

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

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?

El camino por delante

El rol de la Academia y las Sociedades científicas

Progresivamente, organizaciones clave como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas – (CIOMS, *por sus siglas en inglés*), el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, *por sus siglas en inglés*), el Departamento de Investigación en Salud de las Mujeres de los Institutos Nacionales de la Salud (ORWH- NIH) y la FDA (*Food and Drug Administration*) reconocen la importancia ética y científica de la inclusión de mujeres embarazadas en investigación clínica. Estas organizaciones fomentan el *cambio de paradigma* de la exclusión categórica a la inclusión equitativa en la agenda de investigación, teniendo en cuenta asimismo que la investigación con mujeres embarazadas conlleva complejidades éticas especiales por los riesgos y beneficios potenciales para los futuros descendientes que no pueden consentir por sí mismos. Dichas organizaciones asimismo **urgen a un cambio en la mentalidad de la protección de las mujeres embarazadas y sus descendientes no de la investigación clínica sino a través de la investigación clínica (ACOG, 2015) ¹³.**

*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”

Correo electrónico: dsalmon@gmail.com

En este sentido, habiendo consenso en cuanto a que se requieren protecciones especiales para el feto durante una investigación, además el desafío ético estará en *balancear estas protecciones* con la necesidad de realizar la investigación requerida para proveer los cuidados médicos a las mujeres embarazadas ^{3,13}.

Debemos sumarnos a motivar un corrimiento colectivo **desde la presunción de exclusión a la presunción de inclusión** en la agenda de investigación. Deberíamos preguntarnos, asimismo no “¿Cuál es el riesgo de realizar una investigación con mujeres embarazadas?” sino “¿Cuál es el riesgo de *no* realizar dicha investigación?”.^{2,5}

Los documentos vigentes como herramienta de trabajo:

Guías de Investigación Clínica en Embarazadas- Vacunas

Las epidemias recientes, tales como el virus del Zika, la fiebre de Lassa, el virus del Ébola y la influenza H1N1, han enfatizado cómo los brotes de enfermedades infecciosas pueden afectar severa y a veces exclusivamente los intereses de salud de las mujeres embarazadas y su descendencia ¹⁶. En este sentido, hay un creciente interés y se han hecho muchos avances en los estudios clínicos con vacunas en mujeres embarazadas, habiéndose publicado, a consecuencia de varias epidemias y la rápida propagación del virus del Zika, la Guía: ***Mujeres embarazadas y la agenda de investigación de vacunas contra el virus del Zika: Orientación ética sobre las prioridades, inclusión y generación de evidencia***- Resumen en español, redactada por el Grupo de Trabajo sobre la ética de la investigación sobre el virus del Zika y el embarazo- Julio 2017 ¹⁷.

Asimismo se ha publicado recientemente en idioma inglés ***“Mujeres embarazadas y vacunas contra las amenazas epidémicas emergentes”- Guía ética para la preparación, investigación y respuesta***”, desarrollada por el Grupo de Trabajo en la Ética de la Investigación en el Embarazo para Vacunas, Epidemias y Nuevas tecnologías (***The PREVENT Working Group***)¹⁶. Ambos documentos sin dudas tendrán un alto impacto en el cuidado y la salud de las mujeres embarazadas.

ACOG - Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

El ACOG, en su documento de Opinión – *Committee Opinion* N° 646-“Consideraciones Éticas para la inclusión de mujeres como participantes en investigación” (ACOG, Committee on Ethics, reaffirmed 2018)¹³, toma el concepto emergente del Taller del OWHR- NIH y describe a las mujeres embarazadas como “... “científicamente complejas”, reflejando la combinación de una complejidad fisiológica y una complejidad ética. La complejidad ética se expresa en la necesidad de balancear los intereses de la mujer embarazada con los del feto. Los intereses maternos y fetales están mayormente alineados, por lo que un cuidado apropiado de la mujer es necesario para la salud del feto, pero estos intereses pueden diverger en circunstancias de investigación, especialmente la investigación que no está enfocada en problemas del embarazo, el parto o la salud fetal” ^{3,6,13}. El citado documento desarrolla ampliamente las consideraciones con respecto a la inclusión apropiada de mujeres embarazadas en estudios de investigación concluyendo que “... si bien han habido cambios significativos

en el diseño y la práctica de las investigaciones que han llevado a un aumento de la proporción de mujeres incluidas en ensayos clínicos, aún quedan brechas en el conocimiento a consecuencia de una falta de inclusión de mujeres en estudios pre comercialización, en especial *mujeres embarazadas*¹³

CIOMS 2016

En Diciembre de 2016 se publicó la revisión de la Versión 2002 de las *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica* del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas- (CIOMS 2016)¹⁸, en colaboración con la OMS, con una Pauta específica – Pauta 19 –: “*Las mujeres durante el embarazo y la lactancia como participantes en una investigación*”, que ofrece una orientación integral para incluir de manera ética a las mujeres embarazadas en investigaciones, así como retener en las investigaciones a aquellas mujeres que se embarazan en el transcurso de un ensayo clínico. Su lectura en conjunto y armonizada con la Pauta 15: *Investigación con personas y grupos Vulnerables*, Pauta 17: *Investigación con Niños y Adolescentes* y Pauta 18: *Las Mujeres como participantes en una investigación*, favorece una orientación aún más amplia a la hora del diseño y conducción de las investigaciones en esta población.

El desafío: Construir consenso- Aunar esfuerzos- Implementar cambios

Siguiendo a Ruth Macklin, (Lancet. 2010)¹⁵ “... La razón más apremiante para justificar la inclusión de mujeres embarazadas en un mayor número de estudios biomédicos es la necesidad de acceder a evidencia bajo condiciones científicas rigurosas que pongan en riesgo a un menor número de mujeres y sus fetos que a un número mucho mayor de mujeres embarazadas que estarán expuestas a medicamentos una vez que estos salgan al mercado”. El próximo paso lógico -y ético- es el enrolamiento y retención de mujeres embarazadas en ensayos clínicos”¹⁵.

Las sociedades profesionales con experiencia en obstetricia y medicina materno-fetal pueden ser un muy buen instrumento y una oportunidad para acelerar el cambio de paradigma de la exclusión sistemática de las mujeres embarazadas de su ingreso a los ensayos clínicos, debiendo justificar la inclusión, al paradigma de una *inclusión responsable y justa* y su permanencia en aquellos estudios donde estando participando se embarazaron, *debiendo justificar su exclusión*¹².

Debido a la complejidad de los temas que deben contemplarse en el intento de aumentar la inclusión de las mujeres embarazadas en la investigación clínica es necesario un *abordaje colaborativo e interdisciplinario* que reúna científicos, éticistas, investigadores clínicos, médicos y las propias mujeres embarazadas que breguen por el interés de su salud (Blehar et al, 2012)⁶.

Es en este sentido, y en línea con lo que argumentan Little y Wickremsinhe¹⁴, que aspiro convertir este texto en un “*llamado a la acción*”, convocando a la comunidad de investigación a que asegure, como un asunto de justicia social, que esta “científicamente compleja” población de mujeres embarazadas sea responsablemente, éticamente, y equitativamente incluida en las investigaciones clínicas y formen parte de los esfuerzos de investigación a futuro.

Reflexiones finales:

- 1) **Un cambio en el paradigma de exclusión de mujeres embarazadas a uno de inclusión y regulaciones acordes, sin dudas podrá contribuir a un aumento del número de ensayos clínicos e investigaciones que incluyan mujeres embarazadas, similar al cambio que ocurrió en la población pediátrica luego de la directiva de los Institutos Nacionales de Salud- NIH- en 1998. (Blehar et al. 2013)⁶.**
- 2) **Es posible y recomendable actualizar responsablemente las guías actuales y documentos regulatorios redactados para la protección de los sujetos de investigación, de modo de permitir a las mujeres embarazadas un mayor acceso a la participación en investigación y sus beneficios.** Ya se ha empezado a recorrer ese camino, el que representará un cambio en el que se pase de proteger de la investigación a esta población a la protección de la misma *a través* de la investigación ¹³.
- 3) Los riesgos maternos y los fetales están íntimamente conectados y la consideración de enrolar mujeres embarazadas en una investigación requiere de *balancear* el riesgo de un daño fetal con un beneficio potencial y la importancia de la información que se ganará para la salud de las mujeres y los fetos. **Un objetivo importante, entonces, será un diseño responsable y preciso de cada investigación que apunte a la inclusión apropiada de mujeres embarazadas en ensayos clínicos, cuando sea posible, mientras se resguarda la seguridad fetal como la consideración principal. (ACOG, 2015)¹³**

¿Qué se viene para quedarse?... el listado es sólo de muestra...

- Hacia un cambio en los prospectos en el ítem embarazo y lactancia: del “ off- label” al “on-label”
- El feto como paciente y sujeto de investigación – Investigación en cirugía intrauterina
- Investigación clínica en embarazo adolescente
- Investigación clínica en el embarazo y su relación con el status de los países respecto del aborto seguro y legal.
- Innovación versus investigación clínica en el embarazo.
- Mujeres que se embarazan durante un ensayo clínico
- Investigación Clínica en embarazo en pacientes oncológicas y en cuadros de emergencia obstétrica
- Investigación clínica en personas gestantes
- Big data como herramienta para la investigación clínica en embarazo

¿Y cómo participar en el cambio de paradigma?... Si ha llegado hasta acá y le han surgido inquietudes para escuchar más llamados, ¡Sin dudas ya está participando en el cambio!

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

FE DE ERRATAS

En: Salmún D. Investigación clínica en el embarazo: un llamado a participar en el cambio de paradigma - parte I Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2019;2(4) 74-81.

En la página 80, las referencias 5 y 14 corresponden al mismo artículo.

Y

En: Salmún D. Investigación clínica en el embarazo: un llamado a participar en el cambio de paradigma - parte II Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2019;3(4) 125-30.

En la página 129, las referencias 5 y 14 corresponden al mismo artículo.