



Obediencias que dan salud

[su_dropcap style=»flat» size=»5?][E[/su_dropcap]n estos tiempos de pandemia, la ansiedad por encontrar un remedio o una vacuna que dé fin a esta crisis mundial es inevitable. Hay quienes dicen que se pondrían lo que sea que ande por ahí, y otros que desconfían y ven todo con ojos de conspiración. Hay también quienes han muerto por tomar el líquido para limpiar la pecera, solo por tener un nombre similar a uno de los medicamentos en estudios como posible tratamiento para el COVID-19. Por eso, hoy más que nunca, es interesante discutir la importancia del correcto desarrollo de los ensayos clínicos antes de la aprobación de un nuevo fármaco.

Actualmente la realización de experimentos que involucran a humanos, ya sea para obtener información de relevancia médica o para testear posibles nuevos tratamientos, cuenta con una exhaustiva regulación. Esta regulación no está solo asociada a los pasos necesarios para comprobar que un medicamento es eficiente y seguro, sino también sobre los aspectos éticos a ser respetados durante los ensayos. Pero no siempre fue así. Las regulaciones que existen hoy en día se deben en gran parte a las aberraciones que han sucedido en esta materia a lo largo de la historia. Por lo menos parecería que hemos aprendido algo de ellas.

**LAS REGULACIONES
QUE EXISTEN HOY EN DÍA
SE DEBEN EN GRAN PARTE
A LAS ABERRACIONES QUE
HAN SUCEDIDO EN ESTA
MATERIA A LO LARGO DE
SIGLOS**

en los campos de concentración. Al finalizar la guerra, se realizó el juicio de Nuremberg donde juzgaron a los nazis por sus crímenes. Dice la historia que, en esos juicios, cuando se juzgó a quienes realizaron esos experimentos, los acusados se justificaron diciendo que sus ensayos no eran diferentes a los que realizaban con anterioridad a la guerra. Claramente esto no es justificativo por los hechos, pero tristemente, es muy probable que sea cierto. Como consecuencia de esto, se redactó el código de Nuremberg, el primer documento en regular la experimentación con humanos. Éste hacía principal hincapié en la necesidad de un consentimiento por parte de los sujetos sometidos a las pruebas.

Si bien el código de Nuremberg tuvo impacto en las prácticas científicas en Alemania, no tuvo una gran adhesión a nivel mundial. Años más tarde, en 1964, surgió en consecuencia la declaración de Helsinki, que contempló lo establecido en el código de Nuremberg y lo amplió agregando nuevas premisas. Este nuevo estatuto sí tuvo un alto impacto en el mundo y es incluso hoy en día, tras varias actualizaciones, el reglamento seguido a nivel mundial por todo científico que trabaje en investigación con humanos o cualquier tejido proveniente de estos.

La declaración de Helsinki regula desde el aspecto ético, pero también hay lineamientos por seguir desde el lado práctico. Para el desarrollo y aprobación de un nuevo fármaco, hay una serie de pasos obligatorios por los que se debe pasar. Toda investigación clínica se inicia en lo que se conoce como etapa preclínica, donde se realizan todos los ensayos in vitro (en tubos o placas), in silico (en computadoras) o in vivo (en modelos de animales de laboratorio). Una vez realizados estos ensayos, si sus resultados lo ameritan, se considera realizar ensayos clínicos en humanos. Para eso, se debe escribir un protocolo bien detallado e incluir absolutamente todos los resultados obtenidos hasta el momento con el fármaco de interés. Estos datos son entregados en primera instancia a los comités de ética y de investigación y docencia del instituto donde se desarrollará el estudio. Esto implica una evaluación tanto desde la bioética del estudio como desde lo meramente científico. Luego se presenta esto a la entidad regulatoria sanitaria del país que, en el caso de Argentina, es la ANMAT. Con lo cual, antes del inicio de cualquier ensayo clínico, este ya ha sido rigurosamente evaluado por al menos tres comisiones diferentes.

La primera fase se realiza con un bajo número de voluntarios, por lo general sanos. En esta fase no se estudia la respuesta al tratamiento, sino que su fin es evaluar la toxicidad/tolerabilidad a la droga y elegir la dosis que se utilizará en adelante. Se realiza en un ambiente sumamente controlado, donde los voluntarios están en constante monitoreo. Si los resultados de esta fase son satisfactorios, se decide iniciar una segunda fase. Antes de cada fase se vuelve a presentar, frente a las diferentes entidades regulatorias, un nuevo protocolo y el conjunto de resultados adquiridos hasta el momento. Todo debe ser reportado y los ensayos deben ser suspendidos en cualquier momento en el que se observe que los riesgos superen a los beneficios.

La segunda fase incluye un mayor número de voluntarios que, en este caso, sí suelen presentar la patología para la que se está buscando el tratamiento, pero sin comorbilidades (otras enfermedades) y con criterios que los mantienen como una población de estudio relativamente homogénea. En esta fase, se ven los primeros resultados de la respuesta al tratamiento y se siguen estudiando los efectos adversos. A continuación, seguiría la fase tres, que se realiza con un número mucho mayor de pacientes y en general en varios centros a la vez, distribuidos en distintos países. Esta fase es en la que se determina la eficacia del tratamiento en forma comparativa con un grupo control, que recibe la mejor medicación disponible al momento para la patología o, de no existir esta alternativa, placebo. Esto implica que la nueva droga para ser aprobada debe demostrar un beneficio por sobre las ya disponibles. A su vez, se reclutan participantes con criterios menos rigurosos que permiten más heterogeneidad y la posibilidad de detectar nuevos efectos adversos.

Finalmente, si los resultados de estas tres fases son satisfactorios para la entidad regulatoria sanitaria, esta se encarga de aprobar la nueva droga para su uso en el país. Sin embargo, una vez aprobado el compuesto no termina su estudio. Al iniciar la comercialización del fármaco, se entra en la llamada fase cuatro o de "farmacovigilancia". Esta última etapa dura años e implica un detallado registro de todo

paciente al cual se le receta esta nueva droga y su historia clínica, a fin de detectar cualquier cosa que haya escapado a los ensayos clínicos debido a sesgos en la población estudiada. Todo este proceso tan arduo de evaluación, si es realizado siguiendo a rajatabla los lineamientos, otorga la confianza de que solo serán aprobados medicamentos con demostrados beneficios y cuyos posibles efectos adversos estén disponibles para médicos y pacientes.

**SI BIEN EL CUMPLIMIENTO
DE LAS AGENCIAS
REGULATORIAS SANITARIAS
Y DE LOS PROTOCOLOS
DISMINUYERON MARCADAMENTE
LOS RIESGOS CLÍNICOS Y
LAS VIOLACIONES A LA
BIOÉTICA, LAMENTABLEMENTE
AUN EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS
SE HAN REGISTRADO
INCUMPLIMIENTOS DEL
REGLAMENTO POR PARTE DE
FARMACÉUTICAS E
INVESTIGADORES.**

¿Pero qué pasa cuando no se cuenta con estas

regulaciones o cuando no se las obedece? Quizás uno de los ejemplos más grabados en la historia es el de la Talidomida, esta droga que en los años cincuenta fue aprobada en 46 países como analgésico y tranquilizante para tratar las náuseas y vómitos en el embarazo. Ese medicamento resultó tener efectos teratogénicos y nacieron más de 10.000 niños afectados, principalmente con malformaciones como extremidades incompletas y de los cuales muchos no sobrevivieron. En esa época, si bien ya existían protocolos que reglamentaban los ensayos clínicos, estos eran mucho menos rigurosos que los actuales y, a su vez, gran parte de la responsabilidad por lo sucedido a la codicia de la industria farmacéutica codiciosa y la negligencia de las entidades regulatorias que aprobaron este fármaco sin comprobar su seguridad adecuadamente. Una evidencia de que esto podría haberse evitado fue el hecho de que Estados Unidos quedo exento de esta historia gracias a que Frances Kelsey, la, en su entonces, empleada de la FDA responsable de definir la aprobación de la Talidomida en su país, tras evaluar la información disponible decidió no aprobar el uso de esta droga hasta que se presentaran más estudios que demostraran su seguridad. De haber sido todos los entes regulatorios igual de rigurosos y cuidadosos como lo fue Kelsey en la FDA, la historia habría sido diferente.

Con anterioridad a los protocolos regulatorios y sobre todo a la declaración de Helsinki, no solo había menos seguridad al utilizar medicamentos aprobados, sino que también muchos de los estudios tenían una muy cuestionable ética. Era común el uso de poblaciones más vulnerables como sujetos de prueba. Se realizaban ensayos con personas en situación de pobreza, gente que de otro modo no tenía acceso a la medicina, o que participaban a cambio de recibir tratamiento para otra patología, también se usaban militares de bajo rango, población carcelaria y niños huérfanos al “cuidado” del estado. A su vez, países más ricos realizaban sus investigaciones en otros lugares de menos recursos, principalmente de África y América Latina. Así fue como, por ejemplo, entre las décadas del cuarenta y del cincuenta guatemaltecos

fueron infectados con sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual, sin su conocimiento, por parte de laboratorios de Estados Unidos, con el propósito de estudiar el curso de las enfermedades en ausencia de tratamiento o las propiedades preventivas de la Penicilina. Al menos 83 personas murieron por consecuencia de ese estudio y cientos de ellas vivieron con las consecuencias a largo plazo de la sífilis; desde el 2010, que iniciaron una demanda para condenar a los responsables y resarcir a las víctimas.

Si bien el crecimiento de las agencias regulatorias sanitarias y de los protocolos disminuyeron marcadamente los riesgos clínicos y las violaciones a la bioética, lamentablemente aun en las últimas décadas se han registrado incumplimientos del reglamento por parte de farmacéuticas e investigadores. En el 2006 el centro para la Investigación sobre corporaciones multinacionales denominado "SOMO" (www.somo.nl) realizó un informe público que resume casos relativamente actuales de ensayos clínicos alrededor del mundo que han incumplido las normas éticas y, en su mayoría, han terminado en acciones legales. Entre las faltas se destacan: la ausencia del consentimiento informado, insuficientes o nulos experimentos con animales de laboratorio antes de los ensayos en humanos y hasta el encubrimiento de efectos adversos incluyendo la muerte. Uno de los casos reportados en el informe ocurrió en Buenos Aires, en el hospital naval en 1997, donde se estudió en pacientes cardíacos la droga experimental Cariporida, sin informarlo previamente. De hecho, se encontró que muchos de los consentimientos tenían firmas falsas. Durante el estudio, murieron 13 personas de las que al menos 3 no habría duda de que fue consecuencia del tratamiento.

Este artículo no tiene la intención de generar desconfianzas en la ciencia, al contrario, los rigurosos protocolos vigentes han minimizado considerablemente cualquier riesgo evitable y gracias al desarrollo de nuevos fármacos nuestra calidad y expectativa de vida continúa mejorando. Sin embargo, aquellas farmacéuticas que hayan desobedecido las reglas deberían ser condenadas para que estas historias no se repitan.

Algunas bibliografías:

<http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v9n3/hmc07309.pdf>

<https://www.somo.nl/wp-content/uploads/2008/02/Spanish.pdf>

https://www.bbc.com/mundo/noticias/2015/04/150406_guatemala_sifilis_ep

[Read More](#)