

>> Haciendo lazos



Nuevos diseños de ensayos clínicos y ética de la investigación. Algunas reflexiones a propósito de los ensayos clínicos adaptativos

Mg. Nicolás Campi*

Desde hace varias décadas, la generación de conocimiento confiable en salud se produce a través de las investigaciones instrumentos fundamentales para los procesos de toma de decisiones médicas y sanitarias (1, 2, 3). Y en este sentido, los ensayos clínicos constituyen todavía hoy la mejor herramienta para determinar la viabilidad, la eficacia y la seguridad de toda intervención en salud (4).

La historia demuestra que la investigación en materia de salud se encuentra en medio de una tensión entre la necesidad de lograr respuestas a los problemas que pretenden resolver, y por otro lado el requerimiento de que se proteja a los individuos que se prestan a participar de las investigaciones. Y en este espacio aparece la ética de investigación como actor fundamental, cuyo rol primordial es colaborar en la búsqueda de las garantías de protección de los sujetos de investigación en el proceso de avance de la ciencia.

La historia también demuestra que el *gold standard* de las investigaciones en seres humanos, el Ensayo Clínico Aleatorizado o Randomized Clinical Trial (RCT), se ha presentado históricamente como un diseño robusto, confiable y con altas probabilidades de llegar a inferencias válidas cuando es correctamente diseñado y ejecutado. Sin embargo, estos diseños tienen como desventaja que demandan mucho tiempo y recursos para su planificación y ejecución, cuestiones por las cuales se han visto de algún modo cuestionados.

En efecto, en un escenario de globalización como el actual, tanto los avances científicos y tecnológicos, como las amenazas a la salud de la población, desafían a los procesos de búsqueda de respuestas, demandando un proceso de producción y manejo de información en dinámicas más veloces. Un claro ejemplo de ello es el escenario planteado por la pandemia de SARS-CoV-2. Por otra parte, durante las últimas dos o tres décadas se ha observado una desaceleración de la obtención de permisos de nuevas patentes de productos, situación que ha llamado la atención de las principales agencias reguladoras, entre ellas la U.S. Food and Drugs Administration (FDA) (5), quienes comenzaron a ver en los diseños alternativos un modo de resolver el "gap" existente entre el planteo y desarrollo de una investigación, y la puesta en el mercado de un producto novedoso (6, 7, 8).

Durante la aparición del VIH en la década de 1980 como amenaza completamente desconocida y con graves consecuencias en tiempos extremadamente veloces materializó la necesidad de buscar respuestas rápidas y concretas. Ante esta situación las autoridades sanitarias y regulatorias de EE. UU. respondieron con el "*HIV/AIDS expanded use program*" (9), un programa que planteó una flexibilización del ensayo aleatorizado, al dar la posibilidad de que los individuos afectados pudieran enrolarse en el ensayo a demanda para acceder a las drogas, incluso sin la posibilidad de recibir placebo.

Años más tarde, durante la epidemia de Ébola del año 2014, evento que dejó cinco veces más víctimas que todos los eventos relacionados con esa enfermedad desde su descubrimiento en 1976, llevó a que el World Health Organization (WHO) Ethics Working Group recomendara la utilización de diseños alternativos que permitieran acelerar la obtención de información interpretable y confiable.

Y una situación similar se produciría cuando la Comisión Municipal de Salud de Wuhan (provincia de Hubei, China) notificó un conglomerado de casos de neumonía al 31 de diciembre de 2019, y que la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó como pandemia el 11 de marzo de 2020, causada por un nuevo coronavirus: el SARS-CoV-2 (10). En estos eventos, los principales agentes internacionales de regulación como la European Medicines Agency (EMA) y la FDA recomendarían la utilización de diseños alternativos para la búsqueda acelerada (11) de tratamientos (12).

Dentro de estas propuestas alternativas, las investigaciones que se plantearon correctamente, fueron aquellas que se pusieron en marcha en un tiempo récord y que pudieron rápidamente adaptar o rechazar múltiples terapias experimentales. Entre este tipo de diseños, se destacaron los ensayos clínicos adaptativos.

¿Qué significa que un ensayo clínico tenga un diseño adaptativo, y por qué se han visto como una buena alternativa al clásico diseño aleatorizado? Tradicionalmente los ensayos clínicos se completan en tres etapas: el diseño o planificación, el desarrollo según lo diseñado, y el análisis de la información obtenida (13). Pero cuando se habla de un ensayo adaptativo se hace referencia a aquellos diseños que, aprovechando la información obtenida durante su desarrollo (análisis interinos de información), plantean modificaciones planificadas rigurosamente en el protocolo, y que se hacen efectivas en momentos específicos, buscando optimizar su proceso, pero resguardando su integridad y validez (14, 15, 16, 17).

Sin embargo, también presentan cuestiones problemáticas. Hay quienes sostienen que gran parte de los posibles problemas radican en sus aspectos metodológicos (con riesgo de que se arribe a conclusiones erróneas o estimaciones no ciertas), y paradójicamente, es justamente esta característica la que los define a su vez, como novedosos y tan prometedores. Otros autores consideran que los principales desafíos que enfrenta el uso de los diseños adaptativos se relacionan más con cuestiones logísticas y regulatorias que con aspectos estadísticos, debido a que hoy existen mecanismos (tecnológicos) para disminuir estos problemas (18).¹ No obstante, no hay consenso sobre el tema.

Es importante aclarar que la incorporación de nuevos diseños de investigación a las agendas de las autoridades sanitarias no debe transformarse en un modo de flexibilizar la rigurosidad científica de las investigaciones, ni sus requerimientos éticos y regulatorios (19). Y en este sentido es fundamental que todos los actores que participan en el desarrollo de investigaciones con seres humanos se involucren de un modo responsable, conociendo las características de los nuevos diseños, y comprendiendo correctamente las posiciones que ocupan en el escenario planteado por una investigación y sus diferentes cuotas de poder, cuestión que de por sí tiene incidencia sobre las posibilidades de someter a los sujetos de investigación a riesgos injustificados.

Aceptando que ninguna investigación en humanos está libre de riesgos, que todo diseño de investigación en seres humanos presenta algunos aspectos favorables y otros desfavorables,

¹Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. PMC US National Library of Medicine-National Institute of Health. 2012; 13: 145. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519822/>

no hay que perder de vista que la ética de la investigación debe estar allí para velar por los individuos que se prestan a participar de estos complejos procesos. En la práctica esto implica la necesidad de considerar que la presencia de nuevas metodologías de investigación en seres humanos deba ser acompañada de al menos, un responsable proceso de interrogación a los tradicionales mecanismos de reflexión ética.

Y esto va de la mano de la consideración de que no existen principios éticos absolutos, aunque ello no signifique acordar con las miradas que relativizan al extremo estos principios, lo que podría definir una situación de mayor riesgo para los sujetos de investigación (20), sino que se prioriza la necesidad de adaptar los mecanismos tradicionales de evaluación ética, al menos ante los desafíos planteados por los diseños de investigación alternativos.

Con ese fin, y tomando como ejemplo los ensayos con diseño adaptativo se propone como idea ampliar el marco de consideración ética (21), y considerarlos como una realidad relacional es decir que pueden ser observados como un escenario en donde conviven actores con diferentes intereses (22, 23), y con una cuota parcial de ventajas, lo que puede colocar a algunos actores en una situación de desprotección frente a otros.

Al interpretar los roles en términos de responsabilidad moral, es posible plantear un análisis dialéctico entre el cuidado del sujeto de la investigación, eje de todo análisis ético de las investigaciones, y los intereses y responsabilidades de los organismos reguladores, las empresas farmacológicas, los investigadores, y la sociedad en general. De este modo, se pueden observar cuestiones como quién estará a cargo del análisis de los datos interinos, cómo se limitará el acceso de estos datos, y a quiénes, para que no se presten a incrementar el riesgo de errores sistemáticos poniendo en riesgo su integridad, ¿Intervendrá un comité de monitoreo de datos?, o como se manejará el proceso de consentimiento informado para afrontar los cambios durante los análisis interinos.

Este tipo de análisis desde la ética de investigación permite tener presente que esta rama de la ética aplicada está allí para identificar los riesgos a los que se exponen quienes se prestan voluntariamente a colaborar con la búsqueda de respuestas a los problemas de salud de la población. Pero también debe estar allí para reconocer que esas necesidades, desde una perspectiva de la salud colectiva, son las que deben dar significado a la inevitable evolución de la histórica relación salud-enfermedad-búsqueda de respuestas, aceptando el desafío y acompañando en el proceso. En este sentido es necesario cuestionar en todo momento los procesos relacionados con la investigación, pero también es necesario interrogar la propia práctica de reflexión ética.

Referencias

- (1) Bianchini A, Rivera López E, Luna F, Alegre M, Pérez D, Mastroleo I. Algunas cuestiones éticas a propósito de la pandemia de COVID-19. Grupo Interinstitucional de Investigación sobre Ética y Pandemia. Volúmen 29, número 170, junio-julio 2020. P. 18.
- (2) Reveiz L, Urrutía G, Cardona AF. El registro prospectivo y el reporte de los resultados de los ensayos clínicos: una obligación ética. En: Homedes N, Ugalde A. Ética y ensayos clínicos en América Latina. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. P. 117. En internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>

- (3) Carcas Sansuán A. Investigación comparativa de la efectividad. Integración de la investigación y la práctica clínica. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Tricacastella; 2013. P. 375-376.
- (4) Lewis et al. Application of adaptive design and decision making to a phase II trial of phosphodiesterase inhibitor for the treatment of intermittent claudication. *BioMedTrials* 2011, 12:134. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612611/>
- (5) U.S. Food & Drug Administration [Sitio web]. FDA in brief: FDA modernizes clinical trial designs and approaches for drug development, proposing new guidance on the use of adaptive designs and master protocols [Último acceso: 19 de marzo, 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-modernizes-clinical-trial-designs-and-approaches-drug-development-proposing-new>
- (6) Mahajan R, Gupta K. Adaptive design clinical trials: Methodology, challenges and prospect. *Indian J Pharmacol.* 2010 Aug; 42(4): 201-207. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941608/>
- (7) European Medicines Agency: Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design (CHMP/EWP/2459/02). London; 2007. En internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design_en.pdf
- (8) U. S. Food & Drug Administration [sitio web]. Critical Path Initiative [internet]. Silver Spring-USA: U.S. Food & Drug Administration; actualizado: 23-04-2018. En internet: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/critical-path-initiative>
- (9) U.S. Food & Drug Administration [Sitio web]. IND Applications for Clinical Treatment (Expanded Access): Overview [Último acceso: 19 de marzo, 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-applications-clinical-treatment-expanded-access-overview>
- (10) Saenz C, Luna F, Salas SP, Canario JA, Bravo J, Palacios R et al. La ética de los diseños y métodos alternativos de ensayos clínicos. Una reflexión sobre el Foro Global de Bioética en Investigación del 2017. *Rev Panam Salud Publica.* 2018;42:e38. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.38> [Último acceso: 19 de marzo, 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881927/>
- (11) Staley M. Coronavirus discoveries can come along faster with adaptive clinical trials. *Los Angeles Times* [Internet]. May 18, 2020 [Último acceso 19 de marzo, 2023]. Disponible en: <https://www.latimes.com/science/story/2020-05-18/coronavirus-discoveries-can-come-along-faster-with-adaptive-clinical-trials>
- (12) World Health Organization [sitio web]. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. 27 de abril de 2020. [Último acceso 19 de marzo, 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- (13) Pallmann P et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Medicine* (2018) 16:29 [Último acceso: 19 de marzo, 2023]. En internet: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-018-1017-7>

- (14) EUPATI. Nuevas estrategias de ensayos clínicos: diseños de adaptación. EUPATI-Academia Europea de Pacientes. En internet: <https://toolbox.eupati.eu/resources/nuevas-estrategias-de-ensayos-clinicos-disenos-de-adaptacion/?lang=es>
- (15) Chow Shein-Chung, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials—a review. Orphanet Journal of Rare Diseases 2008;11 [Último acceso: 19 de marzo, 2023]. En internet: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-11>
- (16) Gallo P. Confidentiality and trial integrity issues for adaptive designs. Drug Information Journal, Vol 40. pp. 445-450, 2006.
- (17) U.S. Food & Drug Administration. Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. July, 2016. P. 9. En internet: <https://www.fda.gov/media/92671/download>
- (18) Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. PMC US National Library of Medicine-National Institute of Health. 2012; 13: 145 [Último acceso: 19 de marzo, 2023]. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519822/>
- (19) Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. Desafíos y oportunidades. Fundación Grifols. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en investigación clínica. Madrid: Ed. Tricastela; 2013. P. 262-263 [Último acceso: 19 de marzo, 2023]. En internet: <https://www.fundaciogrifols.org/es/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica>
- (20) Homedes N, Ugalde A. Ética y ensayos clínicos en América Latina. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012.
- (21) Campi N. Ética de los ensayos clínicos adaptativos. Una metodología rigurosamente flexible [Tesis de maestría]. Buenos Aires: Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales-FLACSO; 2019. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10469/18648>
- (22) Bourdieu P, Wacquant L. Una invitación a la sociología reflexiva. Buenos Aires: Siglo XXI Editores; 2005. P. 42-48.
- (23) Luna F, Salles ALF. Bioética: nuevas reflexiones para debates clásicos. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2008.

** Odontólogo y Magíster en Salud Pública (UBA). Diplomado en Derecho Médico (USI). Diplomado y Magíster en Bioética (FLACSO). Director Asociado de Servicios Centrales del Hospital Central de San Isidro “Dr. Melchor Ángel Posse” y Presidente del Comité de Bioética de dicho Hospital.*

¿Cómo citar este artículo?

Campi, N. (2023). *Nuevos diseños de ensayos clínicos y ética de la investigación. Algunas reflexiones a propósito de los ensayos clínicos adaptativos*, Boletín Bioeticar Asociación Civil, vol. III, N°7, mayo 2023, ISSN 2953-3775 <https://www.bioeticar.com.ar/boletin7.html>