Fundamentos, orígenes y consideraciones bioéticas al interior de los CEI

Comités de Ética en Investigación (CEI's)

Germán Novoa Heckel MD PhD

Julio 2, 2016

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los procesos necesarios para el arbitraje ético de protocolos de investigación

Una guía general de organización, atribuciones y comportamientos deseados

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Lo que se requiere…

"La sociedad justamente espera que la investigación médica en sujetos humanos esté supervisada con rigor.

Uno de los aspectos es asegurar que la investigación sea ética.

La otra faceta es que exista revisión experta del trabajo por realizarse.

Los investigadores deben mostrar a otros sin lugar a dudas que la investigación es adecuada en todo sentido."

Editorial. Intern. J of Pharm Med. 1997; II,3:119 4

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Breve reseña histórica

- Detonación de dos bombas atómicas (Hiroshima y Nagasaki)
- Atrocidades llevadas a cabo por médicos en campos de concentración nazis durante

la Segunda Guerra Mundial (1939-1945);

- Investigación sobre hepatitis en donde se infectó deliberadamente a niños con retardo mental en una prestigiosa institución (1956),
- Inyección de células cancerosas a un grupo de ancianos en el Hospital Judío de

Enfermos Crónicos(1963), hechos ocurridos en Nueva York;

- Tuskegee (Alabama) en donde a 200 enfermos de sífilis de raza negra no se les informó sobre la enfermedad ni se les indicó tratamiento alguno, a pesar de conocerse poco después los beneficios de la penicilina (1932-1972).
- A estos casos se sumó el de la Talidomida (1962),

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Violaciones éticas en la experimentación en humanos

- **En 1966 un estudio de meningitis bacteriana en Nigeria que pasaba por una epidemia de meningitis.**
  - 100 niños recibieron el antibiótico trovafloxacina (no aprobado para niños todavía) y otros 100 recibieron ceftriaxona (antibiótico bien establecido).
  - 11 murieron: Cinco con trovafloxacina y seis con ceftriaxona.
  - La investigación subsecuente sugirió que el estudio no fue aprobado apropiadamente,
  - que la dosis de ceftriaxona fue demasiado baja, y que el consentimiento informado no se obtuvo y que a las familias no se les dijo había un antibiótico alternativo y efectivo (cloranfenicol), el cual se estaba distribuyendo gratis en ese mismo hospital.

- **Jesse Gelsinger (1981-1999)**
  - paciente con una enfermedad rara, deficiencia de ornitin transcarbamilasa,
  - fue voluntaria para un experimento de terapia génica.
  - Se le inyectaron genes correctores a través de un vector viral, aún cuando
  - los estudios en animales sugerían toxicidad del vector.
  - Tres días más tarde murió.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Violaciones éticas en la experimentación en humanos

- **En 2001, Ellen Roche, voluntaria en un estudio de fase I, murió por inhalación de hexametonio.**
  - Se sugirió posteriormente que se subestimó la toxicidad de la sustancia (establecida en la literatura), y que
  - la voluntaria había estado empleada en los laboratorios de la propia universidad (Johns Hopkins), con lo cual
  - había una posible coerción para tomar parte en el estudio.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Ética de la experimentación en humanos

Principialismo en la investigación:

- autonomía (participación libre sin coerción),
- beneficencia (anticipación de algún beneficio),
- no maleficencia (ausencia de daño) y
- justicia (deber o no de participar en un estudio).

- *Principios violados todos ellos en el pasado (Nazis, Tuskegee, etc.).*

  - Nüremberg, Helsinki, CIOMS, ICH, CRF y otros muchos códigos y reglamentos protegen a los sujetos de experimentación hoy en día.
  - Los derechos del individuo por encima de la búsqueda de cualquier avance de la ciencia
  - El primer principio es el de 'Consentimiento Informado'.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Antecedentes de los Comités de Ética

- Origen: Comités de Investigación y Ética (CIE)
- Organizados en un principio en los EUA-
  - 1974, Acta Nacional de Investigación -*National Research Act*-
  - Por la que se creó la National Comission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research .
  - Que en cuatro años de labor definió la existencia obligatoria de un Ethical Advisory Board.
  - El cual dio bases en 1978 para la publicación del Belmont Report.
  - Principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.
  - Las aplicaciones prácticas son: el Consentimiento Informado, el balance entre beneficios y riesgos y la selección equitativa de los sujetos de experimentación.

- México (con mayor solidez) década de los 80's.
- Enmendados, regulados y registrados con obligatoriedad en un inicio a partir de 2009, 2013.
- COFEPRIS y CONBIOETICA.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Temas a tratar

I. **Organización interna de un Comité en Materia de Investigación para la Salud**

II. CONBIOÉTICA: Las Guías de la Conbioética. Conclusiones y recomendaciones

III. Bases operativas para Comités: Límites, factores de éxito, debate y moderador

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI

Organización interna de un Comité en Materia de Investigación para la Salud

Como operan y que solicitan los Comités

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

¿Cómo se organiza internamente un Comité?

Un juego de PNO's (Procedimientos Normalizados de Operación) **típico** (todos los rubros se utilizan tanto para ética como para investigación)**:**

- CIE-001.0 *Responsabilidades del Comité Institucional*
- CIE-002.0 *Membrecía y Entrenamiento del CIE*
- CIE-003.0 *Conducción de las Reuniones del CIE*
- CIE-004.0 *Mantenimiento de Documentos del CIE*
- CIE-005.0 *Revisión de la Investigación por parte del CIE*
- CIE-006.0 *Revisión del Consentimiento Informado*
- CIE-007.0 *Revisión de Material Publicitario*
- CIE-008.0 *Revisión de Reportes Obligatorios no calendarizados del CIE*
- CIE-009.0 *Revisiones Exentas y Expeditas del CIE*

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Alcance

- *Las atribuciones del Comité aplicarán a todas las actividades de investigación que incluyan seres humanos que suponga un grado de riesgo a los participantes en grado mínimo o mayor que el mínimo, independientemente de su diseño, empresa o instancia de patrocinio y fondo de apoyo económico.*

Grados de riesgo en la Investigación en humanos*:

- I.- Investigación sin riesgo.
- II. Investigación con riesgo mínimo.
- III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo.

*REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1982)

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los Comités de Ética en Investigación

- Los Comités de Ética
  - **velan por la seguridad y los derechos de los sujetos de investigación**.
- Basan su actuación en
  - **Principios de códigos universales ética: Nüremberg, Helsinki, CIOMS.**
- Los fundamentos en los 4 principios de Beauchamp y Childress de:
  - **respeto por las personas, beneficencia, no maleficencia y justicia**,
    - Promulgados a partir de
      - **Informe Belmont en 1979**.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los Comités de Ética en Investigación

Los **Comités de Ética** aprueban **protocolos de investigación que cumplen los siguientes *prerrequisitos* generales** y fundamentales:

- **Los riesgos de los participantes del estudio han sido minimizados.**
- **Los riesgos son razonables en relación con los beneficios anticipados.**
- **La selección de los participantes en el estudio es equitativa.**
- **El Consentimiento Informado (bajo información) es obtenido y documentado de forma apropiada.**
- **Existen previsiones adecuadas para el monitoreo de los datos recolectados para asegurar la seguridad.**
- **La privacidad de los participantes y la confidencialidad de los datos están protegidas.**
- **Existe un Consentimiento Informado.**

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Atribuciones de los Comités

- **Consignar una aprobación o desaprobación**
- **solicitar cambios**
- **Impugnar - y, en casos extremos**
- **cancelar una investigación en curso**

Otros:

- Soporte técnico y legal
- Comparte responsabilidades con el investigador
- Trabajo conjunto con las autoridades en el cumplimiento de políticas, reglamentos, normas y guías, lineamientos.
- Seguimiento a los estudios

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Seguimiento de un protocolo aprobado

El seguimiento se realiza:

- Por parte del secretario(a) del comité.
- En relación con los aspectos éticos (cambiantes) involucrados:
  - Nuevas evidencias sobre eficacia y seguridad.
  - Seguridad (eventos adversos).
  - Amenazas a la seguridad e integridad de los participantes.
  - Otros que involucren cambios a los aspectos éticos pre-aprobados.
- De acuerdo con la legislación vigente (anualmente o más frecuentemente).
- El expediente se cierra con el informe final o el documento de cancelación.
- Es posible (y deseable) realizar auditorías (sospechas de malas prácticas).

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Sección técnica del protocolo (Sección: *Comités de Investigación*)

- **Investigación que tenga sentido.**
- **que sea congruente y técnicamente adecuada.**
- **que todos los detalles del protocolo sean consistentes.**
- **Con visos de dar como resultado un conocimiento válido bajo toda norma.**
- **Que sea verificable y reproducible.**
- **Deberá responder a una pregunta de investigación original y novedosa.**
- **Tomará en cuenta todos los pormenores técnicos y diseño estipulados en las BPC's.**
  - tanto para la elaboración del protocolo como en lo que atañe a la conducción del estudio
- **Guías BPC emitidas por la ICH (Conferencia Internacional de Armonización,1990), tópico E6.**

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Ética de la experimentación animal

- Hay desacuerdo público en el uso de animales para investigación.
- Esta investigación beneficia principalmente a los humanos.
  - _ 'Duties Toward Animals' ('Deberes hacia los animales') (Immanuel Kant)
  - _ 'A Utilitarian View' ('Una visión utilitaria') (Jeremy Bentham)
  - _ 'All Animals Are Equal' ('Todos los animales son nuestros iguales') (P. Singer)

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Temas a tratar

I. Organización interna de un Comité en Materia de Investigación para la Salud

II. **CONBIOÉTICA: Las Guías de la Conbioética. Conclusiones y recomendaciones**

III. Bases operativas para Comités: Límites, factores de éxito, debate y moderador

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El documento de la Comisión Nacional de Bioética

- *"Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación"*
- Tercera edición (vigente) 2012.
- Primera edición 2009.
- Detalles para la integración de Comités de ética en Investigación (CEI).

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Definición de la CNB

Los Comités de Ética en Investigación:

- *órganos colegiados*
- *autónomos,*
- *institucionales,*
- *interdisciplinarios,*
- *plurales*
- *de carácter consultivo*
- *evalúan y dictaminan protocolos de investigación en seres humanos.*

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Conceptualización del Comité de Ética en Investigación

- ***Autónomos:***
  - *Deben estar libres de influencias políticas, religiosas y económicas.*
- ***Institucionales:***
  - *Pertenecen a una institución del Sistema Nacional de Salud y agrupan figuras jurídicas delimitadas por el conjunto de normas que regulan determinadas situaciones dentro del contexto bioético.*
- ***Interdisciplinarios:***
  - *Hacen converger los conocimientos de distintas disciplinas de tipo filosófico, científico, social, antropológico, psicológico, técnico, legal, así como los del cuidado de la salud y de la investigación en salud, para el análisis y posible solución a un problema.*
- ***Plurales:***
  - *Reconocen y promueven la diversidad y tratan de alcanzar acuerdos razonables entre diversas posturas, dentro de una discusión que parta de mínimos compartidos.*
- ***Consultivos:***
  - *Buscan determinar los valores de la ética social y fungir como órganos de primera instancia para la emisión de dictámenes, opiniones o recomendaciones de carácter general.*

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Comités: Conceptualización

Los CEI constituyen

- ***espacios de deliberación,***
- ***en los que se desarrolla la discusión y la reflexión***
- ***en un ambiente de libertad y tolerancia.***

Dichos grupos colegiados

- ***desempeñan un rol social junto con el investigador,***
- ***apoyando la investigación con la finalidad de resolver los dilemas éticos que plantea cada una de las investigaciones.***

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los Comités Representan:

- ***Una guía y un apoyo de la conciencia del investigador.***
- ***Una protección de los participantes en la investigación.***
- ***Una garantía pública de respeto a la dignidad y derechos humanos.***
- ***Elemento para fomentar educación interdisciplinaria multisectorial.***
- ***Una parte esencial de la conciencia bioética institucional.***

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Objetivos de los Comités (CNB)

a. ***Contribuir a salvaguardar la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de todos.***

b. ***Proporcionar asesoría a los titulares de los establecimientos e instituciones.***

c. ***Vigilar la aplicación de la normatividad y contenidos éticos en materia de investigación.***

d. ***Fomentar que los beneficios y las cargas de la investigación sean distribuidos entre los grupos y clases de la sociedad.***

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Las funciones de los Comités de Ética en Investigación son:

a. Elaborar lineamientos y guías éticas institucionales en materia de investigación para la salud.

b. Evaluar y dictaminar los contenidos éticos en los protocolos.

c. Realizar el seguimiento a las recomendaciones de carácter ético que correspondan a los protocolos.

d. Coadyuvar en la aplicación de la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación.

e. Establecer mecanismos de colaboración con otros Comités.

f. Elaborar los informes.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Temas a tratar

I. Organización interna de un Comité en Materia de Investigación para la Salud

II. CONBIOÉTICA: Las Guías de la Conbioética. Conclusiones y recomendaciones

III. **Bases operativas para Comités: Límites, factores de éxito, debate y moderador**

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Bases operativas para Comités*

Debate, límites y moderador, factores de éxito

*Video

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los dilemas y el debate en bioética

- El debate es a partir de *dilemas* (bio)éticos.
- No tienen una solución única y todas igualmente (in)aceptables.
- Se debate acerca de la conveniencia de una u otra solución.
- Solución apropiada para cada persona, lugar y circunstancia.
- La solución en forma de recomendación exclusivamente.
- El acuerdo se dará por consenso (ni votación, ni mayorías).
- La discusión se prolongará lo necesario hasta alcanzar consenso.
- Todas las contribuciones son importantes;
- Se les debe conceder tiempo suficiente a cada una.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Límites de los Comités de Ética en Investigación

- Los comités no son organismos de debate *legal*, aunque puede entrar en la discusión (lo legal).
- Las resoluciones del Comité *recomendaciones y no imposiciones forzosas.*
- *Los Comités funcionan a partir de preceptos morales, que si bien deben ser observados, no constituyen leyes.*
- La ética *orienta*, no obliga. Solo puede sancionar moralmente.
- Puede cancelarse un estudio con base en resoluciones éticas.
  - Ejemplo: Un caso de fraude turnado a las autoridades competentes.
  - FDA publica listas (sanción moral) de investigadores amonestados.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los dilemas y el debate (Bio)ético: *El moderador*

- Establece (define) las reglas,
  - Respeto absoluto a los participantes y participaciones
  - tiempos de participación individuales,
  - posturas y finalidad del debate,
  - contenidos válidos y
  - acotaciones p. ej. de tiempos: total, descansos, otros, etc.
- Da la palabra, aplica respeto y justicia integral valorativa para cada caso de participación,
- Hace resúmenes, sinopsis, simplifica, aclara, ejemplifica, resuelve dudas,
- Cuida de que se vaya construyendo consenso,
- Concluye a nombre de todos.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Factores de éxito que intervienen positiva o negativamente en el trabajo de los comités

- ✓ Apoyo de la dirección de la institución.
- ✓ Carácter multidisciplinario del comité.
- ✓ Manutención de la periodicidad al menos mensual de las reuniones.
- ✓ Participación de representantes de usuarios o posibles sujetos.
- ✓ Capacitación de sus miembros para revisión ética y temas de bioética.
- ✓ Independencia del comité para emisión de sus juicios.
- ✓ Existencia de una base de datos.
- ✓ Recursos humanos y materiales suficientes para su funcionamiento.
- ✓ Conocimiento de las directrices éticas por los investigadores.
- ✓ Cantidad de proyectos para revisar.
- ✓ Carga de trabajo en las instituciones.
- ✓ Seguimiento de los proyectos.

Campos-Pavone E. L., Cabral-Schveitzer M. Responsabilidad Social de los Investigadores. En: Ensayos sobre Ética de la Salud: Investigación. Vol. 2. Aspecto Sociales. UAM. 2015.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Referencias mínimas

(1) Acuerdo del 31 de octubre de 2012, publicado en el Diario Oficial, denominado: ACUERDO por el que se emite las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5276107&fecha=31/10/2012 Consultado el 18/09/13.

(2) (2)NOM 012 del 4 de enero de 2013, publicada en el Diario Oficial, denominada NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 Consultado el 20/09/13.

(3) International Conference on Harmonization. http://www.ich.org/about/history.html Consultado el 15/09/13.

(4) Lineamientos Para Cumplir Las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación Para la Salud, disponibles en la página de Cofepris (Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios), con fecha 31 de mayo de 2012. http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/Lineamientos%20Bioequivalencia/Lineamientos%20BPC%2031052012.pdf Consultado el 23/09/13.

(5) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html Consultado el 18/09/13.

(6) Beauchamp, TL. Childress, JF.Principles of Biomedical Ethics. 5th Edition. Ed Oxford University Press Inc. 2001.

(7) Ley General de Salud. http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf Consultado el 23/09/13.

(8) *Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación*, http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/registrocomites/Guia_CEI.pdf Consultado el 18/09/13.

(9) Clive C.M. Handbook of SOP's for Good Clinical Practice. 2nd Ed. Informa Healthcare USA, Inc. 2007. Pp. 191-225.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Principios Básicos

- La Investigación debería ser llevada a cabo de acuerdo con los principios éticos universales

- – autonomía,
- – beneficencia y no-maleficencia,
- – justicia.

Consejo de Europa. **Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación.** Enero 2012.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Principios Bioéticos Universales

- **AUTONOMÍA**
  - Gr. *Autos* = uno mismo; *nomo* = norma, gobierno, regla. Es la capacidad de tomar decisiones con conocimiento y sin coerción Es el ejercicio libre de la razón y voluntad humana.
- **NO MALEFICENCIA**
  - Obligación de no infligir de forma intencionada (Hipócrates = no dañar) La norma es no matar, no causar sufrimiento o no ofender
- **BENEFICENCIA**
  - Obligación de promover el bien y prevenir el no inflingir daño o removerlo. La norma es defender los derechos de los demás. Es misericordia, amabilidad y caridad
- **JUSTICIA**
  - Es buscar equidad en el acceso al cuidado de la salud y el tratamiento apropiado en base a lo que es debido a los pacientes. Es dar a cada persona según su necesidad; según lo que merece; y de la misma forma que a los demás. Valida las demandas para que se conviertan en derechos

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Autonomía

- La capacidad de una persona de tomar decisiones personales.
- En particular ejercido por el consentimiento libre e informado,
- Que puede ser retirado en cualquier momento

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Beneficencia y no-maleficencia

- Maximizar los primeros y minimizar los segundos.
- En particular diseño sólido que cumpla con los criterios de calidad científica.
- Que los investigadores sean competentes
  - A partir de obligaciones y estándares profesionales relevantes
  - *'Primum non nocere' (ante todo, no hacer daño)*

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Justicia

- Engloba la imparcialidad y la equidad.
- “Quién debería beneficiarse de la investigación y soportar los riesgos y cargas que conlleva.”
- Principio conocido como justicia distributiva.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Principios Bioéticos en Investigación Clínica

Los dilemas éticos de la Investigación Clínica: ¿Qué debiéramos evaluar?

Germán Novoa Heckel MD PhD

Julio 2, 2016.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

En un inicio…

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Principios Bioéticos

I. **Criterios éticos en el diseño de un estudio.**

II. Criterios éticos en la conducción de un estudio. Vulnerabilidad.

III. Sesgos en la planeación, conducción y evaluación de nuevos medicamentos.

IV. Problemas éticos derivados de la participación de pacientes en investigaciones.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

I. Criterios éticos en el diseño de un estudio

El estudio clínico aleatorizado

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Introducción: Investigación Clínica

- Se invierten considerables sumas de dinero.
- Lo anterior puede introducir sesgo.
  - Ocasionado por errores metodológicos:
  - La selección inadecuada de comparadores, dosis.
  - Puntos finales sustituidos, subrogados o compuestos.
  - Publicación principalmente con hallazgos positivos.
  - A veces sin tomar en cuenta la seguridad.
  - Etc.
- En un contexto legal que no requiere un valor agregado para los nuevos medicamentos

Garattini S , Bertele V . Ethics in clinical research. Journal of Hepatology 51 (2009) 792–797

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Introducción (continúa..)

- El sesgo promueve el uso del placebo.
- Búsqueda de una no-inferioridad.
- Acceso a productos menos efectivos (o seguros, tolerables, convenientes)
- No satisfacen a pacientes ni médicos
- Tarea de definir el lugar en la terapia y sus papeles respecto a medicamentos existentes.
- Legislación designada a cumplir con intereses comerciales
- *Más que necesidades de salud.*

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

PROBLEMAS ÉTICOS DEL ENSAYO COMPARATIVO ALEATORIZADO

- Primera consideración ética: validez científica.
- Diseño científicamente válido cumple con:
  - Validez (resultados verdaderos)
  - generalizabilidad (ampliamente aplicables).

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

PROBLEMAS ÉTICOS DEL ENSAYO COMPARATIVO ALEATORIZADO

- **Lo anterior protege de:**
  - Un resultado falso
  - La imposibilidad de aplicar a otros casos similares.

- **Sin validez científica, la investigación no puede:**
  - Generar el conocimiento que pretende.
  - Producir ningún beneficio y
  - No justifica la exposición de los sujetos a sus riesgos.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Preguntas iniciales para un buen diseño

¿Requiere la pregunta un estudio clínico?

- Aleatorización
- Grupo Control
- Protección en relación con conflictos de interés
- Consentimiento informado

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Principios Bioéticos

I. Criterios éticos en el diseño de un estudio.

II. **Criterios éticos en la conducción de un estudio. Vulnerabilidad.**

III. Sesgos en la planeación, conducción y evaluación de nuevos medicamentos.

IV. Problemas éticos derivados de la participación de pacientes en investigaciones.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

II. Criterios éticos en la conducción de un estudio

¿Cómo se debiera llevar a cabo la investigación?

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Criterios éticos en la conducción del estudio

- Valor (Value).
- Validez científica.
- Selección con justicia de los participantes.
- Balance favorable de riesgo/beneficio.
- Revisión independiente.
- Consentimiento informado.
- Respeto por los participantes.

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA, 2000; 283(20):2701-2711

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Valor

- Importancia social, científica o clínica:
  - Conducir a mejoras de la salud
  - Conducir al bienestar de la población
  - Generar información de los sistemas biológicos
- Requisito ético por dos razones:
  - Por el uso responsable de recursos limitados.
  - Porque debe evitar la explotación

  (no exponer a riesgos sin la posibilidad de beneficio).

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Validez Científica:

La metodología debe ser válida y realizable:

- Con objetivo científico claro.
- Principios, métodos y prácticas seguros, aceptados.
- Con poder suficiente para probar el objetivo.
- Con plan de análisis de datos verosímil.
- Que debe poder llevarse a cabo.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Selección Equitativa del sujeto

- Grupos de sujetos relacionados con estudio.
- A todos misma oportunidad de participar.
- En condiciones de beneficiarse con un resultado positivo.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Proporción favorable riesgo-beneficio

- Los riesgos potenciales se minimizan.
- Los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan.
- Los beneficios potenciales son proporcionales o exceden los riesgos asumidos.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Evaluación Independiente

- Revisión por peritos
  - No afiliados al estudio y
  - Con autoridad para aprobar, enmendar o, cancelar la investigación.
- Los miembros de estos comités deben tener
  - formación en investigación y epidemiología,
  - algunos de los miembros deben poseer elevada calificación científica,.
  - balance entre las categorías de los investigadores y de los revisores.
  - Debe existir una representación de la comunidad.
  - La composición de estos comités debe ser multidisciplinaria.
  - Los miembros deben cambiar periódicamente.
- Se minimiza el impacto de los posibles conflictos de intereses
- Aquí descansa la responsabilidad de integridad de la investigación.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Consentimiento Informado.

- Procedimiento del principio de autonomía.

Definición:

- Es el procedimiento que garantiza que el sujeto:
  - ha expresado voluntariamente su intención de participar,
  - después de haber comprendido la información que se le ha dado.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Consentimiento Informado

- Los requisitos incluyen:
  - Finalidad, riesgos, beneficios y alternativas a la investigación,
  - Comprensión del sujeto de esta información y de su propia situación clínica,
  - La toma de una decisión libre no forzada.

- Grupos vulnerables:
  - Acentuada incapacidad de una persona de proteger sus propios intereses.
  - Excepciones aplicables.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Respeto a los sujetos inscritos

- Respetar la autonomía:
  - **Dar valor a las consideraciones y opciones de las personas autónomas.**
  - **Abstenerse de poner obstáculos a sus acciones.**
  - **Exceptuando que sean perjudiciales para los demás (principios de no-maleficencia y justicia).**

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Respeto a los sujetos inscritos

- El respeto implica:
  - Permitir al sujeto cambiar de opinión y retirarse.
  - respetar su privacidad (reglas de confidencialidad).
  - informar los datos nuevos acerca de riesgos y beneficios.
  - informar a los sujetos los resultados de la investigación.
  - Vigilar el bienestar del sujeto a lo largo de su participación.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Respeto a los sujetos inscritos

- El sujeto tiene la capacidad de darse a sí mismo su actuar como persona.
- En forma autónoma tiene la libertad de elegir.
- Al elegir se cumplirán tres condiciones:
  - **La intencionalidad**: se tiene o no se tiene, no tiene grados;
  - **El conocimiento**: grado de entendimiento o comprensión de la acción.
  - ***La ausencia de control externo***

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Ausencia de control externo

- Se afecta por:
  - **La coerción:**
    - la influencia intencional y efectiva en una persona bajo amenaza de provocación de daños indeseados y evitables.
  - **La manipulación:**
    - Influencia intencional y efectiva por medios no coercitivos.
  - **La persuasión:**
    - Influencia intencional de inducir a aceptar libremente creencias, actitudes y/o valores del persuasor.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Vulnerabilidad y explotación

Análisis desde la perspectiva Latinoamericana

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El asunto de la vulnerabilidad de los sujetos (mundo en desarrollo)

- Vulnerabilidad lo contrario de empoderamiento.
- Normas, directrices y comités, importantes para reducirla.
- Necesidad de empoderar
  - a través del debido esclarecimiento y de su emancipación
  - promoviendo autonomía y desarrollo de capacidades).
- Influencia de los aspectos contextuales en el consentimiento y en el reparto de las cargas y beneficios individuales y sociales.
- Marco analítico que tome en cuenta las influencias políticas, sociales, culturales y económicas en la toma de decisiones relativas a la salud.
- Aspectos sociales, institucionales e individuales.

- [Ver: Ética del cuidado. Corriente bioética contemporánea]

Campos-Pavone E. L., Cabral-Schveitzer M. Responsabilidad Social de los Investigadores. En: Ensayos sobre Ética de la Salud: Investigación. Vol. 2. Aspecto Sociales. UAM. 2015.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El asunto de la vulnerabilidad (...continúa)

- Situaciones de posible explotación de los sujetos
- con papel decisivo en una *distribución justa y equilibrada* de las cargas
- y de los beneficios de la investigación científica.
  - La pobreza
  - Las desigualdades sociales
  - El acceso a servicios de salud y educación
  - Creencias culturales y religiosas
  - La discriminación y la marginación contra ciertos grupos en particular
  - Las relaciones desiguales de poder entre las clases sociales
  - Los géneros
  - Los líderes de grupos, comunidades, investigadores y sujetos
  - La fuerte influencia de la Industria Farmacéutica:
    - En servicios médicos, universidades y publicaciones.

Campos-Pavone E. L., Cabral-Schveitzer M. Responsabilidad Social de los Investigadores. En: Ensayos sobre Ética de la Salud: Investigación. Vol. 2. Aspecto Sociales. UAM. 2015.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Preguntas en cuanto a vulnerabilidad (…y explotación potencial)

- ¿Hay otros lugares que ofrecen el mismo tratamiento o este donde está el sujeto es el único servicio disponible?
- ¿El paciente no teme que su negativa en participar pueda implicar retraso en su tratamiento?
- ¿El paciente tiene miedo que después de negarse a participar de la investigación el equipo va a marginarlo?
- ¿El mismo proyecto sería propuesto a un paciente de una institución privada?
- ¿Sería posible hacer el mismo proyecto en un país desarrollado?
- Más allá del asentimiento: ¿La propuesta de que sean sujetos de investigación es justa?
- Evitar sean usados sólo como *medios* para los fines de la investigación (violación a la dignidad humana).

✓ Función esencial de los Comités

- garantizar el respeto a los derechos humanos y
- proteger a las personas y comunidades vulnerables evitando el abuso.

Campos-Pavone E. L., Cabral-Schveitzer M. Responsabilidad Social de los Investigadores. En: Ensayos sobre Ética de la Salud: Investigación. Vol. 2. Aspecto Sociales. UAM. 2015.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Principios Bioéticos

I. Criterios éticos en el diseño de un estudio.

II. Criterios éticos en la conducción de un estudio. Vulnerabilidad.

III. **Sesgos en la planeación, conducción y evaluación de nuevos medicamentos.**

IV. Problemas éticos derivados de la participación de pacientes en investigaciones.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

III. Sesgos en la planeación, conducción y evaluación de nuevos medicamentos

Puntos a considerar para las evaluaciones de los comités.

Transgresiones frecuentes.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Sesgos en la planeación, conducción y evaluación de nuevos medicamentos.

- El uso excesivo del placebo
- Diseño de los estudios clínicos
- Criterios de inclusión y exclusión
- Comparadores inadecuados
- Puntos finales secundarios
- Puntos finales compuestos
- Publicación selectiva
- Reporte selectivo de reacciones adversas
- Conflictos de interés declarados

Silvio Garattini, Vittorio Bertele. Ethics in clinical research. Journal of Hepatology 51 (2009) 792–797

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El uso excesivo del placebo

Declaración de Helsinki:

- “El placebo deberá ser utilizado solamente cuando no existan medicamentos efectivos para una indicación dada.”

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Diseño de los estudios clínicos

- No utilizar diseños de no inferioridad.
  - En un análisis reciente de agentes anticancerígenos aprobados por la EMEA,
  - De 21 aprobaciones para una nueva indicación
    - solo 9 casos tenían un estudio clínico de fase tres aleatorizado,
    - pero en seis casos el diseño fue de no inferioridad.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Criterios de inclusión y exclusión

- Mayoría de estudios clínicos dan prioridad a adultos jóvenes.
  - Se excluyen frecuentemente mujeres, niños y ancianos
  - ¿Debido a su sensibilidad a reacciones adversas?
- *Pero: Los adultos mayores reciben la mayor cantidad de prescripciones.*

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Comparadores inadecuados

- Se requiere que el comparador sea el mejor disponible
- Se debe utilizar a la dosis y horario óptimos.
- Lo anterior no siempre es el caso.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Puntos finales secundarios

- Calidad de vida, morbilidad y mortalidad los puntos finales primarios de evaluación, debido a que estos reflejan los beneficios terapéuticos.
- Un punto final que se correlaciona cercanamente con un punto final primario puede ser utilizado como secundario.
- Aún cuando la eficacia terapéutica siempre deberá ser demostrada.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Puntos finales compuestos

- Comprobar en algunos casos superioridad
  - Requiere una población demasiado grande,
  - Y demasiados años de estudio.
- Se han utilizado puntos finales compuestos.
- Por ejemplo, es posible añadir
  - el infarto al miocardio y
  - procedimientos de revascularización
  - a la mortalidad.
- Lo cual crea un sesgo.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Publicación selectiva

- Estudios de resultado positivo: tres veces más oportunidad de ser publicados.
  - Melander et al. encontró que
    - de 42 estudios publicados (evaluando SSRI's),
    - solamente 25 fueron publicados,
    - y de estos, 19 reportaron resultados positivos
    - y solamente 6 resultados negativos.
- Difícil obtener información objetiva si no se reportan los datos negativos.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Reporte selectivo de reacciones adversas

- Los antipsicóticos atípicos, presentados como una mejora.
  - Menos frecuentemente síntomas extrapiramidales.
  - Base para su rápida popularización.
  - Sin embargo, los antipsicóticos atípicos ocasionan
    - aumento de peso
    - pueden aumentar el colesterol sanguíneo.
    - Pueden aumentar la glucosa
    - Pueden aumentar la hemoglobina glucosilada,
  - Factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular y diabetes.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Conflictos de interés

- Los conflictos de interés económicos llegan a favorecer significativamente los resultados.
  - Kjergard y Als-Nielsen señalaron que el estudio clínico aleatorizado significativamente favoreció los resultados experimentales si los intereses financieros en competencia eran declarados.
  - Otros autores (Cho y Bero, Baker y cols.) llegaron a conclusiones similares.

- Evaluación del donepezil:
  - Wilcock et al encontró que la galantamina era mejor que el donepezil en Alzheimer,
  - Jones et al encontraron lo opuesto.
  - La superioridad de uno sobre el otro correspondieron con el productor patrocinador del estudio.
  - Luego, un estudio independiente (AD2000) cuestionó la actividad de donepezil en la enfermedad de Alzheimer.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

En resumen

- 1. Las importantes ganancias tienden a introducir sesgos
  - en la planeación
  - conducción y
  - evaluación de nuevos medicamentos.

- 2. La aprobación no debiera descansar exclusivamente en los datos producidos por la industria.
  - Un estudio debiera ser realizado por clínicos independientes.
  - Especial atención en las publicaciones con conflictos de interés (declarados).

- 3. Comités de ética más críticos en la evaluación de protocolos.
  - Atención en aquellos diseñados con intereses comerciales.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Principios Bioéticos

I. Criterios éticos en el diseño de un estudio.

II. Criterios éticos en la conducción de un estudio. Vulnerabilidad.

III. Sesgos en la planeación, conducción y evaluación de nuevos medicamentos.

IV. **Problemas éticos derivados de la participación de pacientes en investigaciones.**

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

IV. Problemas éticos derivados de la participación de pacientes en investigaciones

El diseño controlado y aleatorizado

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Introducción

Ética en los estudios clínicos.

- Los argumentos tratan de asuntos como:
  - Las obligaciones para con cada paciente en lo particular Vs. el bienestar de la sociedad en su conjunto.
  - Equilibrio clínico (*clinical equipoise*).
  - Diseño del estudio
    - Aleatorización y la selección del grupo control, incluyendo uso del placebo,
    - Consentimiento Informado (CI),
    - Conducción del estudio en áreas subdesarrolladas,
    - Conflicto de intereses,
    - Confidencialidad de los participantes
    - Compartir datos y muestras biológicas,
    - Sesgos en la publicación.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

La fundamentación científica genera el siguiente mandato ético

- "Los investigadores no deben someter a seres humanos al riesgo de recibir una terapia experimental si el ensayo no tendrá la validez científica necesaria para confiar en su resultado."

- *Corolario:* "Los médicos no deberían indicar a sus pacientes un tratamiento que no haya sido probado en las condiciones adecuadas."

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El diseño controlado y aleatorizado

- Defendido por la ciencia, pero también objeto de críticas.
- Las técnicas de asignación aleatoria y de doble ciego, crean adicionalmente un cuerpo de riesgo o de desventajas para los participantes de la investigación.
- La necesidad ética de validez científica resulta difícil de sostener si se trata de compatibilizar el ensayo controlado y aleatorizado con la ética médica hipocrática tradicional.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El diseño controlado y aleatorizado

- Colisiona con la “obligación terapéutica”
  - Máxima de la ética médica: un médico debe ofrecer a su paciente el mejor tratamiento disponible, de manera personalizada.
- La Declaración de Helsinki establece que
  - “el bienestar del sujeto de investigación debe preceder sobre todos los demás intereses”
  - “los beneficios, riesgos, cargas y efectividad de una intervención nueva deben ser comparados con la intervención mejor probada”.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los estudios clínicos, ¿amenaza para el paciente?

- Los ensayos comparativos aleatorizados desafían a la obligación terapéutica por varias razones:

  - (1) al comparar dos tratamientos riesgo de recibir un tratamiento subóptimo;
  - (2) la asignación aleatoria determina el tratamiento que recibe cada paciente e impide que sea el médico, con su mejor criterio clínico, quien lo haga;
  - (3) el protocolo indica la dosis, frecuencia, horarios, etc. en que se debe administrar la medicación del estudio, limitando el manejo individualizado.

Lazovski, J.: Ethical issues in the design of clinical trials (part I) R*evista Argentina de Salud Pública* .Vol. 1 - N° 1 (2009), pp 34-37.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Los estudios clínicos, ¿amenaza para el paciente?

- (4) el protocolo define cuáles tratamientos concomitantes están permitidos o excluidos, limitando también las opciones;

- (5) Se requiere de la realización de determinados exámenes complementarios que podrían no ser necesarios

- (6) el uso de períodos de lavado coloca a los pacientes en riesgo de sufrir recaídas aún antes de empezar el experimento.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El problema de los dilemas éticos…

- “El método científico es frecuentemente incompatible con uno de los principios del tratamiento clínico: la atención personalizada”.
- Posibilidad de que los intereses de los pacientes se vuelvan secundarios a otras demandas de lealtad del médico.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

El problema de los dilemas éticos…

- “Cuando un médico le ofrece a un paciente participar en un ensayo clínico controlado, se coloca a sí mismo en una posición moral ambigua.
  - Como médico, su interés primario es el máximo beneficio para ese paciente
  - como investigador, su interés primario es la obtención de un conocimiento”.
- Ambos intereses pueden entrar en conflicto
- ¿Cuándo está moralmente justificado sacrificar el derecho de un paciente a un tratamiento individualizado, en favor del progreso científico?

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Y su solución…

- La primera solución al dilema es la noción de ***equipoise*** ***(*“incertidumbre” o “equilibrio”)**,
  - La comparación legítima únicamente cuando el médico desconoce la superioridad de uno sobre los otros.
- Si el médico realmente no tiene una opinión formada acerca del nuevo tratamiento, entonces la asignación aleatoria es éticamente aceptable.
- No se abandona la atención personalizada sino que solamente se deja al azar la asignación del tratamiento a cada paciente.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Incertidumbre clínica

- Clinical equipoise (incertidumbre clínica), en contraposición a la incertidumbre "teórica"

- La opinión de un solo profesional sobre la comparación entre dos terapias es demasiado frágil,

Puede estar influenciada por varios factores:

  - la información publicada,
  - su propia experiencia,
  - las hipótesis biológicas o
  - las opiniones de otros profesionales,

Lo que realmente tiene valor es la opinión de la comunidad científica en su conjunto, basada en evidencias reales.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Incertidumbre clínica

- Si no se ha demostrado previamente con un ensayo clínico que un tratamiento es superior a otro, entonces no hay razones válidas para creer que esto sea así (***incertidumbre* clínica**).

- Si la incertidumbre clínica está garantizada, entonces es éticamente aceptable llevar a cabo tal ensayo.

- La opinión de un sólo investigador deja de tener valor definitorio, el cual se traslada a toda la comunidad científica.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Incertidumbre clínica-desenlace

- *Gifford* hace una profunda crítica al concepto de incertidumbre clínica.
  - La necesidad de evidencia científica menosprecia el razonamiento médico y el juicio clínico.
  - Afirmar que "no se sabe realmente cuál es el mejor tratamiento" implica desconocer que el conocimiento no viene todo junto de una sola vez, y que
  - En diferentes niveles de evidencia subyacen sólo diferentes grados de certeza del conocimiento, ya que aún después de alcanzar significancia estadística, todavía no hay certeza de la verdad.

Gifford F. *Community-equipoise and the ethics of randomized clinical trials. Bioethics, 1995; 9(2):127-148.*

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Incertidumbre clínica-desenlace

- Gifford analiza detalladamente el concepto de comunidad científica
- afirma que no hay criterios suficientes para definirla, ni posibilidades de consenso absoluto.
- El concepto de incertidumbre clínica sólo relaja la exigencia de la incertidumbre teórica,
- No elimina el riesgo de recibir un tratamiento subóptimo para los participantes de un ensayo aleatorizado.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Dilemas sin solución

- Muy improbable que todas las alternativas de un ensayo controlado sean idénticamente deseables para un mismo paciente.
- El médico puede tener razones para suponer que un tratamiento dado podría ser más eficaz para un paciente en particular.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Dilemas sin solución

- Otra argumentación propone a favor de la asignación aleatoria:
  - si el sujeto es adecuadamente informado por el investigador, él puede decidir si prefiere un tratamiento en particular o si acepta someterse al azar.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Encuesta a 80 pacientes que habían participado en 4 ensayos de psiquiatría

- La confianza que un paciente tiene en su médico puede vulnerar su poder de decisión:
  - El 69% de los encuestados no había entendido el mecanismo de asignación aleatoria,
  - el 40% había creído específicamente que la asignación se haría en base a sus necesidades y
  - el 39% no interpretó que, por el mecanismo de doble ciego, su médico no sabría qué tratamiento estuvo recibiendo.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Dilemas sin solución

- Conclusión: los sujetos participantes malinterpretaron la relación riesgo/beneficio de participar en los ensayos.
- Acuñaron el concepto de ***therapeutic misconception (equívoco o malainterpretación*** **terapéutica).**

  Las causas:

  - La población en general es educada en la concepción de que el médico siempre vela por el interés de sus pacientes
  - Los investigadores hacen escasos o inadecuados esfuerzos para comunicar la información.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Aleatorización

- Se propone limitar la asignación aleatoria a situaciones de estricta necesidad:
  - Inexistencia de un tratamiento efectivo como control
  - o cuando hay una expectativa razonable de beneficio sin toxicidad excesiva.

- Se recomienda el uso de diseños alternativos que permitan un tratamiento personalizado sin incurrir en
  - Sesgos de selección o
  - Sesgos del observador.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Cuando sí es ético un proyecto

- Para que un proyecto de investigación sea ético, debe cumplir con lo siguiente:
  - Objetivos científicos claramente especificados.
  - Diseño apropiado.
  - Métodos de medición confiables.
  - Poder suficiente de muestra.
  - Plan de análisis de datos adecuado.
  - Viabilidad para su ejecución.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Cuando sí es ético un proyecto

- Tres razones éticas que aseguran los beneficios científicos de los ensayos clínicos:
  - (1) Justificar que el riesgo que asumen los participantes no sea en vano.
  - (2) Evitar que se diseminen resultados de investigaciones erróneas que puedan ocasionar mayores daños a la población.
  - (3) No erogar inútilmente los recursos que se invierten en investigación.

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

*

¡Gracias por su atención!

¿Preguntas?

Germán Novoa Heckel MD PhD novoaheckel@gmail.com

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.

Y si es necesario…
¡sean astutos!

Derechos Reservados Asociación Mexicana de Comités de Ética en Investigación, AMCEI S.C., estrictamente confidencial.