

RECHAZO DEL ESTUDIO “BAY 11.643”^(*).

Análisis crítico de las falencias metodológicas y éticas del protocolo

Comité de Ética (CHE) y Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación (CIREI) del Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata, Argentina^()**

30 de enero de 2012

Con fecha 16 de setiembre de 2010 el Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación (CIREI) del Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata se dirigió al Comité de Ética Central (CEC) de la Provincia de Buenos Aires, informando el rechazo del estudio “Bay 11643”, ante la ausencia de respuesta del laboratorio Bayer a las observaciones formuladas en las notas enviadas el 5 de mayo y el 23 de agosto de 2010.

^(*) *“Ensayo aleatorio, doble ciego, multicéntrico, para evaluar la seguridad y eficacia de la moxifloxacina secuencial (administración intravenosa, oral), contra el medicamento de comparación, en sujetos pediátricos con infección intraabdominal complicada”*. Descripción disponible en enero de 2012 en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01069900?>

^(**) **Integrantes del Comité de Ética (CHE) y del Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación (CIREI):**

Álvarez, María C.(licenciada en servicio social, miembro suplente del CHE); Bajardi, Mirta (abogada, psicóloga, miembro del CHE y del CIREI); Caccia, Graciela (médica, miembro del CIREI); Ceschi, Rita (enfermera, profesora universitaria en teología, miembro del CHE y del CIREI); Di Lernia, María C.(abogada, miembro del CIREI); Ferrero, Hilario (médico, miembro del CIREI); Flores, Marcos (médico, miembro del CHE y del CIREI); Glaser Alejandra (licenciada en psicología, rotante del CHE); Gómez, Cecilia (licenciada en enfermería, miembro del CHE); Gonorazky, Sergio (médico, jefe del dpto. de Investigación, coordinador del CIREI, miembro del CHE); González, María E.(médica, miembro del CIREI); Ioli, Pablo (médico, coordinador adjunto del CIREI); Iriart, Marianela (licenciada en enfermería, rotante del CHE); Kitlain, Ana (licenciada en enfermería, miembro del CHE); Lanari, María E. (dra. en ciencias sociales, miembro por la comunidad, miembro del CHE) -en uso de licencia-; La Rocca, Susana (magister en epistemología de la ciencia, profesora en filosofía, miembro del CHE y del CIREI -en uso de licencia-); López, Cecilia (licenciada en enfermería, coordinadora adjunta del CHE); Mainetti, María M. (licenciada en antropología, miembro del CHE); Manzini, Jorge L. (médico, coordinador del CHE); Marré, Graciela (licenciada en servicio social, miembro por la comunidad, miembro del CHE y del CIREI); Orellana, Fernanda (profesora en filosofía, miembro del CHE y del CIREI); Pereyra, Josefina (licenciada en servicio social, coordinadora adjunta del CHE, miembro del CIREI); Rodríguez, Silvia (enfermera, coordinadora adjunta del CHE -en uso de licencia-); Rodríguez Fanelli, Lucía (abogada, miembro del CHE); Romano, Lucas (médico, miembro del CIREI -en uso de licencia-); Roubicek, Martin (médico, miembro del CHE y del CIREI); Salvador, Horacio (abogado, miembro del CHE y del CIREI, en uso de licencia); Santini, Fernando (médico, miembro del CIREI); Scarillo, Yanina (licenciada en servicio social, miembro del CHE -en uso de licencia-); Speroni, Gerardo (médico, miembro del CHE).

Secretarías: Laura Chueca, Laura Cuervo

El CIREI fue también comunicándose con otros comités de ética de la investigación -entre ellos, algunos pertenecientes a centros que figuraban como participantes en la Argentina-, preguntando su opinión acerca de las falencias detectadas. De la misma manera, el 21 de junio de 2011 se envió una nota a la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), agencia reguladora de la Argentina, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, comunicando el proceso efectuado y solicitando información acerca de si el protocolo seguía en curso en otros centros en el país, si se había modificado en línea con las objeciones expresadas, etc.

Se trata del protocolo versión 1.0 en español Bay 12-8039/11643, de fecha 23/9/2009. El mismo se acompaña de los siguientes documentos: 1) “Formulario de consentimiento informado e información para pacientes pediátricos para padres o representantes legales de niños de 12 a 17 años de edad”, versión específica para la Argentina 1.0, de fecha 04/12/2009, basada en la versión maestra final 2.0, de fecha 19/11/2009; 2) “Formulario de aceptación del paciente del estudio pediátrico en niños de 12 a 17 años de edad”, versión específica para la Argentina 1.0, de fecha 4/12/2009 basada en la versión maestra final 1.0, de fecha 30/10/2009, y 3) “Apéndice de información de seguridad para el formulario de consentimiento informado e información para sujetos pediátricos para padres o representantes legales de niños de 12 a 17 años de edad”, versión específica para la Argentina 1.0, de fecha 14 de diciembre 2009, basada en la versión maestra final 2.0, de fecha 19/11/2009.

Debe entenderse que toda referencia al protocolo hecha en este documento se refiere específicamente a las versiones antedichas.

El elemento central de las observaciones realizadas consistía en que el diseño metodológico no preveía la realización de pruebas estadísticas formales para confrontar los resultados del grupo bajo tratamiento con la droga experimental, con los resultados del grupo control, lo que impediría conocer la seguridad y eficacia (de superioridad, equivalencia o no inferioridad) comparadas, objetivos ambos, primario y secundario respectivamente, del estudio.

Una nueva revisión del protocolo nos condujo a concluir que no sólo carecía en su diseño de solvencia metodológica, sino que además, los fundamentos del mismo adolecían de las condiciones éticas esenciales para su ejecución, argumentos que se expondrán más adelante.

A pesar del rechazo del protocolo para su realización en nuestra institución [última nota, como se dijo más arriba, con fecha 21/06/2011, a la ANMAT], con fecha 4 de octubre de 2011, el estudio figuraba como “terminado” (*terminated*) en www.clinicaltrials.gov (página de registro de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos –NIH-). Según el glosario de la misma, la calificación de “terminated” se aplica a un estudio en el cual el reclutamiento o

enrolamiento de participantes se suspendió prematuramente y no será reiniciado, cuando la realidad en nuestra institución, como ya se mencionó, fue que el estudio nunca fue iniciado porque se rechazó. En la misma situación podrían encontrarse otros centros en los que nunca se inició el estudio en cuestión.

Cabe aclarar aquí que la categoría “rechazado” (*rejected*), que sería la que correspondería para nuestro caso, no figura en tal glosario (NIH, citado enero de 2012 en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary#Recruitment>). Entendemos que es necesario que figure, y que se puedan expresar allí las razones para tal rechazo, lo cual transparentaría los procedimientos y limitaría malentendidos.

La falta de respuesta operativa a todo nivel ante nuestras preocupaciones y objeciones, y la información inexacta publicada en la página de los NIH acerca de lo ocurrido con el estudio en el HPC, son las razones que nos han llevado a hacer público este documento

ANTECEDENTES

En el año 2003 se afirmaba que: “Las fluoroquinolonas son un importante grupo de antibióticos que se usan ampliamente en adultos por su excelente penetración tisular y actividad bactericida. No están autorizados para el uso pediátrico (excepto en infecciones por *Pseudomonas* en niños con fibrosis quística) debido a la potencial toxicidad en las articulaciones derivada de experimentos en animales jóvenes. A pesar de la ausencia de aprobación oficial, las fluoroquinolonas se usan ampliamente en la población pediátrica como antibiótico de segunda línea cuando otros antibióticos han fracasado. La mayor parte de la información a la que se puede acceder respecto a la utilización en población pediátrica concierne a la ciprofloxacina, la cual se usa en niños con mucha mayor frecuencia que otras de su clase. Las series pediátricas publicadas han mostrado que la frecuencia de compromiso articular varía con la edad: todos los estudios han informado frecuencias que oscilan del 0-1% en adultos y 2-3% en niños. Fuera de la fibrosis quística e infecciones severas en las que ningún otro tratamiento es posible, las únicas situaciones en las cuales las fluoroquinolonas son superiores al tratamiento estándar en niños, en relación a la velocidad de recuperación y el confort tanto como en la eficacia, son la fiebre tifoidea, la disentería severa por *Shigella* y la meningitis por *Enterobacteria*”¹.

En el año 2006 el comité de enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recordó que las fluoroquinolonas están autorizadas por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en menores de 18 años solamente en infecciones complicadas del tracto urinario, pielonefritis y como tratamiento luego de la exposición por inhalación de ántrax, dada la posibilidad de causar artrotoxicidad, de acuerdo a los mencionados experimentos en animales jóvenes, y a que han sido asociadas con alteraciones musculoesqueléticas reversibles en seres humanos

adultos y en niños. Al mismo tiempo recomendó que el uso de fluoroquinolonas se restringiera a situaciones en las cuales no hubiera una alternativa segura y efectiva para tratar una infección causada por bacterias multirresistentes o para proveer terapia oral cuando la terapia parenteral no es accesible y no se dispone de otro agente oral efectivo alternativo².

La incertidumbre sobre su seguridad proviene de los hallazgos observados en estudios de artrotoxicidad efectuados en animales jóvenes, que mostraron que las fluoroquinolonas producen lesión irreversible de cartílagos que soportan peso^{3,4,5,6}.

En un estudio de cohorte controlado (contra otros antibióticos) pero no aleatorizado, en niños y jóvenes menores de 18 años, se informó un riesgo incrementado 9.3 veces (Intervalo de Confianza 95%:1,20-195; P .02) de efectos adversos musculoesqueléticos con este grupo de drogas (en este caso se estudió la ciprofloxacina, la ofloxacina y la pefloxacina), con reversión completa del cuadro una vez suspendida la medicación, si bien el estudio no evaluó los riesgos a largo plazo de estas complicaciones⁷.

Un estudio metaanalítico enfocado en las fluoroquinolonas en menores de 18 años no pudo demostrar mayores efectos adversos musculoesqueléticos agudos con datos a largo plazo insuficientes. Los estudios más importantes incluidos en este metaanálisis fueron los realizados sobre ciprofloxacina, oxafloxacina, levofloxacina y pefloxacina. Los autores de esta revisión concluyeron que la mayoría de los estudios conducen a afirmar que no existe una clara asociación entre alteraciones musculoesqueléticas y la administración de fluoroquinolonas. No hallar la referida asociación, expresaron, no significa que la indicación pueda ser indiscriminada, pero, cuando están indicadas, sus beneficios terapéuticos deben ser considerados por sobre esos posibles efectos adversos que la evidencia no avala⁸.

Otro efecto adverso bajo investigación es la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. La prolongación de este intervalo puede conducir a la aparición de taquiarritmias tales como *torsades de pointes*, que pueden amenazar la vida. Todas las quinolonas tienen potencialmente la posibilidad de prolongar el intervalo QT, y están por tanto entre las drogas que deben evitarse en los pacientes que tienen un síndrome de QT prolongado ("LQTS"). La que mayor riesgo tiene en ese sentido, la sparfloxacina, fue retirada del mercado norteamericano. La moxifloxacina se asoció a este problema ocasionalmente⁹.

Las recomendaciones de la AAP enfatizan el problema de la resistencia creciente a las fluoroquinolonas recordando que, a pesar del hecho de que antes de 2004 la única indicación para el tratamiento con estas drogas era la inhalación de *Bacillus anthracis*, en EE.UU en el año 2002 se hicieron 520.000 prescripciones con este tipo de fármacos en pacientes menores de 18 años con diagnósticos diversos. Comenta la AAP que el uso de fluoroquinolonas en todos los grupos de edad está resultando en

un incremento en la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas. “Un estudio en pacientes adultos con fibrosis quística demostró que la proporción de *P aeruginosa* susceptible aislada disminuyó de un 100% a un 45% luego de 14 días de tratamiento”. También sostiene que “estudios de muchos países han informado resistencia a fluoroquinolonas en *C jejuni*, especies de *Shigella* y *Escherichia coli* productora de toxina shiga”. También hay un aumento de resistencia a fluoroquinolonas en *S pneumoniae*, por lo cual se puede anticipar que el uso inapropiado de este grupo de fármacos va a resultar en un aumento de las cepas de *S pneumoniae* resistentes. El uso inapropiado de fluoroquinolonas en niños y adultos, continúa la recomendación, probablemente esté asociado con un incremento de la resistencia a estos agentes.

“El uso de una fluoroquinolona en un menor o un adolescente puede justificarse en circunstancias especiales luego de una correcta evaluación de riesgos y beneficios para el paciente individual. Aunque no hay fuertes evidencias que confirmen la presencia de lesiones crónicas por las fluoroquinolonas en las articulaciones en desarrollo de niños y jóvenes, la posibilidad de tal ocurrencia de una manera infrecuente no puede ser excluida” expresa la AAP.

Las circunstancias en las cuales las fluoroquinolonas pueden ser útiles, enfatiza el comité de la AAP, incluyen aquellas en las cuales las infecciones están causadas por patógenos multirresistentes para los cuales no hay alternativas seguras y efectivas y/o no es posible la terapia parenteral y no hay otro agente oral efectivo disponible.

El uso apropiado debe ser limitado, según la AAP, a las siguientes circunstancias:

- “Exposición a la forma aerosolizada del *Bacillus anthracis* para disminuir la incidencia o progresión de la enfermedad -indicación aprobada por la FDA- (evidencia Grado III);
- Infecciones del tracto urinario causada por *P aeruginosa* u otra bacteria Gram-negativa multirresistente -la FDA aprobó para infecciones complicadas del tracto urinario por *E coli* y pielonefritis atribuibles a *E coli* en pacientes menores de 17 años de edad- (evidencia grado II-2);
- Otitis medias crónicas supurativas u otitis malignas externas causadas por *P aeruginosa* (evidencia grado II-3);
- Osteomielitis u osteocondritis agudas o crónicas causadas por *P aeruginosa* -no para profilaxis de heridas punzantes por clavos en los pies- (evidencia grado III);
- Exacerbación de enfermedad pulmonar en pacientes con fibrosis quística colonizados con *P aeruginosa* y que puedan ser tratados en forma ambulatoria (evidencia grado II-2);
- Infecciones por micobacterias causadas por gérmenes susceptibles a las fluoroquinolonas (evidencia grado III);

- Infecciones por bacterias Gram-negativas en huéspedes inmunocomprometidos en los cuales la terapia oral es deseable o existe resistencia a agentes alternativos (evidencia grado II-1);
- Infecciones del tracto gastrointestinal causadas por especies multirresistentes de *Shigella* o *Salmonella*, *Vibrio cholerae* o *C jejuni* (evidencia grado II-2);
- Septicemia bacteriana o meningitis documentadas, atribuibles a organismos que in vitro son resistentes a agentes aprobados, o en niños inmunocomprometidos y niños en los cuales la terapia parenteral con otros agentes antimicrobianos aprobados ha fallado (evidencia grado III); e
- Infecciones serias atribuibles a patógenos susceptibles a las fluoroquinolonas en niños en los que existe alergia mayor (que puede amenazar la vida) a los agentes alternativos (evidencia grado III)”

En concreto, el Comité de Enfermedades Infecciosas de la AAP no recomienda, sino que desaconseja, por razones de seguridad, pero fundamentalmente por la generación de resistencia, la indicación de fluoroquinolonas cuando otros tratamientos están disponibles².

El área de evaluación de tecnologías en salud de la Comisión Nacional Salud Investiga (República Argentina), realizó una revisión sistemática, algunas de cuyas conclusiones ya hemos comentado, sobre “Efectos adversos musculoesqueléticos por el uso de quinolonas en pediatría”¹⁰, que de una manera resumida fue publicado posteriormente⁸. Allí se afirma: “Esta evaluación concluye que la incidencia de DTA (efectos adversos artrotendinosos) secundarios al uso de fluoroquinolonas es inconsistente y baja, por lo que no debería evitarse su uso cuando constituyen la única opción terapéutica. Sin embargo, dado el amplio espectro de acción de las mismas, su uso podría obviarse cuando existan otras alternativas, en aras de no incrementar la probabilidad de generar resistencia a las mismas, en particular, de gérmenes respiratorios, tales como *S pneumoniae*. Las fluoroquinolonas son antibióticos seguros y efectivos para el tratamiento de las afecciones para las cuales están indicados con precisión. El presunto riesgo de artropatía no debería constituirse en una limitante para una indicación adecuada”. Uno podría preguntarse si la conclusión es extensiva a todos los miembros de la clase o solamente a los incluidos en esta revisión (ciprofloxacina –la más estudiada-, oxofloxacina, levofloxacina, pefloxacina y ácido nalidíxico).

FALENCIAS METODOLÓGICAS

En primer lugar nos llama la atención que se realice un estudio de eficacia y seguridad (Bay 11.643) sin que se hayan completado estudios que describan la farmacokinética de la moxifloxacina en niños. De hecho, el mismo patrocinador viene realizando contemporáneamente un estudio de este tipo “*para conocer cuál debería ser la mejor dosis a emplear en niños en el futuro*” y estudiar, además, la seguridad

de la moxifloxacin en niños con infecciones. Se afirma también en el mismo que “*los resultados de este estudio serán usados para guiar la estrategia de dosificación en los ensayos clínicos que se planifiquen en niños*”¹¹.

Además, el estudio Bay 11.643 se presenta como uno “[...]aleatorio, doble ciego, multicéntrico, para evaluar la seguridad y eficacia de la moxifloxacin secuencial (administración intravenosa, oral), contra el medicamento de comparación[...]”. El carácter comparativo del estudio se reitera en la información de los padres. Sin embargo, se afirma a la vez que “*los análisis de seguridad y de eficacia serán meramente descriptivos*” y que no se llevarán a cabo pruebas estadísticas formales para comparar ambas ramas. Por tanto, este ensayo clínico tiene la particularidad de proclamar en su título oficial su carácter comparativo pero, contradictoriamente, renuncia a comparar estadísticamente las dos ramas de tratamiento.

¿EXISTEN FUNDAMENTOS ÉTICOS PARA UNA INVESTIGACIÓN DE SEGURIDAD DE LA MOXIFLOXACINA HECHA CON UN DISEÑO COMO EL DEL ESTUDIO BAY 11643?

El estudio que se presentó al comité tiene como objetivo primario determinar la seguridad y la eficacia de la moxifloxacin secuencial (intravenosa -> oral) en niños y adolescentes menores de 18 años, comparada con el ertapenem (intravenoso) seguido de amoxicilina/clavulanato (vía oral).

La moxifloxacin en animales tendría el mismo espectro de seguridad que las otras fluoroquinolonas¹².

No hay estudios en niños que permitan afirmar que la droga es segura y los limitados datos de efectos adversos de los estudios en las restantes fluoroquinolonas no son extrapolables a la moxifloxacin, por lo que es incierta su seguridad en relación a artrotoxicidad. Por ejemplo, los informes sugieren una mayor frecuencia de artrotoxicidad en niños medicados con pefloxacin en relación a otras fluoroquinolonas⁶, con un caso descrito de lesiones secuelas por una poliartropatía destructiva luego del uso prolongado de ésta (tres meses)¹³. Justamente, la incertidumbre de la artrotoxicidad eventual de la moxifloxacin (así como la prolongación del intervalo QT) es lo que ha motivado el estudio Bay 11.643

Por otra parte, como acabamos de señalar, existe otro estudio en curso del mismo patrocinador, cuyo propósito es describir la farmacocinesia de la moxifloxacin, con la intención de disponer de esta información para la utilización de la droga en futuros ensayos clínicos¹¹. Ante lo relatado, no se entiende que se esté realizando simultáneamente el estudio que nos preocupa (BAY 11643), proceder éste que implica superponer injustificadamente fases en el proceso de investigación.

Si seguimos las recomendaciones de la AAP, sólo puede justificarse bioéticamente este tipo de estudio frente a la inexistencia de tratamientos de primera línea en este tipo de patología, o en el caso de existir una situación de ineficacia relativa, efectos adversos importantes o imposibilidad de administrar drogas por vía parenteral. En una situación de este tipo, el estudio a efectuarse sería uno de superior eficacia relevante (como objetivo primario) y de seguridad, o bien uno de eficacia no inferior pero con una mayor seguridad relevante.

Por otro lado, extender el uso de un antibiótico nuevo como la moxifloxacina en una población que no lo requiere puede traer como consecuencia un aumento de la resistencia a este fármaco, como de hecho se ha venido señalando para las fluoroquinolonas en general, limitando la posibilidad de su indicación en poblaciones que padecen patologías que hoy encuentran en él un tratamiento disponible.

Si lo que se desea observar es solamente seguridad (artrotoxicidad a corto y largo plazo y consecuencias del aumento del intervalo Q-T), estudios de cohortes en todos los casos en que la indicación de una fluoroquinolona es de primera línea (en el caso que nos ocupa, la moxifloxacina), serían más que suficientes y éticamente justificados.

En definitiva, no encontramos un justificativo ético para realizar este estudio sometiendo a los niños y jóvenes a un riesgo incierto (más allá de que posiblemente sea bajo), sin que se observe un beneficio previsible, y vislumbrándose más bien un perjuicio social, si se extiende la indicación de fluoroquinolonas a patologías que tienen otras alternativas, ya que podría generarse resistencia a este grupo de medicamentos.

FALENCIAS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el formulario de consentimiento informado, a los padres se les dice que la moxifloxacina por vía intravenosa y oral es segura y bien tolerada en las indicaciones aprobadas para pacientes adultos y que además se espera una buena tolerancia en niños que padecen la patología del estudio. Esto “se espera”, pero no hay certeza y por eso se realiza este estudio.

A los padres no se les informan tampoco los conocidos y mencionados antecedentes de artrotoxicidad demostrada en los estudios en animales jóvenes, ni las recomendaciones de la AAP. En cambio se les informa que, a su pedido, se les entregará un documento separado llamado “Apéndice de información de seguridad para formulario de Consentimiento Informado para pacientes pediátricos, para padres o representantes legales de niños de 12 a 17 años de edad”, cuya lectura no se considera imprescindible, y en el que tampoco se brinda la información mencionada en el párrafo anterior.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES BIOÉTICAS

De los diferentes sistemas de fundamentación de decisiones en bioética, consideramos apropiados para el análisis bioético de este caso la llamada “Teoría de los Principios” de Beauchamp y Childress¹⁴, y el principio de precaución.

La teoría de Beauchamp y Childress describe cuatro principios bioéticos “prima facie”, es decir, que deben respetarse siempre que no entren en colisión con una obligación moral superior.

Se trata de los principios de no-maleficencia (no hacer daño), beneficencia (hacer el bien), autonomía (respetar la capacidad de las personas de decidir por sí mismas) y justicia (justicia distributiva, entendida como el reparto equitativo de las cargas y de los beneficios entre los integrantes del colectivo implicado).

Los autores no fijan ninguna jerarquía entre los principios. En lo posible deben respetarse los cuatro, y cuando el examen del caso en cuestión muestra que hay colisión entre los principios, el conflicto debe zanjarse atendiendo a las consecuencias de priorizar uno u otro.

El bioeticista español Diego Gracia Guillén, en cambio, plantea niveles de jerarquía entre los cuatro principios, a los que categoriza en dos niveles de dos principios cada uno. En el nivel 1, superior, se ubican los de no-maleficencia y justicia, representando al bien común. En el nivel 2, inferior, los de beneficencia y autonomía, representando al bien individual.¹⁵

El primer par (no-maleficencia y justicia) no se separa. Estos deberes, de beneficiar al colectivo, dice Diego Gracia, surgen por consenso público y general; por este motivo, su fundamentación y alcance están contenidos en las leyes vigentes, y su cumplimiento está asegurado por la obligatoriedad que establece la ley. Obligan aún contra la voluntad de las personas.

Por su parte, los principios de beneficencia y autonomía están juntos porque de acuerdo a la evolución del derecho internacional, de los derechos humanos y de la bioética, no existe beneficencia si no se respeta la autonomía del sujeto. Lo que se quiere remarcar es que es el propio sujeto el que determina lo que es bueno para él, desde el principio de autonomía.

En el nivel 1 se trata de la exigencia de respetar unas reglas mínimas de convivencia social, y en el nivel 2, del respeto por la diversidad de los proyectos de vida.

Para este caso, lo que queremos enfatizar es que el estudio expone a un riesgo incierto a personas vulnerables (niños) sin que, dado su diseño, pueda esperarse que les aporte algún beneficio.

Desarrollar un estudio sobre población vulnerable, con riesgos inciertos, que no signifique ningún beneficio previsible para la misma, y que además pueda facilitar el aumento de la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas, va también contra el principio de justicia.

Por tratarse de menores, el consentimiento de los participantes debe ser subrogado, y ya hemos expuesto las falencias de ese aspecto del estudio, provocando de ese modo, además, una vulneración al principio de autonomía.

Por otro lado, y más allá de la teoría de Beauchamp y Childress, la realización de un estudio como éste implica por añadidura no respetar el principio de precaución, que exige la abstinencia ante acciones que se sospeche puedan resultar perjudiciales¹⁶.

Todo lo expuesto en el análisis precedente hace que, a nuestro juicio, el estudio en cuestión sea bioéticamente inaceptable.

REFERENCIAS:

¹ Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis* 2003; 3(9):537-46

² American Academy of Pediatrics. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006; 3:1287-92

³ Burkhardt JE, Hill MA, Turek JJ, Carlton WW. Ultrastructural changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet Pathol* 1992; 29(3):230-8

⁴ Burkhardt JE, Hill MA, Carlton WW. Morphologic and biochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin. *Toxicol Pathol* 1992; 20(2):246-52

⁵ Burkhardt JE, Hill MA, Carlton WW, Kesterson JW. Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet Pathol* 1990; 27(3):162-70

⁶ Burkhard JE, Walterspiel JN, Shaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1196-1204

⁷ Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Tréluyer JM, Gendrel D et al. [Pediatric Fluoroquinolone Safety Study Investigators]. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 2003 ;111(6 Pt 1):e714-9

-
- ⁸ Rosanova MT, Lede R, Capurro H, Petrungaro V, Copertari P. Assessing fluoroquinolones as risk factor for musculoskeletal disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(6):524-31
- ⁹ Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; (41 Suppl 2):S144-57
- ¹⁰ Área Evaluación de Tecnologías, Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación. Efectos adversos músculo-esqueléticos por el uso de las quinolonas en pediatría. Documento N° 0025, 2009. Disponible en http://www.saludinvestiga.org.ar/pdf/documentos-ets/Quinolonas_y_artropatia_en_Pediatria.pdf
- ¹¹ Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Dose Intravenous Moxifloxacin in Pediatric Patients. [Citada enero 2012]. Disponible en <http://www.clinicaltrial.gov/ct2show/NCT01049022>
- ¹² Von Keutz E, Schlüter G. Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. *J. Antimicrob. Chemoth* 1999; 43 (suppl 2): 91-100
- ¹³ Chevalier X, Albengres E, Voisin MC, Tillement JP, Larget-Piet B. A case of destructive polyarthropathy in a 17-year-old youth following pefloxacin treatment. *Drug Safety* 1992; 7(4):310-4
- ¹⁴ Beauchamp TL, Childress JF. *The Principles of Biomedical Ethics*. New York: Oxford University Press; 1979, 1983, 1989, 1994, 2001, 2008
- ¹⁵ Gracia Guillén D. *Procedimientos de decisión en ética clínica*. Madrid: EUDEMA;1991, espec. p. 106-110
- ¹⁶ Andorno R. The Precautionary Principle: A New Legal Standard for a Technological Age. *Journal of International Biotechnology Law* 2004; 1: 11–19