulnerables, en países o culturas en que viven sometidas y no se les permite tomar decisiones por ellas mismas.
- Las mujeres embarazadas por la protección del feto.
- Cuando la investigación se propone o se realiza en lugares donde escasean los recursos, se suele mantener que la mayoría de la población es vulnerable debido a su situación de pobreza.



Investigación en personas vulnerables



La investigación solo es aceptable cuando:

- No puede realizarse (“igualmente bien”) en grupos no vulnerables
- La información buscada interesa especialmente para su aplicación a dichos grupos
- El beneficio potencial directo para el sujeto de investigación es proporcional al riesgo
- En caso de beneficio potencial nulo, el riesgo que presenta la investigación es mínimo



La falsa concepción terapéutica. Equívoco terapéutico

- ◆ La creencia de que el objetivo de la investigación consiste en procurar un beneficio terapéutico a los sujetos, en vez de realizar una contribución al conocimiento científico generalizable.
- ◆ La creencia de los sujetos de que los investigadores toman decisiones en función de su interés médico particular como pacientes.
- ◆ Los médicos pueden contribuir sin darse cuenta al problema cuando exageran los beneficios de la investigación, o dan a entender que ya se conocen cuando, en realidad, **el objetivo de la investigación consiste en determinar esos posibles beneficios.**
- ◆ *La honestidad en la presentación de lo que se ofrece es el primer paso para evitar que se dé una falsa concepción terapéutica.* Además de dejarlo claro durante el procedimiento y el documento de consentimiento informado.



Justicia



- ✚ Justicia distributiva: *reclama una distribución justa de los beneficios y las cargas.*
 - Los sujetos no se deben seleccionar para la investigación por conveniencia ni por su capacidad de manipulación (cárceles, psiquiátricos).

- ✚ Justicia compensatoria: *lo que se debe a las personas.*
 - Asistencia y compensación por daños.



La mayor complejidad de la investigación

- **Estudio genético** suplementario de la investigación principal.
 - Requiere un consentimiento para la realización en el futuro de nuevas investigaciones con las muestras biológicas que han sido almacenadas.
 - La naturaleza de estas investigaciones no se puede conocer en el momento de tomar las muestras.
 - Información clara de que los estudios que se realizarán en el futuro no se conocen en el momento actual.





Consideraciones específicas de los EC en ER



- Corrección técnica
- Equívoco terapéutico
- Vulnerabilidad
- Privacidad y Confidencialidad
- Comunicación de resultados



Consideraciones específicas de los EC en ER



Corrección técnica

La reducida frecuencia de las ER hace que los diseños experimentales no sean siempre óptimos:

- Tamaño muestral pequeño.
- Ausencia de grupo control:
Los EC aleatorizados (controlados con placebo) son mal recibidos por pacientes y familiares)



Consideraciones específicas de los EC en ER



El equivoco terapéutico

- “*Therapeutic misconception*” (Appelbaum et al, 1982)
- Creer o hacer creer que el ensayo clínico se realiza para procurar un beneficio a los sujetos de investigación
- Dificultad del sujeto de investigación en apreciar que el objetivo de la investigación es obtener conocimiento y que cualquier beneficio para el propio sujeto es un subproducto



Consideraciones específicas de los EC en ER



Equívoco terapéutico

- Factores del investigador/promotor
 - Facilitar la inclusión en el estudio
 - Ofrecer una esperanza
- Factores del paciente
 - Creencias infundadas en el poder de la medicina
 - Dificultad en discernir entre el clínico-investigador y el clínico-terapeuta



Consideraciones específicas de los EC en ER



Un paciente con un enfermedad rara, ¿es, por ello, un paciente vulnerable?



Consideraciones específicas de los EC en ER



¿Es vulnerable un paciente con una enfermedad rara?

- Si son incapaces o menores de edad
- ¿Si hay un “carrera contra el reloj”?
- ¿Si hay una situación vital “desesperada”?
- ¿Si tienen una relación de dependencia grande con el investigador?



Consideraciones específicas de los EC en ER



¿Es vulnerable un paciente con una enfermedad rara?

- Minusvalorar el riesgo y sobrevalorar el beneficio



Consideraciones específicas de los EC en ER



Paradoja del “vulnerable necesitado”

- Especial protección implica que los riesgos han de ser proporcionales o mínimos
- Muchos pacientes con ER estarían dispuestos a correr importantes riesgos (o sus representantes legales a aceptarlos)
- ¿Cuál es el nivel de riesgo aceptable?



Consideraciones específicas de los EC en ER



Privacidad y confidencialidad

- Registros:
 - ✓ Investigación clínica
 - ✓ Epidemiológicos
 - ✓ Colecciones de muestras: biobancos

El indebido uso de estos datos puede llevar a una estigmatización social.



Consideraciones específicas de los EC en ER



Comunicación de resultados

- Derecho a saber.
- Derecho a no saber:
para evitar consecuencias psicológicas adversas e importantes no deseadas. Especialmente si la información no va asociada a la capacidad de modificar las circunstancias, ni representa una posible ventaja para el sujeto.



Conclusiones

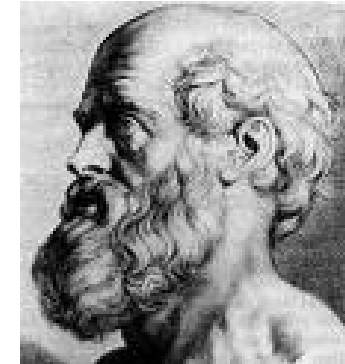


- ✓ La investigación con seres humanos tiene una importancia vital para el avance de la ciencia médica.
- ✓ Diferenciar entre práctica clínica e investigación puede ser difícil en las ER.
- ✓ La reducida frecuencia de las ER hace que los Comités de ética tengan que enfrentarse a diseños subóptimos.
- ✓ Los principios éticos desempeñan una labor importante en esta actividad, pero no procuran unas directrices precisas para las situaciones específicas.
- ✓ Importancia de las GUÍAS ÉTICAS DE INVESTIGACIÓN como la del Comité de Ética del Instituto de Investigación de ER.
- ✓ La compatibilización de la protección a los pacientes vulnerables con ER con la necesaria y muchas veces urgente investigación debe ser una prioridad para las Comités de Ética de la Investigación.



***LA VIDA ES BREVE,
EL ARTE LARGO,
LA OCASIÓN FUGAZ,
EL EXPERIMENTO
PELIGROSO,
EL JUICIO DIFÍCIL.***

(HIPÓCRATES)



Muchas gracias!

Enrique Soler Company



SERVEI DE FARMÀCIA
HOSPITAL ARNAU DE
VILANOVA - VALÈNCIA