



## **CURSO DE BIOÉTICA APLICADA A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

# **DILEMAS BIOÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME CARDIOMETABÓLICO**

**México D.F. 31 agosto, 2013**

**M.D., M.C. Guillermo Fanghänel Salmón**

**Jefe de la Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular  
Servicio de Cardiología, Hospital General de México,  
Investigador Nacional Nivel 2**

**Facultad de Medicina de la UNAM y**

**Clínica Integral del Paciente Diabético (CIPADI), Hospital Ángeles Mocel**



**GFS, 2013**

# Misión de los Comités de Ética en Investigación

- Desde 1996, con el advenimiento de un mayor número de investigaciones, se creó el COMITÉ DE ETICA E INVESTIGACION BIOMEDICA para salvaguardar los derechos de los pacientes sujetos a investigación.
- Este Comité tiene como funciones evaluar los aspectos éticos y científicos del protocolo de investigación, la competencia del equipo investigador, el consentimiento informado escrito y comprobar la compensación por daños.



# CÓDIGO DE BIOÉTICA

En México, la Secretaría de Salud participa en el movimiento universal de la responsabilidad bioética, que obliga a un proceso dialéctico del conocimiento científico y de las reflexiones morales, siendo la Comisión Nacional de Bioética el conducto para establecer este Código en cumplimiento del derecho constitucional de protección a la salud.  
Programa Nacional de Salud 2001-2006

# Desarrollo en la Investigación Farmacológica

---

Los ensayos clínicos son el puente obligatorio entre el descubrimiento preclínico de nuevos productos medicinales y sus usos generales. Eso quiere decir que deben hacerse ensayos clínicos antes de que los nuevos tratamientos investigados puedan ponerse a disposición del público, ya sea para su uso bajo receta, su venta libre o su utilización en clínicas.

# Desarrollo en la Investigación Farmacológica

---

- En promedio, el proceso de estudiar y ensayar una nueva droga dura 12-15 años y significa una inversión cercana a los US\$ 600 millones antes sea aprobada para su comercialización.
- ¡Y sólo una de 5.000 drogas que entran a la etapa de ensayos pre-clínicos será aprobada para uso terapéutico!.
- La mayoría de las moléculas (90%) son desarrolladas por las grandes casas farmacéuticas internacionales y no por las universidades u otros organismos.

# FDA Advisory Committee Recommends Cardiovascular Safety Studies for Diabetes Drugs

---

Sue Hughes  
Jul 03, 2008

**03 de julio 2008** - FDA y el Comité Asesor de Drogas Metabólicas decidió en una reunión, RECOMENDAR que los nuevos medicamentos para la diabetes deben ser sometido a estudios para descartar el riesgo cardiovascular.

Al año siguiente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) hizo lo mismo.

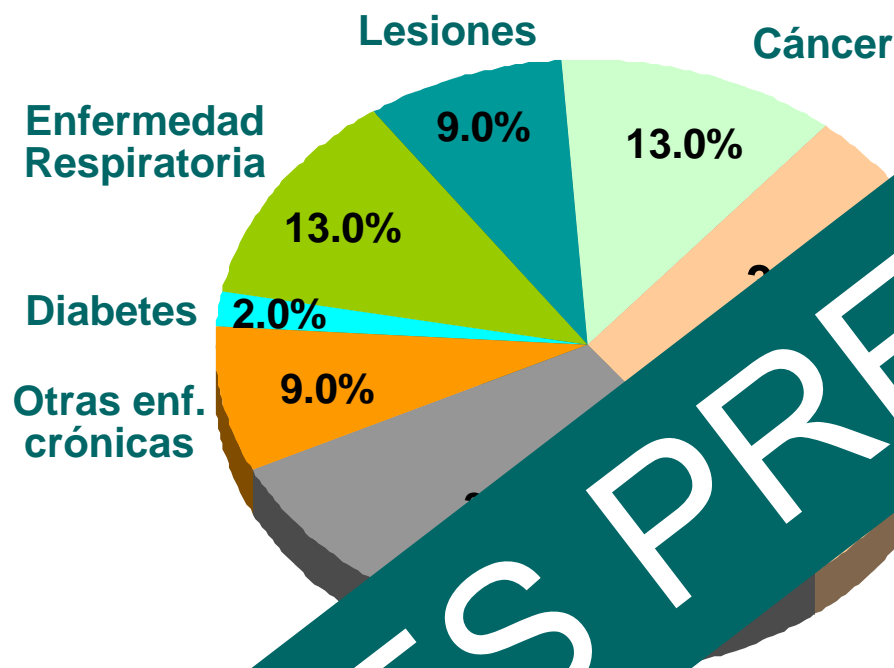


***Muy pocos pacientes  
Diabéticos saben que la  
ENFERMEDAD  
CARDIOMETABÓLICO  
es su problema de  
salud más importante***

# La enfermedad cardiovascular

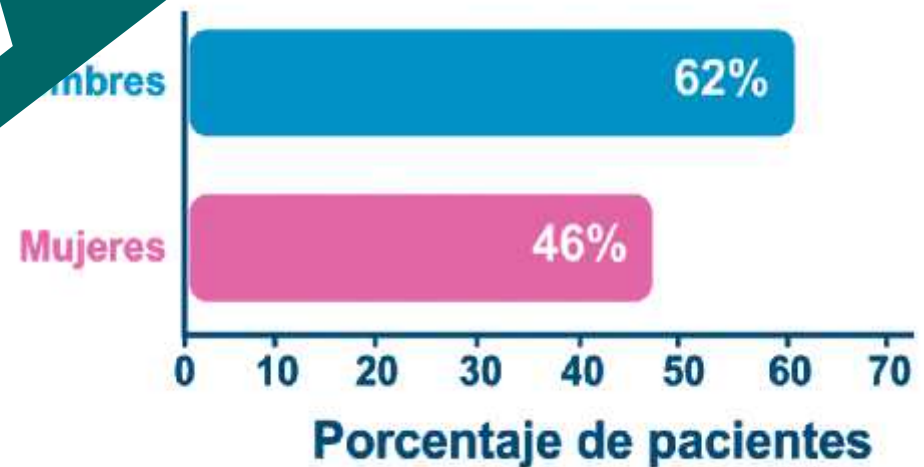
- Alta mortalidad

- Sorprende



EAC se establece muy tarde

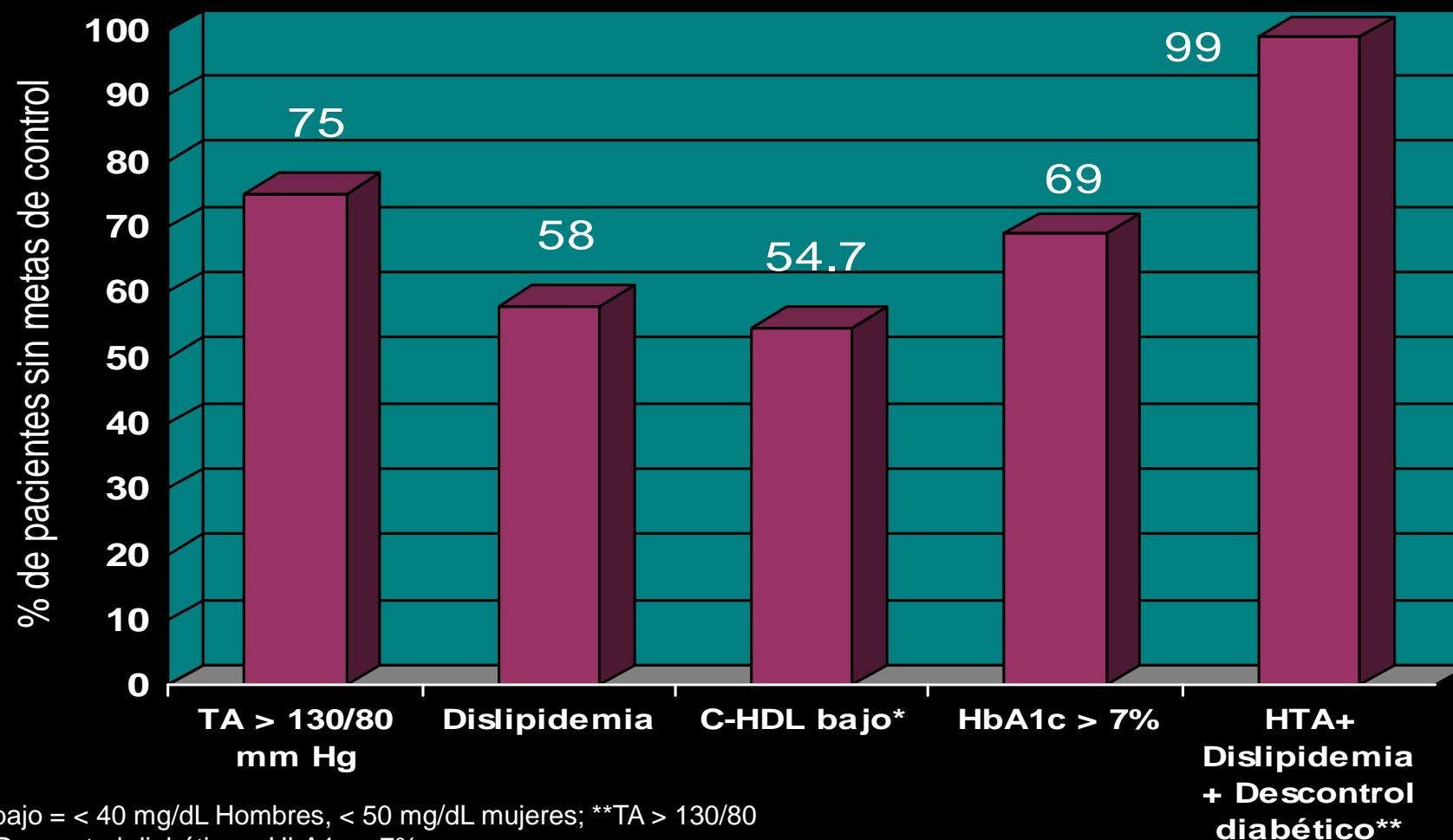
Infarto del miocardio (IM) o muerte  
presentación inicial de la EAC



Adapted from *Preventing Chronic Diseases – A Vital Investment* 2005.  
Adapted from *The Atlas of Heart Disease and Stroke* 2004.



# **POBRE CONTROL EN FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO**



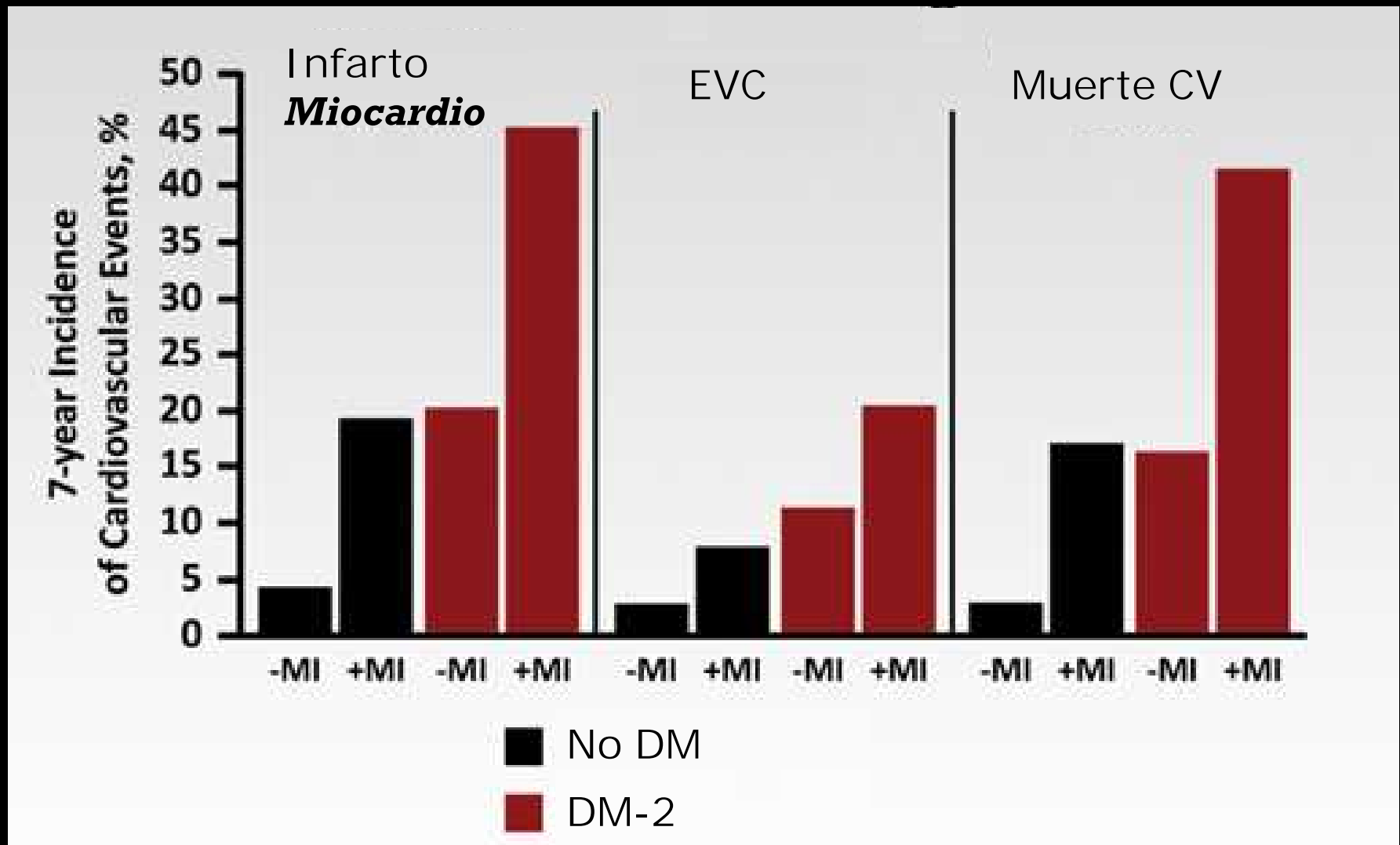
## ***La Epidemia CARDIOMETABÓLICA en la Diabetes en MÉXICO en las Próximas 24 Horas ...!!!***

---

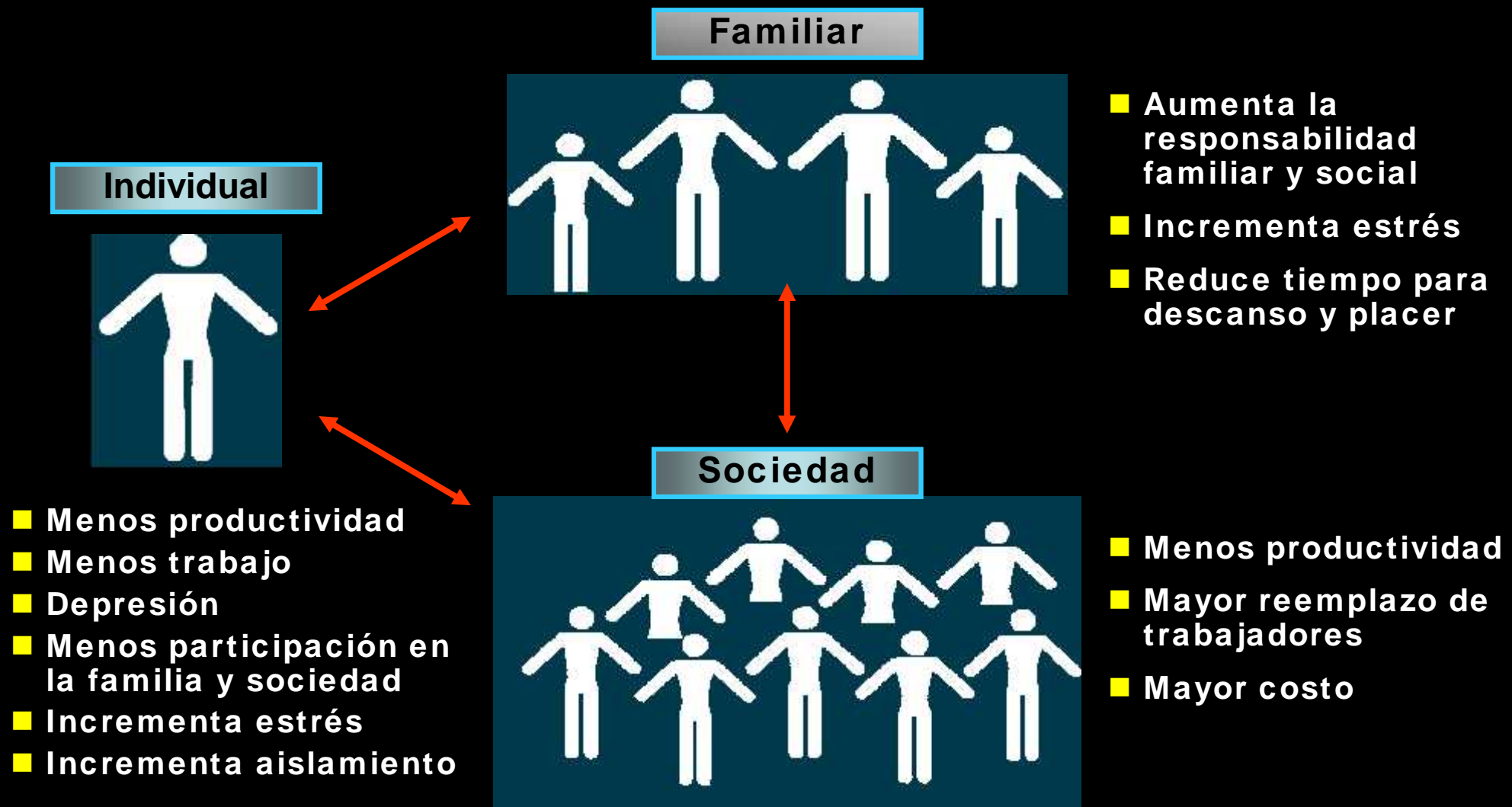
- 650 Nuevos Diabéticos serán diagnosticados
- 194 Diabéticos Morirán (> 70% será por Enfermedad Vascular)
- 45 Diabéticos quedarán Ciegos
- 56 Diabéticos serán diagnosticados con Falla Renal Terminal (ESRD)
- 78 Diabéticos serán Amputados

*Datos Obtenidos de diferentes fuentes por G. Fanghänel*

# ***Incidencia de Eventos CV en Sujetos con DM2 vs no DM***



# Impacto Social del S. Cardiometabólico



*International task force for prevention of CHD. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 1998;8:205-71.  
WHO. The Atlas of Heart Disease and Stroke 2004*

# ***¿Y CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL RIESGO CARDIOMETABÓLICO?***

Táctica

- Alcanzar las metas

Estrategia

- Disminuir el riesgo

Misión

- Aumentar el tiempo de vida con calidad

# Desarrollo en la Investigación Farmacológica

---

**Hay cuatro actores principales en el ámbito del ensayo clínico:**

- La autoridad regulatoria de fármacos,**
- El patrocinador del ensayo,**
- El investigador clínico y**
- El comité de ética.**

**Esos actores principales trabajan juntos en armonía dentro de un patrón estricto de interacción, permitiendo la recopilación de datos del ensayo de alta calidad de manera segura y ética.**

## Acuerdos y Desacuerdos con el Dictamen de FDA

- Los estudios de seguridad cardiovascular a largo plazo deben ser requeridos solo para los nuevos fármacos para la diabetes, o deberían ser también requeridos para los ya existentes?
- Los estudios tendrían que ser antes o después de su aprobación y comercialización?
- Si en los estudios de pre-aprobación se demuestra seguridad y/o beneficio cardiovascular es necesario hacer otro post-aprobación?
- ¿Qué tipo de población debe ser incluida y que tratamiento debe ser utilizado como comparador?

# **Acuerdos y Desacuerdos con el Dictamen de FDA**

---

- **Cuál sería la determinante estadística para definir el riesgo?**
- **Cómo diferenciar y evaluar otros factores de riesgo cardiovascular no relacionados a la droga?**
- **Qué tiempo se debe de tomar en cuenta para tener un análisis confiable?**
- **Cuál es la “N” a incluir para confiar los resultados?**
- **Cuál es el mejor diseño para realizar un estudio de seguridad cardiovascular?**



# Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) y Diabetes

- **Características en pacientes con diabetes:**
- **Presentación de EAC en edades tempranas<sup>1</sup>**
- **Alta incidencia de asintomática o silenciosa isquemia o infarto al miocardio (IM)<sup>2,3</sup>**
- **El tradicional efecto protector del genero femenino se....elimina<sup>4</sup>**
  - de hecho, mujeres con diabetes tuvieron un riesgo relativo de EAC fatal de 50% más alta que en hombres con diabetes

1. Wingard DL et al. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. Washington, DC: NIH; 1995. Publication 95-1468.

2. Wackers FJT et al. *Diabetes Care*. 2004;27:1954-1961.

3. Nesto RW et al. *Ann Intern Med*. 1988;108:170-175.

4. Huxley R et al. *BMJ*. 2006;332:73-78.

## ***Causas del Aumento del Riesgo de ECV en la Mujer***

- ✓ La mujer trabaja, es madre, atiende su casa, y se desvive por cuidar a los demás, pero no se ocupa de ella misma,
- ✓ Vive más que el hombre -entre 3 y 7 años según la OMS- pero su calidad de vida continúa siendo mucho menor que la de sus compañeros,
- ✓ A la mujer se le mide menos el riesgo y se le da menos terapia agresiva,
- ✓ Las mujeres están mas expuestas a factores de riesgo de ECV que los hombres,

## ***Causas del Aumento del Riesgo de ECV en la Mujer***

- La mortalidad CV es superior a la de todas las neoplasias ginecológicas juntas, y 20 veces mayor que las causas obstétricas,
- Mas mujeres mueren por ECV c/año (1 de c/2) que por las siguientes 7 causas de muerte combinadas
- 70% de las mujeres reconocen que su médico nunca ha discutido ECV con ellas,
- Solo 18% de las mujeres que han sido informadas de ECV se interesan en medidas preventivas,

# **Enfoque del Patrocinador por Nuevas Disposiciones de los Estudios de Riesgo Cardiometabólico**

---

- Reducción del desarrollo de medicamentos.
- Disuadir a las compañías farmacéuticas más grandes a invertir en programas de diabetes.
- Aumento del costo de los medicamentos para los pacientes.
- Preocupación de restar valor a otros resultados de interés en los pacientes con diabetes, al centrarse absolutamente en desenlaces cardiovasculares

# **Enfoque del Patrocinador por Nuevas Disposiciones de los Estudios de Riesgo Cardiometabólico**

---

- **Generalmente son post comercialización.**
- **Por lo anterior, el ensayo clínico tiene sus particularidades.**
- **La información completa a los investigadores esta encaminada a la seguridad del fármaco.**
- **Asegurar que los centros tengan personal capacitado e instalaciones apropiadas .**
- **Monitorear mas de cerca el ensayo y en particular solicitar el informe puntual de los eventos cardiovasculares.**

# **Enfoque del Patrocinador por Nuevas Disposiciones de los Estudios de Riesgo Cardiometabólico**

---

- **Se necesita gran inversión de tiempo, dinero.**
- **Reclutar pacientes que tendrán un mayor riesgo de resultados cardiovasculares, que puede no ser la generalidad de los pacientes que desea tratar.**
- **El margen de beneficio de estos medicamentos es enorme.**
- **Puede reducir su margen de beneficio y todavía tener bastante éxito.**
- **Antes se incluían pacientes de bajo riesgo. Ahora son de alto, ¿Qué va a pasar?.**

# **La realidad con el Dictamen de FDA**

---

- **La industria farmacéutica no ha frenado el desarrollo de medicamentos para diabetes por estas nuevas normas, más bien lo ha incrementado.**
- **En la actualidad hay 35 grandes ensayos fase 3 y 4 en curso con agentes para diabetes, que evalúan puntos finales cardiovasculares como resultados primarios**

# **Enfoque del Investigador por Nuevas Disposiciones de los Estudios de Riesgo Cardiometabólico**

---

- **Proteger los derechos y el bienestar de los participantes.**
- **Cumplir con las BPC y otros lineamientos.**
- **Requerimiento de mayor tiempo y esfuerzo.**
- **Informar al CE de cualquier evento adverso.**
- **Asegurar que haya un proceso explícito del consentimiento informado con los participantes**
- **Proteger la identidad de los participantes.**



# Enfoque del Investigador por Nuevas Disposiciones de los Estudios de Riesgo Cardiometabólico

---

- ❖ Asegurarse contar con personal capacitado.
- ❖ Comprometerse con la seguridad del paciente de alto riesgo.
- ❖ Tener bien definido la motivación y el tiempo para la investigación a largo plazo.
- ❖ Razonar los criterios de inclusión, seguimiento, apego, motivación y abandono.
- ❖ Contar con acuerdo con patrocinador bien definido.
- ❖ Cuidar los términos en seguros médicos

# **Enfoque del CEI por Nuevas Disposiciones de los Estudios de Riesgo Cardiometabólico**

---

- ❖ **Cuidar la factibilidad del centro de investigación.**
- ❖ **Solicitar reportes cuando menos cada 6 meses.**
- ❖ **En base al progreso de los resultados determinar terminación temprana.**
- ❖ **Discutir seguridad de comparadores (¿es ético el uso de placebo en pacientes de alto riesgo?).**
- ❖ **Solicitar que el Seguros de protección al paciente especifique la cobertura de gastos por eventos cardiovasculares en relación con el fármaco del estudio.**

Nadie puede retroceder e  
iniciar un nuevo principio,  
pero cualquiera puede  
iniciar hoy un nuevo final.

*María Robinson*



**GRACIAS Y  
*!HASTA LA PRÓXIMA!***

**gfangh@yahoo.com**



**GFS, 2013**