

INVESTIGACION CLINICA EN EL EMBARAZO: UN LLAMADO A PARTICIPAR EN EL CAMBIO DE PARADIGMA- PARTE I.

Dra. Diana Salmún*

“A las mujeres embarazadas se las deja con dos opciones inaceptables: tomar medicamentos de eficacia y seguridad desconocidas o medicamentos que fallen en tratar una condición, con sus consecuencias. Las embarazadas se merecen algo mejor”

Anne Drapkin Lyerly, M.D., M.A.-. Direct Benefit to Pregnant Women. Office for Research on Women's Health Research Forum. Issues in Clinical Research: Enrolling Pregnant Women. National Institutes of Health, Bethesda MD, October 18, 2010 ¹

¿Cómo se responde a esta interpelación?

Antecedentes, Esfuerzos e iniciativas

La investigación con mujeres embarazadas implica, indudablemente, complejidades morales especiales. Tal investigación, al fin y al cabo, comprende dos entidades interconectadas: la mujer, que puede consentir los riesgos de la investigación y su futura progenie que no puede hacerlo (Little and Wickremsinhe, 2017)². Este escenario único es, sin dudas, el origen y núcleo de todas las controversias y dilemas que surgen al encarar el tema.

El propósito de la investigación clínica es la producción de conocimiento generalizable de utilidad, relacionado con la salud humana y la enfermedad, y solucionar o resolver la falta de certezas de un modo responsable y riguroso, con generación de datos de calidad y respeto por los individuos involucrados en el estudio. Pocos estudios, sin embargo, son diseñados para abordar preguntas relevantes para las mujeres embarazadas (Foulkes, M, Grady, C et al., 2011)³.

*Médica Ginecóloga- Experta consultora en Regulación de Medicamentos, Buenas Prácticas de Investigación Clínica- ICH-GCP- y Bioética en Investigación
Miembro Externo del CEI – Hospital Materno Infantil “Ramón Sardá”

Definiendo la necesidad de realizar investigaciones con mujeres embarazadas... ¿son “mujeres con panza grande”?

- A pesar de una suposición – ¿o quizás un deseo?- que el embarazo ocurre sólo en un contexto de “salud perfecta”, las mujeres que se embarazan frecuentemente se enferman y las que están enfermas se embarazan. Los ejemplos abundan, y habrán muchos casos en que la necesidad del uso de medicamentos durante el embarazo para tratar o controlar una enfermedad crónica o una infección adquirida será indiscutible. A saber, algunos ejemplos: una mujer con diabetes y/o cardiopatía que se embaraza, una mujer embarazada que contrae ébola, malaria u otras infecciones, una mujer con un trastorno psiquiátrico crónico, bien controlada con medicación, que desea embarazarse, o bien una mujer embarazada a la que se le diagnostica HIV en su primera visita prenatal (Little and Wickremsinhe , 2017)².
- El uso de medicamentos durante el embarazo es cada vez mayor. Más del 80% de las mujeres embarazadas reciben al menos un medicamento bajo receta tanto para continuar una terapia preexistente como para el tratamiento de trastornos asociados al embarazo. En este sentido, en 1993, Merkatz y Temple, de la *Food and Drug Administration*- (FDA) de los EEUU, en ocasión del cambio de política de esa Administración con relación a la participación de las mujeres en ensayos clínicos, 30 años después de la tragedia de Talidomida, llamaban a prestar atención al tema expresando: “...Es prudente maximizar la protección de los fetos de los efectos de terapias potencialmente tóxicas y el temor al litigio es entendible, pero el resultado es que numerosas drogas son últimamente utilizadas durante el embarazo sin datos confiables sobre sus efectos maternos y fetales” ⁴.
- Así como el considerar a los niños simplemente como “adultos en miniatura” es irresponsable en un contexto médico científico, también lo es el considerar a las mujeres embarazadas simplemente como “mujeres con panza grande”¹⁴. En el embarazo ocurren importantes cambios fisiológicos que pueden alterar la farmacocinética y la eficacia de las drogas. No sólo el estado fisiológico es distinto en una mujer embarazada a una no embarazada, sino que esa fisiología cambia igualmente con el curso del embarazo. El embarazo puede afectar tanto el modo en que las drogas se metabolizan por el organismo como el modo en que el organismo responde a esas drogas. En los casos como éste, de ausencia de una evidencia adecuada que permita decisiones informadas, tanto la madre como su descendencia están expuestos a riesgos de daños desconocidos para beneficios igual de desconocidos (White, A., 2015) ⁷. Es así que dosis estándar y apropiadas de medicamentos en mujeres no embarazadas pueden llevar durante el embarazo a concentraciones altas e incluso niveles de toxicidad de la droga, no seguros para la madre, el feto o ambos. Por el contrario, si la dosis prescrita es sub-terapéutica y por lo tanto inefectiva, tanto la madre como el feto se exponen innecesariamente a una droga que no tendrá beneficios terapéuticos, con sus consecuencias^{7, 10}.
- En tal sentido, sin suficientes datos de Pk/Pd (Farmacocinética/ Farmacodinamia) de numerosos medicamentos en el embarazo y en ausencia de una adecuada evidencia clínica, los médicos estamos forzados a realizar estimaciones con relación a las dosis óptimas y regímenes de tratamiento y tanto las mujeres como

su descendencia futura estarán sujetos al riesgo de peligros inciertos y beneficios igualmente inciertos (White, A., 2015)⁷.

- Asimismo, los estudios de toxicidad y teratogenicidad en animales preñados predicen resultados en los humanos de un modo imperfecto o inconsistente. Como resultado, las decisiones terapéuticas para las mujeres embarazadas frecuentemente se realizan sin evidencia preclínica de bases sólidas (Lyerly, Little & Faden, 2008, Blehar et al., 2013)^{5,6}.
- En 1994, un Reporte del Institute of Medicine (*IOM Report* - Mastroianni, Faden & Federman, 1994) que trató sobre los desafíos y las barreras para la inclusión de mujeres en investigaciones clínicas recomendó que *las mujeres embarazadas se consideraran elegibles* para participar en estudios clínicos. Una mayoría de los miembros del Comité redactor agregó también la recomendación que los investigadores y el Comité de Ética Institucional (*IRB*, por sus siglas en inglés) *excluyan* a las mujeres embarazadas de participar *sólo* cuando: 1) no hubiera perspectiva de un beneficio médico para la mujer embarazada y 2) un riesgo de daño significativo para la progenie ya fuera conocido o pueda inferirse de forma plausible. A pesar de este Reporte, al día de hoy, 25 años después, las mujeres embarazadas continúan siendo excluidas de la gran mayoría de los ensayos farmacoterapéuticos o preventivos^{6,8,9}.
- **El estudio de agentes terapéuticos en mujeres embarazadas ha sido virtualmente inexistente por décadas (Sheffield et al, 2014)¹⁰**. Esta situación quedó categóricamente reflejada en los resultados de un estudio publicado en 2017, que consistió en un análisis exhaustivo de los registros mundiales de estudios clínicos, certificados en la plataforma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) – ICTRP (*International Clinical Trials Registry Platform*) y en *clinicaltrials.gov* (asociado a la plataforma de OMS- (Scaffidi et al. 2016)¹¹.

El estudio tuvo por objetivo un relevamiento de los registros de ensayos clínicos con drogas en el embarazo (*PDT*, por sus siglas en inglés). Se analizaron dieciseis registros conteniendo 301 538 estudios, de los cuales 168 826 cumplieron el criterio de inclusión: “estudios activos entre enero de 2013 y diciembre 2014 con una intervención farmacéutica en mujeres embarazadas con un feto”. Se identificó el número, naturaleza, distribución geográfica y fuente de financiación de los PDTs. El porcentaje de PDTs varió de 0 a 7.4%. *En general sólo el 0.32% (534) de todos los estudios activos registrados fueron con drogas en embarazo.*

Los autores concluyen que este estudio demuestra inequívocamente la notable *subrepresentación* del desarrollo de medicamentos, y de estudios de evaluación de eficacia y seguridad en el embarazo. Concluyen asimismo que *la posibilidad que el panorama farmacéutico actual en el embarazo mejore en un futuro cercano es pequeña*, por lo que serán necesarias actividades de *advocacy* y una mejora en la toma de conciencia para lograr cambios positivos¹¹.

La resistencia a investigar: “El costo de la incertidumbre”:⁵

Los temores que surgen con relación a la seguridad fetal son importantes y entendibles tanto en los investigadores como en las embarazadas y el mismo sistema de salud ⁵. Estas preocupaciones suelen llevar incluso a médicos y pacientes a no tratar o bien a recibir tratamientos incompletos para enfermedades previas o que surgen con el embarazo y, a consecuencia de ese fallo en el tratamiento, producir *también* un daño significativo para la madre y/o el feto. Un claro ejemplo de ello son los casos de Depresión materna.

En el mismo sentido, la cultura actual de la exclusión, alimentada por malos-entendidos y mitos, continúa siendo una barrera crítica para la inclusión equitativa de mujeres embarazadas en investigación, no sólo para el abordaje de las propias necesidades de salud de la mujer y la seguridad del feto, sino por una cuestión de *justicia*. Esta Justicia nos demanda encontrar el coraje moral para cumplir con la auténtica premisa de la investigación clínica: generar evidencia sólida ante la falta de certidumbres, más que forzar a los pacientes y sus médicos a una conjetura constante. **Para ello, necesitaremos correr nos de la presunción de exclusión de esta población en las investigaciones a la presunción de inclusión** ⁶.

Tres razones éticas centrales para realizar investigación con mujeres embarazadas:

- 1- Las mujeres embarazadas merecen acceder a tratamientos *efectivos*,
- 2- Las mujeres embarazadas merecen acceder a tratamientos *seguros* y
- 3- Las mujeres embarazadas merecen un *acceso equitativo* a los tratamientos ².

No solamente debemos proveer tratamientos efectivos a las mujeres y evaluar adecuadamente la seguridad fetal de los medicamentos...debemos asegurar también, como un asunto de justicia, que a las mujeres embarazadas se les ofrezca una *oportunidad equitativa* para participar en dichos ensayos (Little, MO et al., 2009) ¹².

Tomando de base el eje central *acceso equitativo a los tratamientos*, el pasado 27 de Mayo de 2019 nuestro Comité de Ética en Investigación -CEI- HMIRS- organizó, como parte de sus actividades de Capacitación, la “**Jornada sobre Ética en la Investigación 2019**”. En esa ocasión, junto a otros tópicos, tuvimos el gusto de dar los primeros pasos como Comité rumbo al cambio de paradigma propuesto, exponiéndose el tema: “*El principio de justicia en investigación en el embarazo*”. Decidimos comenzar a abordar la temática desde uno de los 4 principios de la Bioética, el principio de Justicia, quedando para futuros encuentros el desarrollo del principio de Autonomía, relacionado con el Consentimiento Informado, crucial cuando encaramos la investigación clínica en el embarazo por la necesidad de definiciones éticas y regulatorias álgidas y controversiales, junto a otros tópicos de importancia.

Movimientos en la dirección del cambio

Las mujeres embarazadas: Población “Científicamente Compleja”

Una de las razones por las que las mujeres embarazadas han sido sistemáticamente excluidas de la investigación es que son consideradas como “vulnerables”¹³. Las poblaciones y personas se consideran *vulnerables* cuando se encuentra comprometida su capacidad o posibilidad de proteger sus propios intereses y proveer un consentimiento informado.

El rol fundante del ORWH-NIH

En Octubre 2010 el Departamento de Investigación en Salud de la Mujer (ORWH, por sus siglas en inglés) perteneciente a los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) organizó un Taller: “Investigación Clínica enrolando mujeres embarazadas” para discutir el paradigma actual en investigaciones clínicas que afronten las necesidades de salud de las mujeres embarazadas, abordando aspectos éticos, regulatorios y científicos. El Taller tuvo como objetivos guiar en el desarrollo de una nueva agenda de investigación, enriquecer las interacciones con los comités de ética locales y facilitar la conducción de investigaciones clínicas en mujeres embarazadas, entre otros. Las presentaciones, publicadas por Foulkes y col. en la edición de Agosto 2011 del *Journal of Women's Health*, desarrollan exhaustivamente los asuntos éticos, regulatorios y prácticos en la conducción de tales estudios³.

Una de las recomendaciones del citado Taller fue que las mujeres embarazadas en los ensayos clínicos deben ser definidas y reclasificadas como “*Científicamente complejas*” más que como “población vulnerable”. Fue así que, por primera vez, se introdujo esta novedad conceptual. Se argumentó, tal lo expresado más arriba, que la *población vulnerable* es aquella que presenta una imposibilidad de proteger sus intereses y proveer un consentimiento informado. *Las mujeres embarazadas, como grupo, no concuerdan con la definición de población vulnerable*, en tanto ellas tienen la misma capacidad para tomar decisiones autónomas que las no embarazadas, incluyendo las decisiones relacionadas con participar o no de estudios clínicos apropiadamente y son, asimismo, capaces de proteger sus propios intereses³. Se sugirió igualmente que esta reclasificación como “población médicamente y éticamente compleja” conlleva, sin embargo, problemas adicionales que deben ser considerados en tanto las mujeres son también responsables de la protección de los intereses del feto que no puede consentir para la investigación y se expone a sus riesgos. (Blehar, et al, 2013)⁶. Estas consideraciones son sin perjuicio que puedan haber vulnerabilidades sociales que afecten a las mujeres embarazadas (por ejemplo, pero no limitadas a, HIV, abuso de drogas, etc) que deberían ser mitigadas en el diseño del estudio.³

La FDA

En el mes de Abril de 2018 la FDA publicó el documento *“Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials; Draft Guidance”* - Docket No. FDA-2018-D-1201-¹⁹. Esta publicación significó un fuerte impulso a nivel global a la Investigación clínica en esta población, generando múltiples adhesiones y comentarios al Documento borrador que fue expuesto a consulta pública antes de su versión final. Tal puede leerse en su presentación en el Federal Register EEUU²⁰, en sus antecedentes: “... Históricamente, las mujeres embarazadas han sido una población sub- estudiada y han habido barreras para obtener datos de mujeres embarazadas en ensayos clínicos, que incluyen preocupaciones respecto a la protección de las mujeres y sus fetos de los riesgos relacionados con la investigación”. “.. De todos modos, se necesitan datos para brindar tratamientos seguros y efectivos durante el embarazo y en ciertas circunstancias es éticamente y científicamente apropiado recolectar datos de mujeres embarazadas en ensayos clínicos conducidos durante el desarrollo de drogas. Y finaliza: “... Esta Guía Borrador se propone promover la investigación científica en las mujeres embarazadas, discutiendo *puntos que deberían ser considerados al regular la protección de los sujetos de investigación*”²⁰.

Es de destacar que, a través de la Dirección Médica del HMIRS, tuvimos el honor de poder enviar oportunamente, nuestro “Comment to docket” ²¹ al documento, que se encuentra actualmente disponible en la Página web del Federal Register – Regulations.gov, junto a los comentarios de prestigiosas instituciones internacionales y de renombrados profesionales con vasta trayectoria y referentes mundiales en este tema.

En esta Primera parte se realizó una revisión del *estado de situación actual* de la Investigación clínica en el embarazo y los movimientos en dirección del cambio de paradigma.

El desarrollo del Uso “Off-label” (Uso “Fuera de prospecto”) de medicamentos durante el embarazo y el embarazo como “el ultimo huérfano terapéutico” constituyen un tema en si mismo, por lo que *ex profeso* no han sido contemplados en la presente revisión.

En la Parte II incursionaré en los aspectos más sobresalientes del *camino por delante*. En este sentido se hará foco, entre otros, en el rol de la Academia y las Sociedades científicas, los documentos internacionales vigentes como una herramienta de trabajo para la toma de decisiones y el desafío clave de construir consensos y aunar esfuerzos como un factor imprescindible para implementar los cambios.

Referencias: Parte I y II

- 1- Direct Benefit to Pregnant Women- Anne Drapkin Lyerly, M.D., M.A.- Enrolling Pregnant women: Issues in Clinical Research- An ORWH Research Forum October 18, 2010- Research Forum: Ethics and Research in Pregnancy Regulatory Requirements Experiences in Clinical Research- Office of Research on Women's Health- National Institutes of Health (NIH)
- 2- Little and Wickremsinhe Research with pregnant women: a call to Action- Reproductive Health 2017, 14(Suppl 3):156
- 3- Foulkes, M, Grady, C et al. Clinical Research Enrolling Pregnant Women: A Workshop Summary- Report from the NIH Office of Research on Women's Health- Journal of Women's Health · Volume 20, Number 10, August 2011
- 4- Merkatz R, Temple R, et al. Women in clinical Trials of New Drugs- A change in Food and Drug Administration Policy- NEJM 329 (4); 292-296, July 1993
- 5- Lyerly AD, Little MO, Faden R. The Second Wave: Toward Responsible Inclusion of Pregnant Women in Research. International Journal of Feminist Approaches to Bioethics. 2008; 1(2):5–22. [PubMed: 19774226].
- 6- Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling Pregnant Women: Issues in Clinical Research - Womens Health Issues. 2013 Jan;23(1):e39-45.
- 7- White, A. Accelerating the paradigm shift toward inclusion of pregnant women in drug research: Ethical and regulatory considerations- Seminars in Perinatology 39 (2015) 537- 540.
- 8- Mastroianni AC1, Faden R, Federman D. Women and health research: a report from the Institute of Medicine. Kennedy Inst Ethics J. 1994 Mar;4(1):55-62.
- 9- Institute of Medicine (US) Committee on Ethical and Legal Issues Relating to the Inclusion of Women in Clinical Studies. Women and health research: ethical and legal issues of including women in clinical studies. Vol. US: National Academies Press; 1994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236536/>.
- 10- Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, et al. Designing drug trials: considerations for pregnant women. Clin Infect Dis 2014;59(Suppl 7):S437–44.
- 11- Scaffidi J, Mol BW, Keelan JA. The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. BJOG 2017;124:132–140.
- 12- Little MO, Lyerly AD, Faden RR. Pregnant women & medical research: a moral imperative. Bioethics Forum. 2009;2(2):60–5
- 13- Committee on Ethics. ACOG Committee Opinion No. 646: Ethical considerations for including women as research participants. Obstet Gynecol 2015;126(5):e100–7. Reaffirmed 2018
- 14- Lyerly AD, Little MO, Faden R. The Second Wave: Toward Responsible Inclusion of Pregnant Women in Research. International Journal of Feminist Approaches to Bioethics. 2008; 1(2):5–22. [PubMed: 19774226]
- 15- Macklin, R. (2010). The art of medicine: Enrolling pregnant women in biomedical research. Lancet, 375(9715), 632–633.
- 16- C. B. Krubiner, R. R. Faden, R. A. Karron et al., Pregnant women & vaccines against emerging epidemic threats: Ethics guidance for preparedness, research, and response, The PREVENT Working Group-Vaccine, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.011>
- 17- Mujeres embarazadas y la agenda de investigación de vacunas contra el virus del Zika: Orientación ética sobre las prioridades, inclusión y generación de evidencia- El grupo de trabajo sobre la ética de la investigación sobre el virus del Zika y el embarazo – Julio 2017- disponible en español en: <http://bit.ly/2voxRvb>
- 18- Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization. International Ethical Guidelines for health-related research involving

humans. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS 2016.

- 19- FDA Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry- April 2018 -Clinical/Medical -Revision 1- Docket No. FDA-2018-D-1201-
- 20- FDA Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry 2018-07151- Federal Register. pdf
- 21- Comment-to-docket-No.-FDA-2018-D-1201-Sarda_Argentina_V2