

Conflictividad ética en protocolos farmacológicos



D. en C. Nelson Eduardo Alvarez Licona
D. en C. María de la Luz Sevilla González
Escuela Superior de Medicina del
Instituto Politécnico Nacional, México.

Resumen.

Los comités de ética en investigación regulan las investigaciones en salud donde participan personas como sujetos de investigación. En México la Ley General de Salud la regulación se instrumenta mediante reglamentos, siendo específico para la investigación en salud, sin que dejen de aplicar otros reglamentos, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983), indicando en su Art. 13 los siguientes referentes: el respeto a la dignidad, la protección a sus derechos y su bienestar. Estas consideraciones han de ser evaluadas desde una relación riesgo-beneficio, con especial atención a las personas vulnerables, considerando a las personas enfermas como una condición de vulnerabilidad. La secuencia de estudios farmacológicos se inicia en la administración del fármaco en modelos animales, continuando con su aplicación por primera vez en seres humanos, hasta la obtención de datos referentes a eficacia y seguridad terapéutica; se realiza siguiendo la secuencia de Fases de la I a la IV. En todas las fases se evalúa la seguridad mediante el registro, reporte y atención de los efectos adversos. En México en el contexto del derecho a la salud las Fases I y II se debe de realizar con sujetos hospitalizados, lo que implica una supervisión de 24 h al día. Sin embargo, y a pesar de lo establecido en la legislación, en los protocolos farmacológicos que se presentan ante los Comités de Ética en Investigación encontramos faltas éticas, lo que hace indispensable la evaluación que se realiza en estos comités.

Palabras clave: Comité de Ética en Investigación. Investigación farmacológica. Derecho a la Salud. Conflictos Éticos. Fases I a IV.

Resume.

Research ethics committees regulate health research where people participate as research subjects. In Mexico, the General Health Law, regulation is implemented through regulations, being specific for health research, without ceasing to apply other regulations, the Regulation of the General Health Law in Health Research. Indicating in its Art. 13 the following references: respect for dignity, protection of their rights and well-being. These considerations must be evaluated from a risk-benefit ratio, with special attention to vulnerable people, considering sick people as a condition of vulnerability. The sequence of pharmacological studies begins with the administration of the drug in animal models, continuing with its application for the first time in humans, until obtaining data regarding therapeutic efficacy and safety; It is carried out following the sequence of Phases from I to IV. In all phases, safety is evaluated through the recording, reporting and care of adverse effects. In Mexico, in the context of the right to health, Phases I and II must be carried out with hospitalized subjects, which implies 24-hour supervision. However, and despite what is established in the legislation, in the pharmacological protocols that are presented before the Research Ethics Committees we find ethical faults, which makes the evaluation carried out in these committees essential.

Keywords: Research Ethics Committee. Pharmacological research. Right to health. Ethical Conflicts. Phase I to IV.

Introducción.

Los Comités de Ética en Investigación se crean con la finalidad de regular la participación de sujetos humanos en investigaciones en salud, este sentido se justifica al

controlar la ambición de los que ven en la investigación en salud solamente un negocio y no el interés en el desarrollo del conocimiento, en la posibilidad de participar en el cuidado y la protección del otro, así la respuesta buscada que origina la pregunta de investigación aparece encubriendo intereses, que disfrazados, se presentan como intenciones de beneficios colectivos. De ahí la relevancia que tienen las instituciones de salud de cobertura, que son quienes tiene el encargo de instrumentar el Derecho a la Salud establecido en el Artículo 4º. Constitucional. En México la creación de un comité de ética en investigación en las instituciones de salud donde se realice investigación en seres humanos, está establecida en el Art. 98 de la Ley General de Salud (2006) y se instrumenta mediante distintos reglamentos, siendo fundamental el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983), donde aparecen los acuerdos internacionales que regulan la conducta en investigación en salud donde participan personas, en base al mandato constitucional del Derecho a la Salud (Art. 4º. Constitucional, 2006). Teniendo como primera codificación el “Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: México: Diario Oficial de la Federación, 2014”; siendo una de sus características el que toda investigación en salud donde participen sujetos humanos como sujetos de investigación debe de contar con el consentimiento informado Independientemente del nivel de riesgo, establecido en el art. 17 del mismo reglamento.

La normativa internacional para regular la investigación donde participan perso-

nas como sujetos de investigación ha sido muy bien pensada, ya que provienen de las brutales experiencias que vivió la humanidad en la Segunda Guerra Mundial en los campos de concentración nazis, donde se cometieron infamias como trasplantes de músculos, huesos y nervio, congelación de humanos, infectaron a personas con malaria, los expusieron a gas mostaza; experimentaron dando solamente a beber agua de mar, se esterilizaron a 400 000 mujeres¹. Estas infamias no las realizaron solamente los alemanes nazis, actos bestiales fueron cometidos por médicos – investigadores japoneses a la población china en Manchuria en la Unidad 731, intervención amparada por el emperador Hirohito, donde se desarrolló investigación con fines militares que implicaron brutalidades feroces, como congelar personas para después intentar descongelarlas; se realizaron vivisecciones sin anestesia para observar el desarrollo de las infecciones provocadas por médicos e investigadores japoneses; me midió el efecto de las bombas que se detonaban a personas amarradas a distintas distancias de la explosión; diseminaron en las aldeas china pulgas infestadas con peste bubónica y luego iban a campo y realizaron vivisecciones a las personas infectadas; contaminaron de fuentes de agua para luego evaluar en campo los efectos tóxico y la bestialidad de estas acciones llegó niveles inconcebibles, como distribuir entre los niños chinos, de dulces contaminados con ántrax².

Además de las prácticas ya mencionadas, en 1721 en Inglaterra, el cirujano Charles Maitland inoculó viruela a prisioneros a cambio de promesas de libertad. En el siglo XIX el médico estadounidense Williams Beaumont, con la colaboración de

¹ https://es.wikipedia.org/wiki/Experimentación_nazi_en_serres_humanos

² https://es.wikipedia.org/wiki/Escuadrón_731#Otros_experimentos

un enfermo, mantuvo abierta su herida de bala en el estómago durante tres años, para observar cómo funcionaba su aparato digestivo. La inoculación de enfermedades en el siglo XIX era una práctica común, en Alemania se realizaron contagios intencionales de enfermedades venéreas e incluso el realizar trasplantes de cáncer. En 1954 en Willowbrook State School, institución para niños con retraso mental de Staten Island (Estados Unidos), se les inyectó virus de hepatitis a recién nacidos, con la intención de conocer la historia natural de la enfermedad, para desarrollar una vacuna, la participación era la exigencia para que fueran aceptados en la institución. En Estados Unidos (1956) en Jewish Chronic Hospital en Broklyn, sin su consentimiento se inyectó subcutáneamente células cancerosas a ancianos sanos, para observar como el no rechazo al cáncer, es debido a la debilidad física. El empleo de Talidomida en 1958, como sedante y contra las náuseas en las primeras semanas de embarazo, se realizó sin que hubiera sido investigada en modelos animales. En Tuskegee, Alabama (Estados Unidos), de 1932 a 1972 se estudió la historia natural de la sífilis en 400 hombres negros, sin darles tratamiento a pesar de que ya se contaba con el conocimiento del uso del arsénico y la penicilina, los sujetos fueron coaccionados con engaños y con dinero para que participaran en el estudio (Álvarez, Lolas y Outomuro, 2006: 44).

La regulación de las investigaciones donde participan sujetos humanos surge al ser derrotado el ejército alemán, en los llamados Juicios de Núremberg (20 de noviembre 1945 a 1º. de octubre de 1946), junto con otros criminales se da el enjuiciamiento de 23 médicos y científicos nazis que realizaron atroces procedimientos con la población prisionera en sus campos de

concentración; de esas brutalidades surgen 10 recomendaciones conocidas como “Código de Núremberg” publicado en 1947, donde se establecieron las condiciones para la realización de investigaciones con sujetos humanos. En estas indicaciones aún no aparece que las investigaciones donde participen personas, sean supervisadas por comités de ética, la obligación de que un comité de ética supervise las investigaciones donde participen personas como sujetos de investigación la vamos a encontrar en la Declaración de Helsinki, adoptada en 1964 por la Asociación Médica Mundial en Helsinki, Finlandia; ha tenido 7 revisiones: Tokio, 1975; Italia, 1983; Hong Kong, 1989; Sudáfrica, 1996; Edimburgo, 2000; Seúl, 2008 y Brasil, 2013. Siendo una propuesta, que ahora es referente para regular la investigación médica en seres humanos, incluida la investigación con material humano e información identificable, que son los datos personales que pueden transgredir la dignidad y a seguridad personal. Es en la Declaración de Helsinki donde aparece por primera vez la obligación de que las investigaciones donde participen personas como sujetos de investigación deben de ser aprobadas por un comité de ética en investigación. En el artículo 23 de esta Declaración se establece:

“23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para su consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que

éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración del comité” (Declaración de Helsinki, 2013).

En México esta normativa internacional se encuentra estructurada en Ley General de Salud (2006) y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983), que en su Art. 14, inciso VII, establece que la investigación que ser realice en seres humanos “Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de bioseguridad, en su caso”. Y en su Artículo 98, indica:

“Artículo 98.- En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: una comisión de investigación; una de ética en el caso de que se realice investigación investigaciones en seres humanos, y una comisión de bioseguridad, encargada de regular el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario” (Ley General de Salud, 2006).

La fiabilidad de la información en la que se basa este trabajo se funda en la parti-

cipación ininterrumpida durante 15 años como miembros de comités de ética en investigación en las siguientes instituciones de salud y educativas: Hospital de la Mujer (Dr. Alvarez). Centro para la Prevención y Control del SIDA (Dra. Sevilla). Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” (Dr. Alvarez). Hospital Los Ángeles del Pedregal (Dra. Sevilla). Comité de Ética en Investigación asociado a Tercer Autorizado (Dra. Sevilla y Dr. Alvarez). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, “Ismael Cosío Villegas” (Dr. Alvarez). Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (Dra. Sevilla y Dr. Alvarez). Habiendo evaluado aproximadamente 500 protocolos cada uno de los participantes en este artículo.

Resultados y Discusión.

Es una gran responsabilidad evaluar protocolos de salud cuando está implicado el análisis de fenómenos que tienen un impacto directo sobre el cuerpo, particularmente cuando hablamos de personas enfermas, de ahí la necesaria participación de expertos en la evaluación de protocolos de investigación farmacológica que se someten a los Comités de Ética en Investigación, que si bien deben ser instancias multidisciplinarias, se requiere que en este tipo de investigaciones se cuide el perfil de los miembros que participan, reconociendo la relevancia que tiene la colaboración de farmacólogos, ya que están más familiarizados con los mecanismos de acción de los fármacos, el curso temporal de las concentraciones de estos en el organismo, así como las posibles interacciones entre estos; datos que permiten valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco. Se trata de prever, en base a una evaluación riesgos-beneficios, las reacciones adversas que suceden en este tipo de intervenciones; en la secuencia de estudios

farmacológicos que inician en la administración del fármaco en modelos animales, continuando con su aplicación por primera vez en seres humanos, hasta la obtención de datos referentes a eficacia y seguridad terapéutica (Fases I a IV), en todas las fases se evalúa la seguridad mediante el registro, reporte y atención de los efectos adversos. En México está establecido:

“Artículo 67.- Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudio preclínicos completos que incluyan características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requerirán estudios de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis” (Art. 67. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1983).

Una vez que se cubre con la experimentación del fármaco en modelos animales, que proporcionan información fundamental para la planificación de ensayos clínicos, que si bien no permiten predecir la reacción en el cuerpo humano, permite responder preguntas generales sobre efectos en el corazón, pulmones hígado, piel; de manera que permite reconocer la toxicidad; además del reconocimiento de posibles efectos carcinogénicos y teratógenos. En México las Fases I y II, de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983), se deberá de realizar en grupos pe-

queños hospitalizados (20 a 80 personas), lo que está en congruencia con el Derecho a la Salud establecido en el Artículo 4º. Constitucional. Así los hospitales de cobertura deberán de ser los encargados de la supervisión del proceso de investigación y la atención oportuna de cualquier evento adverso que se pudiera suscitar por la administración del fármaco en estudio, como se encuentra establecido el Artículo 14, inciso X, del reglamento antes citado: “Será responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realice la investigación, proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuviera relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda” (Decreto por el que se reforma, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 2014). Esta responsabilidad ha estado presente en este reglamento desde su creación en 1983, solo que estaba ubicada en el Artículo 19 del mismo reglamento, que fue derogado y ahora está en el Artículo 14, inciso X. Esta responsabilidad es una de las razones por las cuales deberán de ser los Comités de Ética en Investigación de las instituciones de salud de cobertura, quienes evalúen los protocolos que se piensan realizar con los pacientes que ahí son atendidos.

Las Fases I a IV, establecidas para realizar investigaciones farmacológicas, llevan a los objetivos de evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en estudio. En los países que no cuentan con el derecho a la salud, tienen que realizar la supervisión de los procesos mediante la monitorización, lo que cobra relevancia si hablamos de eventos adversos. A diferencia de México, donde el cuidado a la salud recae en

el estado mexicano en congruencia con el Derecho a la Salud consignado en el Artículo 4º. Constitucional, que se instrumenta mediante los hospitales de cobertura, que son las instancias legales responsables de la seguridad y por lo tanto del seguimiento, ya que las Fases I y II se deberán realizar en grupos pequeños (20 a 80) hospitalizados. Este derecho que tenemos los mexicanos debe ser uno de los criterios fundamentales en la evaluación de protocolos de investigación farmacológica que se pretendan realizar en México, de acuerdo a lo establecido en la legislación indicado en el Artículo 13 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1983, que establece: “Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar”.

El respeto a los derechos de los sujetos de investigación también se encuentra establecido en el Artículo 10 de la Declaración de Helsinki (2013): “Artículo 10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, además de las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquier protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración”.

Es importante que un estudio farmacológico que se proponga demuestre mediante la publicación de los resultados, que la investigación ha pasado por las diferentes fases establecidas en la legislación mexicana, indicando con puntualidad a que fase corresponde el estudio que so-

mete a evaluación al Comité de Ética en Investigación.

En investigación farmacológica en la Fase I se evalúa la seguridad del fármaco en estudio, mediante el reconocimiento de eventos adversos, para establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras, la farmacocinética al evaluar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco que se estudia; y la farmacodinamia o farmacodinámica donde se estudia los efectos bioquímicos y psicológicos del fármaco además de los mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto que produce en el organismo. Esto se realiza en pequeños grupos de voluntarios sanos de 20 a 80 personas, siendo estudios no segados, así los sujetos de estudio y los investigadores conocen el medicamento que se está administrando. En esta fase solo se incluye a sujetos sanos, ya que no se evalúa el valor diagnóstico, ni terapéutico de fármaco. En México al estar la supervisión a cargo de la institución de salud de cobertura, se realiza con sujetos hospitalizados, que implica una asistencia de personal especializado de la misma institución las 24 horas del día.

“Artículo 66.- La investigación de medicamentos en farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administra por primera vez al ser humano, hasta que se obtienen datos sobre eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto se consideran las siguientes fases:

“FASE I.- Es la administración por primera vez de un medicamento al ser humano sano, sin beneficio diag-

nóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en pequeños grupos hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre” (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1983: Art. 66).

En este contexto la evaluación de los estudios de bioequivalencia se regula desde la consideración de ser estudios Fase I, ya que son estudios donde se comparan los medicamentos genéricos con medicamentos de referencia, a partir de la utilización del mismo principio activo. Es adecuado el considerar estos estudios como Fase I al ser realizados en sujetos sanos, estos medicamentos y ya han sido evaluados en cuanto a la seguridad y eficacia de ahí que se encuentren en el mercado internacional; siendo la seguridad la valoración que requieren, pero ahora evaluado en el país donde se piensan utilizar. La legislación mexicana establece que los estudios farmacológicos Fase I se realice en sujetos sanos hospitalizados, como lo indica la misma legislación mexicana. Siendo además regulados, como proceso donde no han tenido evaluación previa, como Fase IV, donde también se estudia la interacción entre fármacos, que ya no corresponderían a la Fase I.

En la Fase II, una vez obtenida la información respecto a la seguridad del fármaco mediante la observación, registro y atención de los eventos adversos, en su caso, permite establecer límites probables de dosis clínicas seguras, la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco en estudio. En la Fase II se realiza investigación donde ya se encuentra implicada la eficacia y seguridad del fármaco, en esta fase los experimentos se realizan en personas enfermas, en grupos pequeños (de 20 a 80

sujetos), aleatorizados y cegados, deben de contemplar la participación del grupo experimental y el grupo control; bajo la supervisión del Comité de Ética en Investigación de la institución de donde proceden los sujetos de investigación, que primero son enfermos y participan voluntariamente en una investigación en salud. Como lo indica la Declaración de Helsinki en su Art. “4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de este deber” (Declaración de Helsinki, 2013).

En México, la legislación establece que estos estudios farmacológicos deberán de ser realizados bajo las siguientes consideraciones: “FASE II.- Es la administración de un medicamento de investigación de ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermos (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1983: Artículo 66).

En la Fase III, se realizan ensayos clínicos controlados para obtener datos de eficacia y seguridad del fármaco en estudio en grupos grandes de pacientes ambulatorios que pueden ser de 1000 a 3000 pacientes, que deben ser monitorizados. Cuando el grupo patrocinador de los estudios farmacológicos, mediante la evaluación del grupo de investigación, reconoce que los datos obtenidos en la Fase III justifica la aprobación del estudio al ser eficaz y seguro para el uso propuesto, solicita la aprobación a las instancias reguladoras de los países en los que se pretende introducir en su mercado. En México ante la Secretaría

de Salud que regula desde la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). En Estados Unidos ante la Food and Drug Administration (FDA). En la Comunidad Europea, ante la European Medicines Agency (EMA). En Japón ante el Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW). Para continuar con la realización de los ensayos clínicos del fármaco en estudio.

En México la legislación establece que para la “Fase III.- Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes, generalmente externos, para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico” (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1983: Artículo 66).

La Fase IV, se realiza posteriormente al contar con el permiso de las autoridades competentes para su comercialización y venta del producto farmacológico, es una fase que se utiliza para designar a los procedimientos que se realizan en investigación después de haber obtenido su licencia y en la disposición de nuevos fármacos para su uso clínico extenso en población abierta. En la Fase IV, los medicamentos farmacológicos a los que se les ha terminado su periodo de posesión de la patente (por lo general es de 20 años), se abre al libre mercado y otras industrias farmacéuticas, son quienes los someten a evaluación en México en los llamados “Terceros Autorizados”, quienes invitan a participar a personas sanas a quienes se les paga por su participación y es evaluada la seguridad del medicamento, estos sujetos de estudio permanecen en el Tercer Autorizado, que son pequeños hospitales bien instalados y quienes son responsables de atender cual-

quier evento adverso que pudiera suceder, actuando bajo la supervisión directa de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

En esta fase se realizan estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. En los estudios de biodisponibilidad se estudia la cantidad y velocidad de un fármaco que ingresa al organismo (absorción) y llegara estar disponible en el sitio de acción, además de la concentración del principio activo en el torrente sanguíneo con relación al tiempo y las vías de administración (una inyección intravenosa tiene una biodisponibilidad del 100%, no así la administrada por vía oral), son por tanto estudios a dosis únicas, donde se evalúa en participantes sanos, para reconocer dosis máximas.

En los estudios de bioequivalencia, que es un término empleado en farmacocinética para evaluar comparativamente la equivalencia terapéutica in vivo de dos formulaciones que contienen el mismo principio activo, se estudia la equivalencia con relación a la eficacia, calidad y seguridad en el paciente, respecto a uno de referencia. Al ser los estudios de bioequivalencia donde se compara los medicamentos genéricos con los medicamentos de referencia, a partir de la utilización del mismo principio activo, se requiere de la colaboración que los Comités de Ética en Investigación deben tener con el área de Farmacovigilancia de la institución.

En la Fase IV también se realizan estudios de interacción farmacológica, donde se evalúa la farmacocinética del fármaco y la farmacocinética de los otros fármacos en interacción. Se realizan después de ser publicados los resultados de estudios in vitro, en base a estos se realizan preferiblemente con un diseño de grupos cruzados,

con voluntarios sanos y se llegan a proponer en sujetos enfermos para evaluar la farmacodinamia cuando son demasiado tóxicos, como en los que emplean contra el cáncer; este tipo de estudios no se pueden realizar en México, gracias a la protección a los sujetos de investigación que se establece en las leyes mexicanas. El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983), indica: “Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar”. Y en el Artículo 14, inciso IV, “Artículo 14.- La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: ... “IV.- Deberá prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles...”. Esto refiere al hombre en la concreción de existencia, en su estar siendo, así, y en base a una evaluación riesgo-beneficio, en la consideración de que debe de prevalecer las probabilidades de beneficios sobre los riesgos en los sujetos de investigación. Esta consideración se encuentra presente en esta justa indicación que está en el Artículo 4º, de la Declaración de Helsinki (2013): “4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de este deber”.

Casos de conflictos éticos en protocolos farmacológicos, que se han presentado en Comités de Ética en Investigación, en instituciones de salud en México. Es cuando se llega a presentar la solicitud avalada por la Food and Drug Administration (FDA) que es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación

de alimentos, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos y derivados sanguíneos. Al presentar como aval de la investigación propuesta en una institución de salud mexicana, el permiso otorgado por la FDA no tiene validez para que se realice y el Comité de Ética en Investigación de la institución de cobertura, será responsable de emitir el dictamen, en congruencia con el Derecho a la Salud (Art. 4º. Constitucional), deberá de evaluar protegiendo los derechos, la seguridad y la dignidad de las personas que están bajo su protección. En México la investigación farmacológica deberá de realizarse de acuerdo con lo establecido en la legislación mexicana, a partir de las indicaciones asentadas la Ley General de Salud (2006) y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983) y en otros reglamentos en su caso. Así el aval de la FDA tiene validez para investigaciones que se realicen en países donde esta instancia sea la que regula la investigación en salud; pero en México ha de realizarse de acuerdo con lo establecido en nuestra legislación y la supervisión de que esto así suceda es de los Comités de Ética en Investigación de los hospitales de cobertura y de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Se llegan a presentar protocolos farmacológicos Fase II en pacientes ambulatorios, lo que si bien es posible en protocolos avalados por la FDA, esto no puede ser permitido en investigaciones farmacológicas realizados en México, ya que este tipo de estudios se debe hacer en grupos pequeños de personas enfermas hospitalizadas, como está establecido en el Artículo 66, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983). En protocolos farmacológicos que son multina-

cionales, el deber de los Comités de Ética en Investigación será indicar que al no corresponder los grupos que se integran en las diferentes fases y las formas de supervisión, deberán de adecuarse el protocolo para la participación de los grupos de estudio en México a los requisitos establecidos en la legislación mexicana, si no es así, el Comité de Ética en Investigación no estará cumpliendo con el encargo de vigilar que sean respetados los derechos de los mexicanos. La protección hacia los derechos de los sujetos de investigación aparece, también, en la Declaración de Helsinki (2013), en su Artículo “10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquier medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración”.

Otro conflicto ético se llega a presentarse en los protocolos Fase II, en los que se pretende estudiar la eficacia y seguridad de medicamentos que han sido aprobados para otro tipo de patologías diferentes de las que se quiere estudiar, en relación al fármaco con el que se pretende experimentar; en estos protocolos debe de ser considerados los eventos adversos que ya se tienen reconocidos, producto de los fármacos que le fueron clínicamente prescritos, y a estos, añadir los que generará el fármaco en estudio, que si bien la evaluación se debe establecer en base a una relación riesgo – beneficio, es importante que muestren evidencia de que habrá un aporte, con un impacto benéfico directo a los sujetos de estudio, que supere a los tratamientos disponibles para la patología en

la que se piensa utilizar el fármaco que se propone para su estudio.

Es claro que no se puede permitir el uso de placebos, si no son estos los tratamientos estándar establecidos, como se indica en la Declaración de Helsinki: “33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias: Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo o ninguna intervención es aceptable...” (Declaración de Helsinki, 2013: Artículo 33). La misma declaración indica que de haber una ventaja en la intervención, se tendrá que establecer un compromiso desde la Carta de Consentimiento Informado del acceso posterior a la investigación, si se demuestra que habrá un beneficio y hay participantes que no hayan tenido acceso a este, como justa retribución a su participación, “34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, los investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesiten una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también debe ser proporcionada a los participantes durante el proceso del consentimiento informado” (Declaración de Helsinki, 2013: Artículo 34).

Es frecuente que en los protocolos que se someten a evaluación en los Comités de Ética en Investigación no incluyan los procedimientos alternativos que pudieran ser favorables para los sujetos de investigación, y esto debe ser una exigencia, particularmente en las investigaciones farmacológicas, lo que está establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en

Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 21 inciso “V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos”; esto es independiente a que ya se les hayan dado a conocer en el ámbito clínico, donde el médico tratante está obligado a presentarles a sus pacientes esta información de forma suficiente, clara, oportuna y veraz, así como la orientación que sea necesaria respecto de la atención de su salud y sobre los riesgos y alternativas de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y quirúrgicos que se le indiquen o apliquen, así como decidir libremente sobre su atención (Ley General de Salud, Capítulo. IX. Derechos y Obligaciones de los Beneficiarios Artículo 77 bis 37, incisos V y VIII).

Otra falta ética es cuando no se refieren en la Carta de Consentimiento Informado todos los eventos adversos reconocidos del fármaco en estudio o que la importancia de los eventos adversos sea minimizada, por lo que se les debe exigir que retiren las valoraciones o eufemismos respecto a las posibles consecuencias de la intervención.

Se presentó un protocolo en los que se solicitó que se suspenda por un periodo de 25 días un medicamento antiinflamatorio que forma parte del tratamiento clínico. Esto es inadmisibles. De ahí la necesaria supervisión de los procedimientos en la investigación, particularmente en investigación farmacológica, donde se han llegado a presentar graves faltas como que al paciente se le prive de atención oportuna por problemas en la implementación de la investigación, por increíble que parezca, por lo que hay que supervisar la caducidad de los medicamentos empleados. Vigilar que no se administren dosis o se implementen procedimientos fuera de los especificados en el protocolo. Que la inves-

tigación no sean vulgares negocios, que en realidad lo que buscan es reclutar pacientes en los protocolos, ya que para ello les pagan. Comportamientos violatorios de la condición humana.

Cuando se evalúan un promedio de 15 protocolos mensuales de investigaciones en salud, sometidos a los Comités de Ética en Investigación, nos encontramos con más de 100 protocolos ejecutándose, resulta inoperable que se supervisen todos los procedimientos, sin embargo, cuando tenemos dudas respecto a las formas de actuar, habrá que diseñar los mecanismos para supervisar las intervenciones realizadas en los pacientes que participan como sujetos de estudio, por ejemplo, mediante la revisión del expediente clínico, o el asignar aval ético a un Jefe de Área por parte del Comité de Ética en Investigación para supervisar que todas las tomas de muestra que se realicen (para una determinada investigación) sean las clínicamente indicadas, así también estrategias de seguimiento, como reportes bimestrales o supervisión permanente de eventos adversos de la población de estudio. De ahí la relevancia de colaborar con el Área de Farmacovigilancia.

Se llegan a proponer investigaciones que presentan en su diseño, el experimentar con eventos adversos ciertos, como el proponer “retos con aspirina” a sujetos que son alérgicos a la aspirina, en verdad que es sorprendente que esto suceda actualmente, que se pretenda someter a alérgicos a personas alérgicas a estos, como exponer a personas de quienes se sabe son alérgicos a determinadas plantas, como el maíz.

En México la investigación clasificada como de riesgo mayor al mínimo en mujeres en edad fértil, solo es permitida de

acuerdo a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1983 (RLGSMIS), que en su artículo 42 establece: “Artículo 42.- En las investigaciones clasificadas como de riesgo mayor al mínimo que se realicen en mujeres en edad fértil, deberán de tomarse las medidas para: I. Certificar que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación, y II. Disminuir en lo posible el embarazo durante el desarrollo de la investigación”. Se ha llegado a presentar un protocolo en el que se pretendía la autorización de un consentimiento informado, en el que se solicitaba que de quedar embarazadas las mujeres que participaban en la investigación farmacológica propuesta, se permitiera realizar el registro de las mediciones para evaluar sus efectos adversos, además de los parámetros que se pretendían medir, hasta el final del embarazo y seis meses después. En la revisión de los estudios realizados en este fármaco, no existe evidencia de mediciones en mujeres embarazadas y pretendían de esta manera realizar estas mediciones; esto no se les ha permitido en el país de origen del estudio y pretendían por esta vía realizarlo en México. Este protocolo internacional fue presentado por varias compañías farmacéuticas. En México para que puedan realizar el protocolo farmacológico propuesto, deberán de demostrar que tienen controlada la posibilidad de embarazo en las mujeres fértiles que participan libremente en la investigación; y para que no quede duda respecto a lo establecido en la legislación mexicana, no les debe ser permitido que registren datos de la investigación propuesta relacionados con mujeres que queden embarazadas en el proceso de la investigación. El Derecho a la Salud (Art. 4º. Constitucional) es re-

sultado de la Revolución Mexicana (1910 – 1917), un millón de muertos en un país en el que había 15 millones de habitantes, es lo que soporta estas conquistas sociales, son leyes que crean sentido de identidad colectiva, derechos de los mexicanos. En México es responsabilidad del grupo de investigadores, supervisar que las mujeres que participan en una investigación en salud, proporcionarles las medidas adecuadas para que la prevención del embarazo se realice y el Comité de Ética en Investigación que esto así suceda. Solo se permite realizar investigaciones en salud en mujeres embarazadas, en sus embriones o fetos, en investigaciones sin que sea con riesgo mayor al mínimo, (RLGSMIS, Art. 45); o cuando en las mujeres embarazadas implique una intervención o procedimiento experimental no relacionado con el embarazo, pero con benéfico terapéutico para la mujer, sin exponer al embrión o feto a un riesgo mayor al mínimo, excepto cuando el empleo de la intervención o procedimiento se justifique para salvar la vida de la mujer (RLGSMIS, Artículo 46); y cuando tenga por objeto mejorar la salud de la embarazada, con riesgo mínimo para el embrión o feto o busque incrementar la viabilidad del feto con riesgo mínimo para la embarazada (RLGSMIS, Art. 47).

También encontramos conflictos éticos al evaluar protocolos farmacológicos, cuando se introduce la figura de “Medicamentos Compasivos”, que es una designación relacionada con el altruismo que se inscribe en el ámbito de la atención clínica. Los medicamentos compasivos se administran en los pacientes antes de que tengan la aprobación oficial para su uso o que este se haya aprobado para su utilización en otras patologías distintas para a que se piensa utilizar y es común que provengan

de donaciones altruistas de la industria farmacéutica. En estos casos es el clínico quién toma la decisión para la aplicación, sobre todo cuando se encuentra en la situación al final de la vida de su paciente, como es en enfermos terminales de cáncer, donde se autoriza por parte del área clínica del uso de un medicamento que no está contemplado en el cuadro básico de la institución de salud, pero que ha mostrado un efecto benéfico en pacientes con una patología similar otros países. El conflicto ético está en ¿si los fármacos que se pretenden estudiar forman parte de una intervención clínica bajo la figura de “Medicamentos Compasivos”, para ayudar a los pacientes. Este es su ámbito de justificación. Lo que nos lleva a la reflexión ética respecto a lo que se hace. Congruencia. Todo esto sucede en el ámbito clínico. No se corresponde a los establecido para regular la investigación en salud donde participan personas como sujetos de investigación. El contar con estos recursos farmacológicos no implica que se puedan utilizar para la investigación, para esto deberán de realizar los procedimientos establecidos en la legislación nacional mexicana.

Conclusiones.

La necesidad de regular el comportamiento ético cuando se realizan investigaciones donde participan personas como sujetos de investigación es necesaria, ya que la violación de la condición humana es algo que será siempre deleznable y para eso se requieren las leyes. En el caso de la legislación mexicana en materia de investigación en salud donde participan sujetos humanos es una regulación correcta por justa, respetuosa e integradora de la opinión internacional, fundada en las experiencias que se han vivido de brutalidades inauditas. Solo que, en el caso de la legislación mexicana, adquiere una característica que hace aún

más efectiva la seguridad de los participantes, así como la vigilancia del respeto a su dignidad y sus derechos, ya que al ser un derecho constitucional el Derecho a la Salud (Art. 4º. Constitucional), el respeto a este derecho se ha fincado en la cobertura, de donde se desprende una serie de consideraciones para que esta prerrogativa se cumpla al realizar investigación en salud donde participan sujetos de investigación.

En el marco de la normativa nacional e internacional, nuestra experiencia como miembros de comités de ética en investigación, nos lleva a reconocer que los referentes de evaluación han de partir de las siguientes consideraciones, válidas para todos los participantes en investigaciones en salud donde cooperen sujetos humanos, entendiendo la cooperación como la participación en un proceso productivo. Estas consideraciones son: 1) la protección; 2) el bienestar; 3) el respeto a los derechos; 4) el respeto a la dignidad; teniendo especial atención en los sujetos vulnerables; estas consideraciones han de ser evaluadas desde la relación Riesgo – Beneficio.

Bibliografía:

- Álvarez Díaz, Lolás Stake y Outomuro Delia. “Historia de la ética en investigación con seres humanos”. En: Investigación en Salud. Dimensión Ética. Editores Lolás, Quezada y Rodríguez. Chile: Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Chile, Centro interdisciplinario en Estudios en Bioética. 2006.
- Código de Nuremberg. http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/2.INTL._Cod_Nuremberg.pdf (consultado, mayo de 2022)

-
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. 2019.
 - Declaración de Helsinki. Fortaleza Brasil. 2013.
 - Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: México: Diario Oficial de la Federación. 2014.
 - Ley General de Salud. Última reforma publicada DOF 24-04-2006
 - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Secretaría de Salud. 1983.