

# **Curso Anual de Auditoría del Hospital Alemán**

## **Monografía**

### **Tema: Auditoría en Protocolos de Investigación**

**Integrantes:**      **Cabello, Lucio**  
                         **Cortés, Lionel**  
                         **Espada, Silvia**  
                         **Lloria, María**  
                         **Schraibman, Hernán**



## Índice

<b>Índice</b> _____	<b>2</b>
<b>Objetivos</b> _____	<b>3</b>
<b>Introducción</b> _____	<b>4</b>
<b>Auditoría de ensayos clínicos</b> _____	<b>7</b>
Bases para interpretar ensayos clínicos Randomizados (ECR) y Controlados	<b>8</b>
<b>Diseño de la Investigación</b> _____	<b>10</b>
El protocolo por capítulos: _____	<b>10</b>
Contenido mínimo de un protocolo: _____	<b>11</b>
<b>Investigación y Progreso</b> _____	<b>19</b>
<b>Las Fases Experimentales de la Investigación Clínica</b> _____	<b>21</b>
<b>Responsabilidad del Investigador</b> _____	<b>25</b>
La Legislación Argentina _____	<b>26</b>
Recuerdo Histórico _____	<b>29</b>
<b>Consentimiento informado</b> _____	<b>31</b>
Código de Nüremberg _____	<b>31</b>
<b>Comité de Ética</b> _____	<b>38</b>
Finalidad de un comité de ética de investigación _____	<b>38</b>
Utilidad de un comité de ética de la investigación _____	<b>39</b>
Requisitos a tener en cuenta en un comité de ética _____	<b>39</b>
Cómo deben reclutarse los miembros _____	<b>40</b>
Qué perfil de competencias debieran tener los miembros _____	<b>40</b>
Representantes de las Multidisciplinas _____	<b>40</b>
<b>CONCLUSION</b> _____	<b>42</b>
<b>Bibliografía</b> _____	<b>44</b>
<b>Sitios WEB de consulta</b> _____	<b>45</b>
<b>Apéndice</b> _____	<b>46</b>
<b>Guías de Práctica Clínica en Internet</b> _____	<b>46</b>
España _____	<b>46</b>
Internacionales _____	<b>49</b>

## **Objetivos**

- Brindar al auditor una herramienta práctica para el manejo de prestaciones en pacientes incluidos en protocolos de investigación.
- Resumir de manera concisa la información y los aspectos más importantes para la evaluación crítica y los puntos a tener en cuenta a la hora de auditar la asistencia a un paciente incluido en un protocolo de investigación.
- Ofrecer información acerca de sitios de consulta en temas referidos a ensayos clínicos.

## **Introducción**

Los medicamentos son investigados, desarrollados, fabricados y comercializados por la Industria Farmacéutica, que invierte en estas actividades un esfuerzo considerable en medios humanos, tecnológicos y económicos con un lícito ánimo de lucro. En la actualidad, sólo una de cada diez mil moléculas investigadas llega a comercializarse como medicamento, después de un plazo de 8 a 10 años de investigación y desarrollo con un coste económico de alrededor de 500 a 897 millones de dólares.

Como es lógico de suponer, luego de la inversión de tanto dinero, la industria farmacéutica intentará por todos los medios recuperar y lograr mayores ganancias desde la aprobación del medicamento para su comercialización.

Antes de su puesta en el mercado, todo nuevo medicamento debe probar su eficacia y su seguridad. Los estudios clínicos constituyen un aspecto esencial en el desarrollo de cualquier droga nueva, ya que son la forma más importante de evaluar su eficacia y seguridad. Sin ellos no habrían nuevas drogas disponibles para los pacientes. Los estudios clínicos se realizan bajo estrictas regulaciones internacionales y siguiendo pautas bien establecidas como los Principios Generales de la Buena Práctica Clínica auspiciados por la Conferencia Internacional de Armonización y de la Organización Mundial de la Salud que establecen que los ensayos clínicos deben ser diseñados, implementados, realizados y reportados asegurando públicamente que los datos son completos y exactos; y que los derechos, el bienestar y la confidencialidad de los pacientes están protegidos. Estos principios contemplan la participación obligatoria de un **Comité de Ética de Investigación** y la utilización del **Consentimiento Informado**, un documento sumamente importante en este proceso ya que da a conocer al participante todos los detalles del estudio. Los principios de protección de los pacientes involucrados

en los estudios de investigación clínica están incluidos en la Declaración de Helsinki que describe los alcances del Consentimiento Informado que garantizan la privacidad de los participantes en la investigación y la confidencialidad de su información médica . Las autoridades locales correspondientes, mediante una exhaustiva evaluación, son los responsables de otorgar la autorización para la realización de un estudio clínico y garantizar su evaluación periódica.

Organismos de regulación como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) en Estados Unidos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) en Argentina, se encargan de establecer los procedimientos de pruebas de medicamentos y de velar por su aplicación.

En la Argentina existe la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) que se encarga de controlar a los laboratorios y sus protocolos de investigación clínica para aprobar medicamentos nuevos o nuevos usos de medicamentos ya aprobados. Sólo aprueba, supervisa e inspecciona los protocolos sobre drogas nuevas que traen los laboratorios, que representan una de cada tres investigaciones realizadas . El problema se plantea una vez que el medicamento es aprobado por la ANMAT ya que ésta no controla qué hacen los médicos con los procedimientos y los remedios ni controla a los Comités de Ética.

Actualmente en la Argentina hay 45000 personas bajo protocolos de investigación.

El rol de la Auditoría Médica ante la solicitud de un medicamento en protocolo de investigación es una tarea que no está bien delimitada. Del mismo modo, también es una situación de manejo complejo para el auditor al encontrarse con la necesidad de auditar la actividad médica para con algún afiliado a la obra social para la que se desempeña, y en la que el paciente es internado y durante esa internación es incluido en algún protocolo de

investigación. Las primeras dificultades que se le plantearían sería la evaluación de las características del estudio en la que el paciente ha sido incluido. Se debe tener en cuenta que aunque el auditor no puede tener peso en las decisiones del paciente en lo respecto de la participación o no en el protocolo, éste pasa a ser un responsable indirecto al ser el encargado de “supervisar” en cierta forma lo que esté sucediendo, y de esta forma pasaría a estar comprometido.

Dado que no todos los médicos están familiarizados con los procedimientos, terminología e interpretación de los estudios, así como los requisitos para que sean considerados válidos, es que se planteó la realización de este trabajo.

Trataremos que esta monografía pueda servir de un pequeño manual práctico que sirva para orientar y dar algunas pautas a tener en cuenta para autorizar un tratamiento con un medicamento en protocolo de investigación, o en qué debe tener en cuenta un auditor ante un paciente incluido en un ensayo clínico.

## **Auditoría de ensayos clínicos**

Los ensayos controlados y randomizados (ECR), es decir que asignan los tratamientos en forma aleatoria, constituyen las bases más sólidas para juzgar la validez de estrategias terapéuticas.

La metodología para desarrollar e interpretar los resultados de ensayos clínicos se ha perfeccionado y constituye una especialidad en sí misma con un cierto grado de complejidad. Sin embargo, el médico práctico, no puede dejar de conocer algunos de los elementos básicos de esa metodología para poder juzgar el valor de los resultados publicados.

Se podría simplificar diciendo que el desarrollo de la investigación de un tema pasa por un período inicial de ensayos con un nº reducido de pacientes, y luego a estudios de grandes dimensiones con conclusiones definitivas y la posibilidad de combinar todos los resultados en una revisión sistemática de sus implicancias cuantitativas y cualitativas a través del meta análisis.

La evidencia basada en ensayos clínicos de pocos pacientes siempre es débil, ya que pueden no detectar diferencias importantes desde el punto de vista clínico por una falta de “poder”

Cuando se diseña un ensayo, se establece el nº de pacientes. El cálculo de la muestra depende de una serie de factores, y uno de los determinantes es la decisión del “poder” que tendrá el estudio, es decir la capacidad de detectar una “diferencia” si esta existe.

En forma muy esquemática, un poder de un 50% es sólo utilizado para ensayos piloto, y el criterio habitual es superar 80%.

Poder de 80% significa que si efectuamos 100 estudios, en 80 encontraremos la diferencia significativa que exploramos si ésta existe. En una población con un 10% de mortalidad (ej. IAM), demostrar una caída del 20%, llevándola a 8%, con un poder del 95%, requiere un n° de 10000 pacientes. Si efectuamos un estudio con 600 pacientes, el poder es menor del 10%, es decir tenemos una chance del 90% de no detectar una diferencia aún cuando no exista.

La mejora progresiva en los diseños de los estudios (asignación al azar, el empleo del doble ciego, representatividad de las muestras respecto de la población) y el desarrollo de la técnica meta analítica, entre otros han sido fundamentales en este sentido en la posibilidad de contar con invaluable información respecto del tratamiento de numerosas enfermedades y el análisis comparativo de diferentes estrategias (diagnósticas o terapéuticas)

Las conductas terapéuticas se llevan a la práctica médica en tres movimientos consecutivos. Primero se hace un análisis metodológico de su “significación estadística”, luego en el paso siguiente se reúne toda la evidencia disponible para evaluar la “significación clínica” de la medida a tomar y por último, pero no por ello menos importante, cómo se aplica esta información a la situación y preferencia de cada paciente individual, la que se podría llamar “significación personal” .

## **Bases para interpretar ensayos clínicos Randomizados (ECR) y Controlados.**

Uno de los SCORES más sencillos de calidad de un estudio es el propuesto por Jadad

Efectúa 3 preguntas y le otorga 1 punto a cada una con respuesta positiva:

¿El estudio fue randomizado?

¿El estudio fue doble ciego

¿Se describen los motivos de exclusión secundaria de pacientes y suspensión de tratamiento?

**Ensayo clínico** es toda interpretación médica en la cual se ha probado algún tipo de estrategia diagnóstica o terapéutica.

**Controlado:** el tratamiento ha sido comparado con alguna otra estrategia o placebo. Lo contrario a estudios controlados son las series de casos.

**Randomizado-aleatorizado:** implica que los tratamientos son al azar. Este sorteo (alea-dado) permite habitualmente que los grupos sean similares y comparables.

**Sesgos-(BIAS):** son todos los aspectos metodológicos que restan valor a las conclusiones del trabajo.

**Punto final:** es el evento seleccionado para establecer si existe diferencia entre los tratamientos. Puede ser único (mortalidad) o combinado (muerte, infarto, etc.)

## **Diseño de la Investigación**

Los protocolos para investigación son documentos ético-científicos que plasman la definición conceptual y operativa de la investigación por realizar. Estos deben prepararse formalmente como parte inicial de cualquier proceso de investigación y contendrán toda aquella información precisa y relevante sobre la investigación por realizar, para que al momento de la revisión por un comité evaluador, la propuesta resulte aceptable desde la perspectiva ética y científica. Por eso, la investigación científica de cualquier tipo, y sobre todo cuando involucra a los seres humanos, debe ir precedida de un buen protocolo de investigación y, en este contexto, con el fin de brindar -en forma abreviada- insumos que resulten útiles para facilitar una exposición consistente de la propuesta de investigación, se presenta una exposición sinóptica sobre el tema, misma que culmina con la referencia a diversas lecturas fundamentales sobre el tema de la investigación con seres humanos.

### **El protocolo por capítulos:**

Un protocolo para realizar una investigación clínica es una propuesta descriptiva de todo el proceso y actividades que se realizarán para contestar un problema de investigación, expuesto en forma de un objetivo o una interrogante (pregunta de investigación). Es decir, es una versión escrita y ordenada del plan propuesto para estudiar e investigar el tema de interés, cualquiera que éste sea y aplicable siempre al contexto científico.

Los protocolos son documentos científicos, legales y administrativos que formalizan la propuesta de investigación y sus condiciones. De manera convencional, la información se organiza y expone según una serie de apartados básicos:

## **Contenido mínimo de un protocolo:**

1. Índice
2. Resumen
3. Información general
4. Introducción y justificación
5. Objetivos
6. Tipo de investigación: diseño, muestra y lugar
7. Selección de pacientes – sujetos
8. Intervención (tratamientos)\*
9. Variables de evaluación
10. Plan operativo-cronograma
11. Procesamiento y análisis de datos
12. Aspectos éticos
13. Referencias bibliográficas
14. Anexos y apéndices

\*Para ensayos clínicos con medicamentos, se requiere de un apartado adicional: Eventos adversos.

Lo primero que todo protocolo debe mostrar es una portada con los datos que permiten una rápida identificación: título del estudio, nombre del investigador responsable, institución, año, etc.

Luego, en hoja aparte, se espera que aparezca el índice, mismo que es de utilidad para localizar la información y los apartados específicos dentro del protocolo, sobre todo cuando se trata de documentos voluminosos.

A continuación, se ofrece un resumen, cuyo contenido incluye una versión abreviada de todos los capítulos por desarrollar. Entre otros aspectos, aquí se cita la identificación de los investigadores (si es el caso, también de los promotores o de las instituciones que amparan al investigador), así como aspectos fundamentales del proceso de investigación, como son la ubicación

temporal y espacial del estudio, el objetivo principal, la metodología, la muestra, las intervenciones y los posibles análisis.

La información general documenta un apartado donde se incluye información que identifica al proyecto en términos más bien administrativos, hace referencia a las instancias privadas o públicas participantes, así como las referencias donde haya sido presentado para su análisis o pronunciamientos previos de índole ético-científica. Aquí se presentan los detalles de los investigadores responsables y sus calidades científicas y profesionales, así como información relativa a los coinvestigadores, tanto personas como entes involucrados directamente con el desarrollo de la investigación; se especifica el lugar donde se implementará la investigación (si procede, se hace referencia a los permisos para uso de instalaciones servicios o laboratorios, entre otros), así como el posible inicio y la duración prevista de la fase de campo o experimental, así como de todo el proyecto de investigación. También, cuando procede, se ofrece información detallada sobre los promotores o patrocinadores del proyecto.

Ya en un contexto de referencia científica, se presenta la introducción y justificación, donde se expone el problema de interés y se suministra información científica con los pertinentes razonamientos sobre la propuesta de investigación. En este apartado cabe esperar un texto con una exposición sintética, crítica, coherente y científicamente documentada (con sus referencias bibliográficas); la cual se complementa con una indispensable justificación expresa del proyecto: el “porqué” y el “para qué”. Además, el autor debe hacer referencia a la conveniencia y relevancia de realizar la investigación propuesta, así como las implicaciones prácticas y consecuencias, la aplicabilidad real, la aportación novedosa y la contribución al conocimiento existente.

Seguidamente, se clarifican y plantean explícitamente los objetivos. Estos describen “qué” se pretende hacer con esta investigación. Los objetivos son los planteamientos a los que se pretende dar respuesta, con la implementación de esa investigación en particular, conforman los puntos de referencia que guían la investigación. Un objetivo es la expresión de una meta exacta que el investigador desea alcanzar y por lo que se ha propuesto realizar

la investigación. En general, cabe formular uno o dos objetivos generales que especifican el fenómeno, suceso o intervención que se quiere estudiar y que representarían la resolución concreta que nos aportará finalmente la investigación. Estos deben ser precisos, siempre deben ser susceptibles de lograrse –con los medios disponibles- y se expresan en infinitivo verbal (por ejemplo: determinar, evaluar, comparar, analizar, investigar, etc.).

Asimismo, se exponen varios objetivos específicos o secundarios; éstos son las metas con alcance menor, abarcan subproblemas o partes del objetivo general y por ello, son más concretos y hacen referencia a las variables del estudio; también se expresan en infinitivo verbal (por ejemplo: identificar, cuantificar, definir, describir, determinar, relacionar, etc.). La unión de los específicos permite alcanzar el objetivo general, por eso suelen ser de naturaleza más operativa y tienden a señalar la selección de mediciones, variables u otros fines específicos.

Al referir el tipo de investigación, se hace referencia a “cómo, a quién y dónde”. Se procede a caracterizar el tipo de estudio: experimental u observacional; según el tiempo: transversal o longitudinal, en este segundo caso se aclara el seguimiento: retrospectivo o prospectivo; si hay intervención debe aclararse el diseño en paralelo, cruzado u otras variantes, así como definir la intervención como abierta o en ciego simple, doble o hasta triple ciego; la definición de la población objeto de estudio, definición del tamaño de la muestra (con definición de criterios para calcular el número de participantes) y el procedimiento aplicable a la extracción poblacional de la muestra (muestreo) para el estudio y la técnica –por aleatorización o no- para asignación a los grupos (debe describir el proceso que aplicará para asignar participantes para conformar los grupos); así como la localización, tanto del proyecto en sí como del lugar donde se recogerán los datos y donde se harán los análisis (los de laboratorio y los estadísticos), etc.

En cuanto a la selección de pacientes/sujetos, en este apartado se describe “con quién” y se presentan las características fundamentales de la población elegible por medio de los criterios de inclusión y exclusión. Los

criterios de inclusión enmarcan la población objeto de estudio y singularizan a los sujetos que podrán entrar al estudio; por lo general, estos criterios son globales (o generales) y todos deben de cumplirse para ser incorporado como participante del estudio. Por su parte, los criterios de exclusión delimitan un subconjunto de la población ya definida con los criterios anteriores, pues excluyen a los sujetos cuyas características particulares podrían alterar los resultados de la investigación. Los criterios de exclusión contribuyen a forzar cierta homogeneidad pero, cuanto más se restringe la selección, más se limita la extrapolación ulterior de los resultados obtenidos.

Para ensayos clínicos con medicamentos u otros estudios de naturaleza intervencionista de cualquier clase, el tratamiento o la intervención constituye la variable independiente y, por tanto, la investigación pretende medir sus efectos. La intervención se propone en forma cuidadosa y detallada pues los pacientes serán expuestos a ésta debido precisamente a la investigación que propone el investigador. Si se trata de un fármaco, se señala la dosis, forma de administración, presentación del producto, el tratamiento de control o referencia (o placebo, si fuera el caso), las técnicas de enmascaramiento, las formas de controlar el cumplimiento, etc. Cuando se trata de una intervención quirúrgica, psicológica, social, etc., se describe el procedimiento, la información de referencia para la técnica particular y, si procede, la validación previa de la intervención seleccionada.

El apartado de eventos adversos es requerido en estudios experimentales y se contextualiza como riesgos por el estudio. Aplica a cualquier experiencia no deseable o involuntaria que ocurre al sujeto en el curso del estudio (incluye hallazgos de laboratorio anormales), sobretodo cuando se trata de experimentar un medicamento o un procedimiento. Además del registro de las variables, es necesario anticipar el tiempo y espacio para describir detalladamente sus características, la duración, intensidad, frecuencia y la gravedad, junto con los parámetros para analizar la relación de causalidad, pues todos estos datos deberán consignarse de forma individualizada; y además, notificarse a la Autoridad Sanitaria cuando son eventos graves e inesperados.

Cabe aclarar que el apartado que describe los tratamientos y, por tanto el registro sistemático de eventos adversos, no aplica a los estudios observacionales; es decir, cuando en el marco de una investigación observacional se recoge información sobre el curso de la evolución o los medicamentos que el paciente ya está recibiendo por su condición clínica, los cuales han sido prescritos en el contexto de la práctica médica habitual y acogiendo su seguridad y eficacia ya probadas, sino que se refiere a todo aquello a lo que será expuesto en razón de la investigación propuesta.

En el apartado sobre las variables de evaluación se describe qué se va a registrar, cómo, cuándo, con qué y por qué; así como detalles y especificaciones de la instrumentalización y equipo necesario.

Esto aplica tanto en el contexto de los estudios observacionales, como de las variables en respuesta a una intervención; y se refiere al surgimiento de los efectos y acontecimientos observables y medibles, los cuales representan las variables dependientes de la investigación. Lo recomendable es identificar una o dos primarias y unas pocas secundarias, tantas como objetivos fueron propuestos.

Es pertinente escoger las más sensibles y estandarizadas en cuanto a los métodos de medición, y proceder en la forma más estricta y rigurosa para su evaluación objetiva cuando llegue el momento de recoger datos.

Las variables susceptibles de registro son de varios tipos, las cualitativas: dicotómicas (binarias), categóricas u ordenadas por rango; o las cuantitativas (métrica): continuas o discretas; y por su aplicación se pueden clasificar en tres tipos: universales, referidas a características propias de los sujetos y tienen un valor adicional como control (número de expediente, hospital, edad, sexo, estado civil, condición social y otras); y dependientes, mismas que traducen los efectos esperados de la intervención (presión arterial, frecuencia cardiaca, aclaramiento de creatinina, intensidad de dolor, etc.), junto con los criterios de evaluación clínica e interpretación.

El plan operativo presenta y abarca todo aquello que va a suceder en razón de la investigación, desde la fase de planeación hasta la presentación del informe y su publicación eventual. Los esquemas con las secuencias y los

cronogramas (en días, semanas o meses, pero sin especificar fechas precisas) son de gran utilidad para organizar la información; con énfasis en las actividades y tareas a desarrollar durante la fase experimental o de campo.

Los datos generados durante la fase experimental o de campo requieren de un procesamiento y análisis, por lo que deberá especificarse dónde y cómo se procesarán esos datos para así obtener los resultados. Asimismo, en concordancia con el tipo de variable aplicada y al amparo de los objetivos del estudio, se propone a priori una breve exposición del análisis estadístico por aplicar. En general, se aplicaría la estadística descriptiva como una primera aproximación para valorar el comportamiento general y los resultados obtenidos con cada variable; luego se procedería con la estadística inferencial, a partir de la aplicación de pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas, según el tipo de dato disponible y las características de cada variable por analizar. También, en este momento deben aparecer definidos los criterios para la toma de decisión estadística (nivel de significación o valor alfa). Cabe señalar que, alternativamente, en la investigación bajo un enfoque CUALITATIVO se hace referencia a los ejes de investigación -en vez de describir variables- dado que se lleva una orientación prioritaria hacia los procesos; por ello, cuando se llega a la fase analítica de la investigación, es habitual que se proceda con categorías de análisis tras agrupar la información, siendo permisible la utilización de estadística descriptiva para mostrar algunos resultados.

Los aspectos éticos son inherentes a toda investigación y la acogida de normativa local e internacional debe declararse explícitamente en todo protocolo. Todo investigador clínico debe conocer, acoger y respetar las regulaciones y consideraciones éticas emitidas con relación a la investigación donde participen seres humanos, indistintamente de que sea experimental u observacional. A la vez, existe un consenso mundial en relación a que todo protocolo de investigación clínica deberá ser sometido a valoración por un Comité que deberá pronunciarse -con conocimiento de causa- sobre la investigación propuesta respecto a 2 tópicos: la evaluación ética y la evaluación de la validez y significación científicas. Claro está, un comité capacitado para

las dos evaluaciones o por separado: un subcomité de evaluación ética y otro que evalúe la parte estrictamente científica. **Vale la pena tener en cuenta que una propuesta de investigación en seres humanos que no sea válida científicamente no puede ser ética.**

Uno de los principios éticos fundamentales aplicados a la investigación con humanos se refiere al proceso de consentimiento informado, cuya descripción y documento específico debe aparecer anexado a todo protocolo; cuando la investigación es aprobada para su desarrollo y se acoge la versión del consentimiento por el respectivo Comité, se espera que una copia será entregada a cada participante de previo al inicio del estudio.

Un apartado que contribuye a elevar la calidad técnica del protocolo lo constituye el conformado por las referencias bibliográficas; en todos los casos, dado que se trata de un documento científico, es fundamental uniformar las citas de acuerdo con los sistemas que gozan de aceptación internacional, tal como se aplica para las publicaciones biomédicas.

Finalmente, los anexos y apéndices, conforman un espacio donde se adjuntan documentos que complementan directamente la información expuesta en el protocolo, a saber: Formulario para recoger datos, Formulario de Consentimiento Informado, Tabla con la distribución de grupos de pacientes (si procede), Descripción de técnicas o metodología operativa o analítica relacionada con las variables objeto de estudio, Autorización para realizar el proyecto emitida por las distintas autoridades locales (jefe de servicio, director médico, etc.), Aval emitido por la instancia académica, Aprobación de un comité científico o de investigación local, Declaración firmada del investigador responsable (realizar el proyecto, adherirse al protocolo, conflicto de intereses, etc.); Declaración firmada del compromiso de los investigadores colaboradores, Presupuesto, etc.

En conclusión, los protocolos son documentos científicos, administrativos y legales que deben acoger formalidades ya consensuadas, esos requerimientos son ineludibles y se debe brindar la información precisa y pertinente. Un buen protocolo traduce la claridad y sistematización de ideas y

procedimientos de un buen investigador, de modo que una vez aprobado, se continúa el proceso de la investigación científica para recoger los datos, analizar resultados y elaborar informe, en concordancia con lo propuesto formalmente. Un buen protocolo es un insumo más, en procura de garantizar el respecto a los derechos de las personas participantes.

## **Investigación y Progreso**

Para que la Industria Farmacéutica presente un medicamento en el mercado deben transcurrir 12 años aproximadamente desde el inicio de la investigación de la molécula y para ello deben invertir entre 500 y 897 millones de dólares.

El proceso de búsqueda de un nuevo fármaco comienza identificando las áreas médicas con necesidades no cubiertas e identificando los grupos biológicos que pueden servir de punto de partida para desarrollar fármacos viables.

Tras la selección de la diana terapéutica es necesario determinar las sustancias que deberán someterse a un HTS (High Throughput Screening), un sistema automático para evaluar rápidamente miles de compuestos, con el fin de desechar los que se han mostrado ineficaces e identificar los potencialmente activos.

El objetivo de esta fase de la investigación es identificar los “hitos” o compuestos que permanecen activos en los análisis posteriores, que cuentan con un elemento capaz de ser seleccionado y pueden ser transformados en fármacos.

Los “hitos” seleccionados son posteriormente aislados para continuar con la investigación.

La identificación de las sustancias activas permite reducir esos “hitos” a un pequeño número de sustancias que han mostrado su capacidad para convertirse en dianas terapéuticas y que reúnen las condiciones para ser transformadas en fármacos.

Los científicos determinan las características de absorción, duración del efecto farmacológico y adecuación al paciente y la patología para realizar un

severo cribaje de sustancias. Los resultados de estas pruebas determinarán las sustancias susceptibles de ser evaluadas clínicamente en seres humanos ya que reúnen todas las condiciones para convertirse en fármacos.

Hasta llegar a esta fase, el equipo de investigadores ha generado una gran cantidad de datos sobre el nuevo fármaco candidato y es el momento de tomar la decisión crítica: ¿los datos y ensayos preliminares cuentan con la fuerza y la calidad necesaria para garantizar el éxito del nuevo fármaco?.

Todos los datos generados en las fases previas son analizados desde el punto de vista de la seguridad (¿provocará efectos adversos en los pacientes?), la forma de administración (¿cómo tomará el paciente el fármaco?), actividad biológica (¿cuánto tiempo permanece activo el fármaco en el paciente?) y finalmente se valoran las necesidades potenciales desde el punto de vista económico (¿podemos hacer esto a un coste aceptable?). El resultado final de esta fase es la selección de la sustancia candidata que ha mostrado mayores tasas de seguridad y eficacia y, por lo tanto, susceptible de ser comercializada como fármaco. Una vez seleccionada la molécula, el laboratorio remite los resultados de los estudios preclínicos a las autoridades sanitarias y obtener, así, la autorización para iniciar los ensayos clínicos con voluntarios.

Es decir, cuando un laboratorio farmacéutico descubre una nueva molécula con potencial terapéutico debe seguir el siguiente procedimiento:

- 1) En primer lugar deberá realizar un completo plan de desarrollo clínico con el fin de obtener un exhaustivo conocimiento del producto y demostrar su seguridad y eficacia en las patologías para las que está indicada.
- 2) Posteriormente deberá aportar la información obtenida a la agencia reguladora correspondiente solicitando su autorización.

El plan de desarrollo clínico consiste en la realización de ensayos clínicos con el producto a investigar,

## **Las Fases Experimentales de la Investigación Clínica**

Inicialmente existe una fase de investigación preclínica, donde se analiza “in-vitro” (es decir, en laboratorio, por ejemplo, en cultivos celulares), a continuación “in-vivo” en animales de laboratorio. Esta etapa es indispensable para mejorar la probabilidad de la seguridad de las primeras fases de ensayos en el hombre.

Más del 90% de sustancias que ingresan a esta fase se eliminan al no demostrar efectos farmacológicos o por ser demasiado tóxicas.

Esquemáticamente, se podrían dividir en:

- Fase I: Se mide la seguridad y la eficacia
- Fase II: Se define la dosis y la efectividad
- Fase III : Se evalúa la seguridad y la eficacia
- Fase IV: Se evalúa la seguridad en grupos más grandes

### **Características de la Fase I**

- Duración: De corto plazo, 1 mes aproximadamente
- Población: 20-80 sujetos sanos
- Se puede escoger una población especial.
- En casos de oncología y SIDA se pueden reclutar pacientes en vez de sujetos sanos

- Metas: Establecer la seguridad y la tolerancia del fármaco en seres humanos

### **¿Qué se define en la Fase I?**

- Los efectos fisiológicos y la farmacodinamia.
- La farmacocinética (con una o varias dosis).
- La bio-disponibilidad
- La bio-equivalencia (genéricos)
- Las dosis proporcionales.
- El metabolismo del fármaco.

### **Características de la Fase II**

- Duración: De corto plazo, varios meses aproximadamente.
- Población: 200-300 sujetos. Se usan pacientes enfermos del mal que se quiere curar.
- Metas: Definir las dosis en pacientes, establecer la efectividad de un fármaco en una población o en enfermedades específicas.
- Estos estudios son los primeros en usar pacientes que sufren las enfermedades o condiciones hacia las cuales está dirigido el nuevo fármaco.

### **¿Qué se define en los estudios de la Fase II?**

- La seguridad a los pacientes.
- La eficacia y los efectos farmacológicos.
- La farmacocinética (dosis única o múltiple).
- La bio-disponibilidad.
- Las interacciones fármaco-enfermedad.
- Las interacciones entre los diferentes fármacos.
- La eficacia en diferentes dosis.

### **Características de los estudios de la Fase III**

- Duración: Pueden durar varios años para enfermedades crónicas.
- Población: Pueden incluir de cientos o miles de sujetos
- Metas: Establecer la seguridad y la eficacia con dosis seleccionadas en una población mayor.

### **Información que se obtiene en los estudios de la Fase III**

- Evaluación de la seguridad y eficacia en subgrupos poblacionales.
- Frecuencia e intervalo de las dosis.
- Las interacciones entre los diferentes fármacos.
- Interacciones fármaco-enfermedad.
- Riesgo versus beneficios.

### **Características de los estudios de la Fase IV**

- Es continua.
- Duración: Continuamente en marcha
- Población: Pueden incluir grupos adicionales (en edad y étnico)
- Metas: Se evalúa continuamente la seguridad en grandes poblaciones.
- Si un nuevo uso se encuentra, la compañía farmacéutica puede repetir una fase anterior

### **Información que se obtiene en estudios de la Fase IV**

- Reacciones adversas o efectos colaterales inesperados.
- Otros beneficios y parámetros fármaco-económicos
- Datos epidemiológicos

Al finalizar la fase III, la firma farmacéutica transmite a la autoridad competente (FDA, EMEA, ANMAT...) la solicitud de autorización para su puesta en el mercado. En función de los resultados de las fases I, II y III, ésta la acepta, deniega o solicita investigaciones complementarias.

Hoy en día la investigación clínica está regida por las llamadas Normas de Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica. Estas buscan:

- Evitar el fraude.
- Respetar los derechos del paciente.

En nuestro país estas normas están especificadas en la disposición ANMAT 5330 / 97 publicada en el Boletín Oficial el 21 de Octubre de 1997.

Todos los estudios fase I-II-III, aún en aquellos casos en los cuales no se necesite aprobación del ANMAT, requieren aprobación de un Comité de Ética independiente y del Comité de Docencia e Investigación del centro en donde será efectuado el estudio. Y esto deberá ser comunicado al ANMAT como declaración Jurada.

## **Responsabilidad del Investigador**

### **El investigador principal deberá:**

- 1- Responsabilizarse de la realización del estudio clínico en conformidad con el Protocolo autorizado.
- 2- Respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.
- 3- Informar a los pacientes con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado.
- 4- Proponer y comunicar al ente administrador, a los comités de ética, de docencia e investigación, y al patrocinante (si lo hubiere), cualquier modificación al protocolo original.
- 5- Archivar la información registrada antes, durante y después del estudio durante un plazo mínimo de dos años.
- 6- Asegurar el volcado riguroso de toda la información en el Formulario de Registro Clínico Individual.
- 7- Poner a disposición de esta Administración Nacional, de los Comités de Ética, de Docencia e Investigación, del patrocinante (si lo hubiere) y del monitor toda la información que le sea requerida por los mismos.
- 8- Asegurar la confidencialidad de la información en las etapas de preparación, ejecución y finalización del estudio, así como de la identidad de las personas incorporadas al mismo.
- 9- Tomar las medidas adecuadas en caso de reacciones adversas graves o inesperadas y poner inmediatamente en conocimiento de las mismas a esta ente administrador, a los comités de ética, de docencia e investigación, al patrocinante (si lo hubiere) y al monitor, así como las autoridades del establecimiento de salud en el cual se lleva a cabo el estudio.
- 10- Presentar una comunicación final (en un plazo no mayor a 180 días posteriores a la finalización del estudio) a esta ente administrador, a los comités de ética, de docencia e investigación, y, al patrocinante (si lo hubiere). En los estudios cuya duración sea mayor a 12 meses, se deberá presentar un informe cada seis meses.

11- Mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio (medicamentos, especialidades medicinales, placebos, instrumentos, etc.) siendo responsable del uso correcto de los mismos."

### **El no cumplimiento de estas obligaciones podría ser sancionado:**

1- Cualquier incumplimiento a la presente normativa, una vez iniciado el estudio, no debidamente aclarado por el investigador principal y/o el patrocinante, podrá dar motivo a la cancelación del mismo en o los centros infractores.

2- La falta de solicitud de autorización para realizar ensayos de investigación en farmacología clínica y el falseamiento de la información requerida por la presente norma, así como de los datos relacionados con los estudios llevados a cabo antes, durante o después de su elevación a la autoridad de aplicación, hará pasible a el/los profesionales y/o al investigador principal y/o al patrocinante de las sanciones previstas en el artículo 20 de la ley 16.463 y/o el decreto 341/92, de acuerdo a los procedimientos establecidos en dichas normativas, sin perjuicio de las acciones penales a que hubiere lugar y/o de la comunicación a las autoridades de la Dirección Nacional de Fiscalización Sanitaria del Ministerio de Salud y Acción Social y de los Colegios Profesionales correspondientes."

## **La Legislación Argentina**

Los primeros intentos para la reglamentación y control de las drogas y medicamentos en nuestro país se remontan al 9 de abril de 1822. En esta fecha Bernardino Rivadavia, mediante un decreto, reglamentó el ejercicio de la Medicina y la Farmacia, y estableció que "...la elaboración de las medicinas en las boticas será en todo arreglada a la Farmacopea Española cuarta edición". La influencia de la cultura francesa en la formación médico farmacéutica de aquella época, hizo que se adoptara posteriormente la Farmacopea Francesa.

Por proposición del entonces Presidente del Departamento Nacional de Higiene, Dr. José Ramos Mejía, y con fecha 30 de marzo de 1892, se nombró la primera Comisión Redactora de la Farmacopea Nacional Argentina.

En la Argentina, ya en 1964, mediante la sanción de la Ley 16.463 se crea, el Instituto Nacional de Normatización de Drogas y Medicamentos, más adelante Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología (INFyB), posteriormente Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).

A partir del año 1985 se dictan las normas para solicitar autorización para realizar estudios e investigaciones de farmacología clínica.

En 1992 se crea mediante el Decreto 1490/92 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), incorporándose en su estructura el citado Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).

Al igual que en Estados Unidos y otros países de alta vigilancia sanitaria, en la Argentina el lanzamiento de un medicamento al mercado, requiere la aprobación previa por parte de la Autoridad Sanitaria.

El protocolo conteniendo la información y documentación (monografía) requerida, antes de la sanción del Decreto 150/92, para obtener el Certificado de Registro de un medicamento, debía describir detalladamente los estudios realizados durante el desarrollo del producto en cuestión e informar los resultados obtenidos a fin de su evaluación, de acuerdo a lo establecido en el Decreto 9763/64 (Decreto Reglamentario de la Ley 16.463).

En cuanto a las buenas prácticas de investigación en Farmacología Clínica se dictaron las siguientes Disposiciones:

En el año 1996 (B.O. 13/11/96) la Disposición N° 4854/96 que hace referencia a las buenas prácticas de Investigación en Farmacología Clínica.

En 1997 se dicta la Disposición N° 5330/97 de “Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica”.(B.O 21710/97).

En 1999 con la Disposición N° 853/99 (B.O. 03/03/99 ) se hace referencia a el cumplimiento de la BPFyC, OMS 1992.

En el año 2002 por medio del B.O. 15/08/02 se pone en relieve la Declaración Jurada del investigador.

En el 2005 a través de la Disposición N° 690/05 se aprueba la guía de inspección a investigadores clínicos y la Disp. N° 2124/05 que trata de los efectos adversos en los Ensayos Clínicos( BO 22/04/05).

En el año 2006 se aprueba el Régimen de Buenas Prácticas para la Realización de Estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia.( B.O. 08/09/06) Disp. N°5040/06.

En el año 2007 con la Resol 1490/07, se aprueba la GUÍA DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS.

Entre el 2008 y el 2009 surgieron distintas Disposiciones relacionadas con Régimen de buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica. (Disp 1037/08), Comités de Ética (Disp 6550/08), de Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos (Resol 102/09), Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos (Disp 1310/09).

## Recuerdo Histórico

A raíz de los famosos Juicios de Nüremberg, y como consecuencia de los horrores de la experimentación nazi durante la II guerra mundial. la comunidad científica internacional se percató de la imperiosa necesidad de regular la experimentación con seres humanos para evitar la repetición de sucesos similares. Nació así el Código de Nuremberg en 1947.

Poco tiempo después el 10 de diciembre de 1948 se firmó en Nueva York la Declaración Universal de los Derechos Humanos y en 1964 la XVIII Asamblea Médica Mundial adoptó la Declaración de Helsinki, posteriormente revisada en 1975 (Tokio), 1983 (Venecia) y 1989 (Hong Kong).

La Declaración de Helsinki contiene seis normas éticas para orientación de los investigadores clínicos: La investigación en humanos debe ajustarse a principios científicos; debe estar formulada en un protocolo que será examinado por un comité independiente; ha de estar a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la vigilancia de un médico; el riesgo a que se someta al paciente debe estar justificado por el objetivo; en todo los casos prevalecerá el interés del sujeto por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad; deberá respetar el derecho del paciente a su integridad personal.

En 1970 culminan una serie de protestas reclamando la protección de los participantes en la investigación de nuevos medicamentos. Esta posible amenaza a los valores humanos llevó a que el Congreso de los Estados Unidos nombrase una comisión: The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical Research. Esta comisión se reunió a las afueras de Baltimore, en el Belmont Center, y elaboró el documento conocido como Informe Belmont (1978) donde se recogen los tres principios éticos básicos que deben orientar toda investigación en seres humanos y sus aplicaciones:

- El Principio de Respeto a las personas y a su autonomía, considera a las personas como entes autónomos, o sea capaces de tomar sus propias decisiones, así como que las personas con autonomía disminuida son merecedoras de especial protección.
  
- El Principio de Beneficencia contempla el trato a las personas respetando sus decisiones, protegiéndolas de daño y asegurando su bienestar, es decir maximizando los beneficios y minimizando los posibles riesgos de la investigación. Algunos autores consideran un cuarto principio ético básico, el de no maleficencia, identificándolo con el principio hipocrático "Primum non nocere" (no hacer daño). Éste principio obliga a no hacer nada malo a alguien aunque nos lo pida y ya fue aplicado al campo de la Investigación por Claude Bernard diciendo que no se puede lesionar a una persona a costa del beneficio para otras. Aquí juegan un papel decisivo los Comités Éticos de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias que son los responsables de la valoración sistemática de los riesgos y beneficios de un proyecto de investigación.
  
- El Principio de Justicia. Garantiza que los beneficios obtenidos de la investigación no van a aplicarse solamente a las clases mas favorecidas sino a todos los grupos sociales susceptibles de beneficiarse de ella.

La aplicación de estos principios generales de conducta a la investigación lleva a la consideración de los siguientes requerimientos: consentimiento informado, evaluación del balance riesgo/beneficio y la selección de los sujetos de la investigación.

## **Consentimiento informado**

El consentimiento informado del paciente se ha convertido en los últimos años en un problema cada vez más complejo. Durante mucho tiempo el consentimiento se aceptaba sin condiciones debido en gran parte a la falta de cultura médica de la población y que la medicina era poco intervencionista. Sin embargo, a medida que ha pasado el tiempo, la medicina se ha transformado progresivamente en una medicina sumamente intervencionista en el diagnóstico y en el tratamiento del paciente, condicionando que el consentimiento informado adquiera especial importancia en el diagnóstico, en las pruebas de laboratorio, en el tratamiento del paciente, y en especial en la investigación clínica

En 1947 surgió la primera declaración internacional sobre la investigación en humanos: Código de Nüremberg. Tribunal Internacional de Nüremberg, 1947, que adjuntamos a continuación

### **Código de Nüremberg**

Tribunal Internacional de Nüremberg, 1947

Experimentos médicos permitidos

Son abrumadoras las pruebas que demuestran que algunos tipos de experimentos médicos en seres humanos, cuando se mantienen dentro de límites bien definidos, satisfacen -general de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otros métodos de estudio. Todos están de acuerdo, sin embargo, en que deben conservarse ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales:

1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que debe tener el suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos para que pueda tomar una decisión consciente. Esto último requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto que va a ser sometido al experimento hay que explicarle la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se llevará a cabo, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre su salud o persona que puedan derivarse de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en la persona que inicia, dirige, o implica a otro en el experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada con impunidad a otra persona.

2) El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

3) El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad o del problema en estudio, de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento.

4) El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental.

5) No debe realizarse experimento alguno cuando hay una razón a priori para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable; excepto, quizá, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación.

6) El riesgo tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de resolver el experimento.

- 7) Se deben tomar las precauciones adecuadas y disponer de las instalaciones óptimas para proteger al sujeto implicado de las posibilidades incluso remotas de lesión, incapacidad o muerte.
- 8) El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. En todas las fases del experimento se requiere la máxima precaución y capacidad técnica de los que lo dirigen o toman parte en el mismo.
- 9) Durante el curso del experimento el sujeto humano debe tener la libertad de poder finalizarlo si llega a un estado físico o mental en el que la continuación del experimento le parece imposible.
- 10) En cualquier momento durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo si tiene razones para creer -en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso- que la continuación del experimento puede provocar lesión incapacidad o muerte al sujeto en experimentación.

En 1964, la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptó la declaración de Helsinki (Helsinki I). En 1975 la AMM (Helsinki II) amplió su campo de aplicación a fin de incluir la “investigación biomédica en humanos” sustituyendo al código de Nüremberg y a la Declaración de Helsinki I. Existen en la actualidad varias definiciones del consentimiento informado. Una de las más aceptadas en investigación señala que el consentimiento informado es un contrato médico-jurídico en el que mediante un proceso de información-comunicación, el sujeto de investigación recibe la información integral de su problema, por su autonomía lo acepta o lo rechaza, sin vicios de consentimiento para su validación y tomando en cuenta el riesgo beneficio.

El consentimiento informado en investigación debe ser un procedimiento muy formal a diferencia de lo que ocurre en la práctica asistencial, donde en muchas ocasiones el consentimiento queda aceptado en el mismo hecho de asistir a la consulta y sólo se solicita en casos donde exista un procedimiento que implique riesgos, como una cirugía o un procedimiento invasivo.

Es importante señalar que el consentimiento informado en investigación requiere de tres condiciones fundamentales: **información, comprensión y libertad de elección.**

La información es la comunicación pertinente, total y comprensible en un lenguaje simple que toda persona entienda, así el principio de respeto busca asegurar que toda persona que participe como sujeto de investigación lo haga con pleno conocimiento y entendimiento de lo que está por realizarse, de las posibles, consecuencias a corto y largo plazo, riesgos y de la posibilidad de decidir no participar en la investigación pero incluso retirarse cuando ésta se haya iniciado.

En la información deben considerarse:

- a) Las características del paciente o del responsable; si su nivel cultural le permitirá comprender o razonar las explicaciones proporcionadas por el personal médico.
- b) Calidad del investigador que pudiera adolecer de deformaciones por el Interés de incrementar la admisión de pacientes y completar rápidamente la muestra y el estudio.
- c) Características del proyecto de investigación: objetivos, metodología, tipo de estudio, posibles riesgos y beneficios, etc.

Debe considerarse que no en todos los estudios se obtendrán beneficios directos para el paciente (terapéuticos), sino que habrá algunos no terapéuticos que no representan ninguna ventaja directa para los pacientes como el establecer patrones normales de algunas variables. En estos casos es más difícil obtener el consentimiento informado voluntario

**La comprensión** es el elemento central en la competencia del paciente para tomar decisiones y está determinada por las facultades mentales de conciencia, de inteligencia y de raciocinio. Cortés Gallo considera cuatro grupos de competencia de los pacientes:

- **Competentes.**
- **Incompetentes por las limitaciones en la conciencia:** pacientes comatosos, muerte cerebral.
- **Incompetentes por limitaciones en el raciocinio:** enfermos graves, dementes, ancianos.
- **Incompetentes por limitaciones en la inteligencia y en el raciocinio:** deficientes mentales (retraso mental severo).

**Libertad de elección:** Esta libertad de elección se refiere a la ausencia de presión o coerción. El candidato o sujeto de experimentación deberá contar con todo el tiempo necesario para analizar el documento, para resolver sus dudas e inquietudes. La coerción puede ser abierta o encubierta, la primera por ejemplo está representada por “voluntarios encarcelados”, en la segunda pueden estar derechohabientes de las instituciones de salud, los cuales pueden sentirse obligados a participar. Los pobres por el incentivo económico y los enfermos graves o desahuciados, que pudieran considerar su participación como única alternativa terapéutica.

Existen diferentes problemas que influyen sobre el consentimiento idóneo en la práctica médica:

- En el paciente; interferencia por reacciones emocionales, ya que la enfermedad puede disminuir o quitar su plena capacidad de decisión. La enfermedad deprime al paciente y lo hace más dependiente a medida que avanza el proceso patológico.
- Los pacientes hospitalizados tienden a ser más pasivos para tomar decisiones que los enfermos ambulatorios.
- Igual ocurre con los enfermos agudos, los cuales asumen el papel de “enfermos” y se entregan al médico sin participar en las decisiones; esto es distinto en los enfermos crónicos; también el consentimiento idóneo cambia si el paciente es quirúrgico o está en tratamiento clínico.
- El paciente quirúrgico generalmente debe tomar una o muy pocas decisiones, operarse o no y esto siempre se consulta con él; en cambio

el paciente hospitalizado para tratamiento clínico debe tomar una serie de decisiones, las cuales muchas veces no le son consultadas.

La ética tiene principios fundamentales que obligan a todos los seres humanos independientemente de su edad, sexo, raza, condición social, política o religiosa. Tres de éstos son fundamentales en el consentimiento informado en investigación. Todo ser humano es autónomo e inviolable; todo ser humano es único, de este concepto nace el concepto de individuo y de esta individualidad nace el concepto de persona que como individuo es sujeto de deberes y derechos, esto significa el derecho que cada persona tiene para decidir sobre sus acciones y sobre su propia vida. En investigación significa la libertad de una persona para aceptar o rechazar su participación en el estudio, en el tratamiento o en una investigación.

Todo ser humano tiene iguales derechos; el derecho a la vida y a suplir las necesidades llamadas elementales. El derecho a la vida es quizá el más fundamental de todos y es independiente de sus cualidades psicológicas, intelectuales, sociales, religiosas, políticas, o económicas. No importa el desarrollo biológico, sea un embrión o un adulto plenamente desarrollado o un anciano en el cual el vigor va extinguiéndose, el atleta o el inválido. Todos tienen derecho a la salud y a la vida.

De ahí que la investigación y experimentación deban regirse por la Ley General de Salud y por la Ética buscando siempre la beneficencia de la persona y evitándole riesgos innecesarios.

Ningún ser humano tiene derecho a hacer daño sin necesidad; es el único principio en que todas las religiones, budismo, islamismo, cristianismo, etc. enseñan que no se debe hacer daño a nadie. Hipócrates 400 años antes de Cristo enseñó como fundamento de la medicina “Primum non nocere” Primero no hacer daño. Esto debe de tomarse en cuenta al hacer el diseño de la investigación y recordar que no se justifica hacer un mal, o propiciar un mal, para lograr un bien. Todo investigador debe plantearse como lo hace Vélez<sup>8</sup> si la ciencia resuelve la pregunta ¿Puedo hacer esto?, y la ética ¿Debo hacerlo?

**En la actualidad para que los humanos participen en una investigación es indispensable la firma previa de su consentimiento una vez que hayan sido adecuadamente informados, hayan comprendido las ventajas y desventajas del estudio y, libremente, sin presión ni coerción, lo acepten.**

## **Comité de Ética**

Se podría considerar como un instrumento de la Bioética a través del cual se puede crear un escenario en que se ponga en práctica el proceso deliberativo y de evaluación ética, necesario para ejecutar el nivel de conciencia crítica, en relación a los principios fundamentales de la bioética y a otros principios éticos.

### **Finalidad de un comité de ética de investigación**

- Salvaguardar mediante su funcionamiento la promoción y cumplimiento del respeto por la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los participantes.
- Generar un espacio de regulación de la investigación en seres humanos y en algunos casos del quehacer médico para que los equipos de salud cuenten con un acompañamiento y una referencia.
- Dar respuesta a los intereses y a la necesidad de la ciudadanía para ejercer el control social en el campo de la asistencia médica e investigación en seres humanos en la investigación, y para que las investigaciones sean confiables y éticamente sustentables

## Utilidad de un comité de ética de la investigación

Tendrá la responsabilidad de actuar en completo interés de los participantes y las comunidades, tomando en cuenta las necesidades de los profesionales de la salud e investigadores y los requerimientos de los países, instituciones y comunidades.

Estas últimas deberán constituir comités que sean:

- Independientes de influencias políticas, institucionales, profesionales, comerciales y / o religiosas
- Multidisciplinario
- Pluralista
- Competente y eficaz

## Requisitos a tener en cuenta en un comité de ética

- Deberá constituirse de tal forma que sus evaluaciones puedan ser ejecutadas libres de sesgo e influencia que pudiera afectar su independencia.
- Incluir expertos en metodología de la investigación y bioética, y legos que representen los intereses y preocupaciones de la sociedad civil.
- Todos sus miembros deben estar comprometidos con los principios bioéticos y con los valores de la comunidad a la que sirven.
- Debe haber un balance en edad y sexo entre los miembros.
- Establecerse conforme a los reglamentos y leyes del país y de la normativa Internacional.
- Deben señalar **públicamente** los procedimientos operacionales, funciones, términos de referencia de sus miembros, condiciones de los nombramientos, la estructura administrativa, y los requisitos del quórum.

## **Cómo deben reclutarse los miembros**

- Establecer procedimientos claros para identificar y hacer un llamamiento abierto dentro de la institución para reclutar posibles miembros
- Definir perfil de tareas y responsabilidades
- Evitar los conflictos de interés
- Considerar un sistema de rotación de miembros sin desmedro de la continuidad de los objetivos del comité.
- Todos deben estar dispuestos a dar a conocer sus datos de filiación, sus ingresos, su patrimonio y aceptar que esta información se pueda hacer pública.
- Declarar compromiso de dedicación formal de un número de horas semanales a las actividades del comité.
- Firmar un acuerdo de confidencialidad relativo a las deliberaciones dentro del Comité así como a la identidad de pacientes y/o sujetos de investigación.

## **Qué perfil de competencias debieran tener los miembros**

- Todos deberán tener una formación inicial y mantener una educación continuada en relación a la Bioética y metodología de la investigación.
- De 7 a 12 miembros.

## **Representantes de las Multidisciplinas:**

### **Ciencias Humanas y Ciencias Biológicas:**

Recomendación: 1 ó 2 médicos, 1 cuidador de la salud (enfermería, Obstetricia, psicología, etc.), 1 químico-farmacólogo, 1 bioeticista, 1 metodólogo

**De la investigación:**

1 abogado, 1 profesional de las ciencias humanas (filósofo trabajador/a social, sociólogo, antropólogo, teólogo), 1 (representante de la comunidad)

**Consultores externos:**

Puede y debe recurrir a consultores especialistas que aporten experiencia específica a evaluaciones eventuales, en que se necesite de criterios de especialidad o de grupos de interés especial.

## **CONCLUSION**

La creciente investigación clínica de fármacos se encuentra concentrada, patrocinada y controlada por empresas que supeditan, en numerosas ocasiones, la producción de conocimientos, el desarrollo de proyectos de investigación y, en más de una oportunidad, el análisis y la publicación de los resultados, a la lógica y a la ética de los negocios.

El 90% de la investigación en medicamentos en nuestro país corresponde a la Industria Farmacéutica. Esta invierte mucho dinero en la investigación de nuevos fármacos y como es lógico de suponer, concentrará sus objetivos en recuperar su inversión y lograr grandes ganancias en el menor tiempo posible.

Una vez aprobado el nuevo medicamento y lanzado al mercado continúa su observación durante la fase IV aquí pueden surgir efectos adversos que no fueron evidentes durante sus fases anteriores de investigación y de ser efectos adversos graves, pueden llegar a ser retirados del mercado con las pérdidas económicas que ello implica.

Si a los intereses económicos aquí descritos le sumamos el escaso control que ejerce el ANMAT luego que el medicamento fue aprobado por esa Institución y a la responsabilidad médico-legal que involucra al Médico Auditor ante un caso de un paciente incluido en un protocolo de investigación, estamos en un problema desde el punto de vista de la Auditoría del financiador.

Como Hombre de ciencia, el Médico Auditor debe estar a favor de la Investigación Clínica, siempre y cuando esté dirigida a la investigación de fármacos para enfermedades que no tienen tratamiento eficaz ó para

enfermedades cuyo tratamiento trae aparejado gran cantidad de efectos indeseables.

Ante la autorización de un fármaco incluido en un protocolo de investigación, surgen los siguientes interrogantes:

- ¿Existe otra posibilidad de tratamiento para la patología que presenta el paciente?
- ¿Hay otros fármacos de mayor tiempo en el mercado y de probada eficacia?
- ¿Qué fármaco es?, ¿para qué se usa?, ¿qué efectos adversos e interacciones se conocen?
- ¿Existe evidencia en otros Ensayos Clínicos ó Revisiones Sistemáticas (con ó sin Meta-análisis)?
- ¿Existe un consentimiento informado?, ¿cómo está redactado y quiénes lo firman?
- ¿Quién patrocina la investigación?, ¿quién es el investigador principal?
- ¿Fue evaluado por un comité de ética y/o un comité de docencia e investigación de la institución donde se está realizando el estudio?
- ¿Cómo está integrado el Comité de Ética?, ¿es realmente independiente?
- ¿A qué tipo de diseño de investigación pertenece el protocolo?
- ¿Cumple con todos los requisitos y pasos que debe contener?
- ¿Cuál va a ser la responsabilidad de patrocinador con respecto al costo de las complicaciones que pudieran surgir?
- ¿De quién será la responsabilidad legal en caso de efectos adversos graves?

Creemos que si un Médico Auditor puede responderse todas estas preguntas, podrá decidir fácilmente si autoriza o no un fármaco en protocolo de investigación.

## **Bibliografía**

1- Lipsky MS, Sharp LK. From idea to market: the drug approval process. J Am Board Fam Pract 2001; 14(5):362-367.

2- Hutchinson, D. Manual de Buenas Prácticas Clínicas del Investigador. Brookwood Medical Publications, 1997

3- Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital  
<http://www.aafhospitalaria.org.ar>

Diario Clarín, 9/12/2007.entrevista al Interventor (hasta febrero de 2008 )de la ANMAT Dr. Manuel Linares. nota: Gerardo Young

4 - “La evolución de la regulación de medicamentos en Argentina: aspectos técnicos e institucionales”

Hela Beltramini; Adriana Busch; Natalia Sauer

Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

5 – El consentimiento informado: Acta médica Grupo Ángeles

Volumen 1 N° 3 Julio- Septiembre 2003

6 - Conferencia Internacional de Armonización; Buena Práctica Clínica; Guía Consolidada.

7- Drug Information Branch, Center for Drug Evaluation and Research, Administración de Alimentos y Drogas (FDA), 9 de mayo de 1997

### **Sitios WEB de consulta**

- 1- <http://sem.intramed.net/revista/005.htm> (consultado el 02/11/09)
- 2- [www.sau-net.org/reglamentobioetica.php](http://www.sau-net.org/reglamentobioetica.php)
- 3- <http://www.astrazeneca.es/investigacion-desarrollo/nuevos-farmacos/>  
consulta el día 02/11/2009
- 4- [http://www.anmat.gov.ar/medicamentos/investigacion\\_clinica.asp](http://www.anmat.gov.ar/medicamentos/investigacion_clinica.asp)  
consulta el día 07/11/2009
- 5- <http://www.sufv.cba.gov.ar/normativa.htm> consulta el día 07/11/2009.

## **Apéndice**

### **Guías de Práctica Clínica en Internet**

*Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática cuyo propósito es ayudar a médicos y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.*

Se ofrece un listado de enlaces que sirven de referencia y recopilan estas Guías de Práctica Clínica.

#### **España**

[Catálogo de publicaciones. Guías de práctica clínica](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (España)-

[http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/todos.htm#PRA](http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/todos.htm#PRACTI)

[CTI CLINI](#)

**Responsabilidad:** Instituto de Gestión Sanitaria (INGESA)

**Contiene:** A través del índice temático se accede a la descripción bibliográfica de once publicaciones en papel editadas por el antiguo INSALUD, ahora Instituto de Gestión Sanitaria.

[Cómo atender a nuestros mayores](#)

**Tipología:** Empresa (España).- <http://mayores.consumer.es/>

**Responsabilidad:** Consumer - Eroski.

**Contiene:** Herramienta de uso sencillo para que cada persona sepa cómo acercarse a las necesidades de los mayores para atenderles y cuidarles del mejor modo posible.

Directorio de Directrices y Guías Clínicas (en español e inglés)-

<http://www.lasalud.com/profesionales/visualiza.php?cat=4&idioma=es>

**Tipología:** Empresa (España)

**Responsabilidad:** Lasalud.com

**Contiene:** Directorio con Guías de Práctica Clínica organizado alfabéticamente

Directorio de Guías Clínicas (en Español)-

**Tipología:** Empresa (España)-

[http://www.fisterra.com/recursos\\_web/castellano/c\\_guias\\_clinicas.asp](http://www.fisterra.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.asp)

**Responsabilidad:** Fisterra. Atención Primaria en la red (Casitérides)

**Contiene:** Directorio con Guías de Práctica Clínica clasificado por especialidades médicas

Discapnet

**Tipología:** Organización sin ánimo de lucro (España). -

<http://www.discalnet.es/castellano/Paginas/default.aspx>

**Responsabilidad:** FEDER; ONCE

**Contiene:** Se trata de un recurso didáctico donde se pueden consultar aquellas enfermedades más comunes de los miembros de la familia, explicadas de manera muy sencilla y centrándose en todos aquellos aspectos más prácticos que el usuario o paciente demandan cuando quieren consultar con un profesional médico.

Guías de buena práctica clínica

**Tipología:** Sitio Web institucional (España) -

<http://www.cgcom.org/publicaciones>

**Responsabilidad:** OMC

**Contiene:** Recopilación de guías de práctica clínica elaboradas

por la OMC, en colaboración con el Ministerio de Sanidad y Consumo, dentro del proyecto por una "Atención primaria de calidad".

### [Guías de práctica clínica para profesionales](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (España)-

<http://www.segg.es/page/guias/de/practica/clinica/para/profesionales>

**Responsabilidad:** Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG)

**Contiene:** Recopilación de Guías de práctica clínica para los profesionales en las que se abordan temas como las infecciones urinarias, la depresión, ansiedad, artrosis y osteoporosis

### [Guías de práctica clínica](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (España)-

<http://www.semfyc.es/es/libros/libros/>

**Responsabilidad:** Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)

**Contiene:** Recopilación de Guías de práctica clínica, entre ellas, de especial interés la dedicada a la menopausia y postmenopausia

### [Guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (España)-

<http://www.guiasalud.es/newCatalogo.asp>

**Responsabilidad:** Sistema Nacional de Salud

**Contiene:** Catálogo de guías por especialidad.

### Guies de pràctica clinica

**Tipología:** Sitio Web institucional (España)-

<http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/index.htm>

**Responsabilidad:** Institut Català de la Salut

**Contiene:** Recopilación de nueve Guías de práctica clínica para abordar temas como la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial

### ColecciónManuales y guías

**Tipología:** Sitio Web institucional (España)- <http://www.seg-social.es/nuevaweb/index.html>

**Responsabilidad:** Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO)

**Contiene:** Colección de manuales y guías elaboradas por el IMSERSO y desglosadas en tres apartados: serie personas mayores, serie dependencia y serie servicios sociales.

## Internacionales

### American College of Physicians (ACP) Guidelines

**Tipología:** Sitio Web institucional (Estados Unidos)-

[https://www.acponline.org/clinical\\_information/guidelines/](https://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/)

**Responsabilidad:** American College of Physicians (ACO)

**Contiene:** Listado de guías basadas en la evidencia (evidence-based) en áreas de la Medicina Interna

### American Geriatrics Society (AGS) Practice Guidelines

**Tipología:** Sitio Web institucional (Estados Unidos)-

[http://www.americangeriatrics.org/education/cp\\_index.shtml](http://www.americangeriatrics.org/education/cp_index.shtml)

**Responsabilidad:** American Geriatrics Society (AGS)

**Contiene:** Recursos y colecciones de guías de práctica clínica especializadas en dolor, demencia, diabetes, etc.

[British Medical Journal \(BMJ\) Guidelines](#)

**Tipología:** Empresa (Reino Unido)-

<http://www.bmj.com/cgi/collection/guidelines>

**Responsabilidad:** British Medical Journal (BMJ)

**Contiene:** Listado de Guías publicadas en *British Medical Journal*

[Canadian Medical Association \(CMA\) Infobase](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (Canadá)

[http://www.cma.ca/index.cfm/ci\\_id/54316/la\\_id/1.htm](http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm)

**Responsabilidad:** Canadian Medical Association (CMA)

**Contiene:** Base de datos con Guías de Práctica Clínica (actualizada y aumentada en septiembre de 2004)

[Canadian Task Force on Preventive Health Care \(CTFPHC\) Systematic Reviews & Recommendations](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (Canadá)-

<http://www.ctfphc.org/guide.htm>

**Responsabilidad:** Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)

**Contiene:** Recomendaciones desarrolladas por expertos en atención primaria y prevención tras la revisión sistemática de la evidencia y efectividad de servicios clínicos preventivos

### [Guidelines International Network](#)

**Tipología:** Organización sin ánimo de lucro (Alemania) -<http://www.g-i-n.net/>

**Responsabilidad:** Guidelines International Network

**Contiene:** Recursos y colecciones de guías de práctica clínica especializadas en cáncer, demencia, diabetes, etc. Para acceder a su base de datos es necesario ser miembro

### [Health Services/Technology Assessment Text \(HSTAT\)](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (EEUU)-  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat>

**Responsabilidad:** National Library of Medicine

**Contiene:** Listado guías a texto completo que proveen información para la promoción de la salud y servir de apoyo a la toma de decisiones en la asistencia sanitaria

### [MedlinePlus](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (EEUU)-  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorial.html>

**Responsabilidad:** Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos e Institutos Nacionales de la Salud.

**Contiene:** Se trata de tutoriales interactivos, creados por el Patient Education Institute (Instituto para la Educación del Paciente). Ofrecen información acerca de diferentes enfermedades, medidas para su prevención, procedimientos médicos y promoción de una vida sana. En cada tutorial se presentan gráficas animadas y se utiliza vocabulario fácil de entender. Además, se puede escuchar la narración del texto de cada uno de ellos.

### National Institutes of Health

**Tipología:** Sitio Web institucional (EEUU)-

<http://nihpublications.od.nih.gov/search.aspx>

**Responsabilidad:** FisrtGov

**Contiene:** Documentos desarrollados por los Institutos de Salud de EEUU relacionados con múltiples temas sobre salud (envejecimiento, enfermedades neurológicas, cáncer, salud mental, corazón...)

### National Guide Clearinghouse

**Tipología:** Sitio Web institucional (EEUU)- <http://www.guidelines.gov/>

**Responsabilidad:** Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

**Contiene:** Base de datos con Guías de Práctica Clínica y documentos relacionados

### New Zealand Guidelines Group

**Tipología:** Sitio Web institucional (Nueva Zelanda)-

<http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?>

**Responsabilidad:** The New Zealand Guidelines Group (NZGG)

**Contiene:** Base de datos con Guías de Práctica Clínica con opción de búsqueda básica y avanzada (palabras clave, categoría, fecha de publicación)

### Published Guidelines and cancer service guidance

**Tipología:** Sitio Web institucional (Reino Unido)-

<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byType&type=2&status=3>

**Responsabilidad:** National Institute for Clinical Excellence

**Contiene:** Listado de guías publicadas que ofrecen asesoramiento sobre los tratamientos y cuidados de las personas que utilizan el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra y Gales

#### [Recommended Clinical Practice Guidelines](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (Canadá)- <http://gacguidelines.ca/>

**Responsabilidad:** Guidelines Advisory Committee (GAC)

**Contiene:** Base de datos con Guías de Práctica Clínica con opción de búsqueda temática y por texto libre

#### [Répertoire des recommandations de bonne pratique and des conférences de consensus francophones](#)

**Tipología:** Sitio institucional (Francia)- <http://doccismef.chu-rouen.fr/servlets/CISMeFBP>

**Responsabilidad:** Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

**Contiene:** Listado de enlaces con guías de buenas prácticas y recomendaciones para profesionales

#### [U.S. Preventive Services Task Force \(USPSTF\)](#)

**Tipología:** Sitio Web institucional (EEUU)- <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>

**Responsabilidad:** Agency for Healthcare Research and Quality, Department of Health and Human Services

**Contiene:** Recomendaciones desarrolladas por expertos en atención primaria y prevención tras la revisión sistemática de la evidencia y efectividad de servicios clínicos preventivos