

SERIE DE ESTUDIOS ISALUD

Serie de Estudios N° 12 - 2011

La investigación farmacoclínica en el contexto del
sistema sanitario argentino

Farmacéutica Isabel Basurto

ISBN: 978-987-9413-52-4



ADMINISTRACIÓN
Y ECONOMÍA



POLÍTICAS
SOCIALES



SALUD



AMBIENTE Y
DESARROLLO



ALIMENTOS Y
NUTRICIÓN

Basurto, Isabel

La investigación farmacoclínica en el contexto del sistema sanitario argentino. - 1a ed. -
Buenos Aires : ISALUD, 2010.

Internet.

ISBN 978-987-9413-52-4

1. Investigación Clínica. 2. Políticas Públicas. 3. Salud Pública. I. Título

CDD 614

Fecha de catalogación: 10/09/2010

Hecho el depósito que establece la ley 11.723

El contenido de este documento se publica bajo la exclusiva responsabilidad de sus
autores y no compromete la opinión de la Universidad ISALUD

La investigación farmacoclínica en el contexto del sistema sanitario argentino

Autor

Farmacéutica Isabel Basurto

Índice

Introducción.....	2
1. Planteamiento del problema a analizar, objetivos y metodología.	3
2. Los estudios de investigación farmacoclínica.....	5
3. Aspectos éticos.....	22
3. 1. El rol del comité: tipos de comités.....	23
3. 2. Comités de ética: regulación normativa en la Argentina	24
4. Aspectos clínicos / médicos.....	29
4. 1. Normas de buenas prácticas clínicas.....	29
5. Aspectos políticos sociales vinculados a la investigación farmacoclínica	34
5. 1. Mapa político de la investigación clínica.	37
5. 2. Políticas públicas en la investigación farmacoclínica – ANMAT	39
5. 3. Aspectos económicos.	45
7. Aspectos normativos y regulatorios.....	47
8. Conclusión	62
Referencias bibliográficas	64

Introducción

El objeto de estudio de esta tesis se centra en poner en discusión los procesos que conforman la investigación farmacoclínica en el país, teniendo en cuenta los diversos factores o aspectos intervinientes: clínico/médicos, filosóficos, éticos, jurídicos, normativos, económicos y políticos-sanitarios. Como basamento normativo se considerará el cuerpo de legislación que tiende a regular la investigación farmacoclínica y los estudios relacionados con los seres humanos. Este enfoque normativo facilitaría disponer de información confiable, promoviendo la protección de la población expuesta, la independencia de criterios para la toma de decisiones político/sanitarias, la reasignación de recursos y la participación federal en los ensayos clínicos, garantizando una regulación integrada y horizontal entre todos los ámbitos que intervienen en estos ensayos farmacoclínicos.

Es necesario construir políticas que guarden coherencia con la velocidad con que se mueven la ciencia y la tecnología. Las mismas deben incluir instancias de evaluación con organismos independientes, ya que dicha evaluación resulta un recurso fundamental como sustento de la investigación clínica y de los procesos normativos que intervienen.

El presente trabajo, "La Investigación Farmacoclínica en el Contexto del Sistema Sanitario", tiene como propósito sistematizar las vinculaciones entre la ética, la ciencia y la gestión político-sanitaria que se dan en el marco de la investigación farmacoclínica.

Las decisiones que hacen a estos procesos de investigación, por un lado se dan en el marco de la racionalidad tecnocientífica, y por otro se vinculan a procesos pertenecientes al espacio público y con fuerte impacto social, por lo tanto condicionados por las ineludibles relaciones de poder político/económico.

1. Planteamiento del problema a analizar, objetivos y metodología.

El desarrollo de una nueva molécula para el tratamiento, diagnóstico, prevención o rehabilitación de una enfermedad exige un prolongado esfuerzo; no se puede experimentar con químicos al azar en busca de alguno con actividad farmacológica, en tanto esto no sólo demandaría mucho tiempo sino que además sería peligroso. La mayoría de las veces es necesario conocer, primero, la naturaleza de la enfermedad y el desorden del organismo que causa la patología si se busca curarla. Si hay alguna esperanza de encontrar una droga que actúe sin peligro y con eficacia en la cadena de acontecimientos determinantes de la enfermedad, la comprensión de la fisiopatología tiene que ser detallada y debe darse en el nivel molecular. Claro está que esto se refiere a fármacos innovadores, porque en variaciones menores de medicamentos ya existentes en el mercado el proceso de investigación y desarrollo es mucho más rápido, ya que gran parte del trabajo se ha realizado.

En cuanto la investigación básica alcanza un punto crítico - es decir, cuando se conoce la historia natural de la enfermedad y también los posibles medios para curarla o aliviarla - la investigación se dedica a descubrir o sintetizar una molécula que pueda realizar este trabajo y cuyo uso sea seguro. Éste es el componente de "desarrollo" en los procesos de Investigación y Desarrollo (I & D), y es aquí donde intervienen las compañías farmacéuticas, algunas veces en los inicios y otras, bastante después. El componente desarrollo de I & D consta de dos etapas: preclínica y clínica. La etapa preclínica consiste en encontrar moléculas candidatas a drogas prometedoras, sintetizadas o extraídas de fuentes naturales, con el fin de estudiar luego sus propiedades en animales y cultivos de células. Paradójicamente, a pesar de constituir la parte menos creativa del proceso, la fase de los ensayos clínicos es la más costosa. Por ello, la gran mayoría de las moléculas candidatas a drogas se descartan muy al principio del proceso, antes de que se haya invertido mucho dinero en ellas.

El proceso de I & D así sintetizado parece claro, pero existen muchas variantes y excepciones, donde se articulan desde los conocimientos científicos hasta la sociedad expuesta a las pruebas clínicas. El presente trabajo plantea como eje de análisis las normativas que intervienen, la implementación y/o regulación y su analogía con el contexto sanitario de la investigación farmacoclínica.

Considerando que algunos protocolos de ensayos clínicos fueron diseñados para otros países surge la pregunta: ¿es posible aplicarlos en nuestro país?

¿El Estado debe intervenir en la investigación farmacoclínica? ¿Requiere regulación y control público este tipo de investigación?

¿Es posible darle prioridad en los ensayos clínicos a los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes incluidos en ellos?

¿Tiene sentido el progreso de la ciencia si se lleva a cabo con independencia del beneficio o bienestar de la población?

Desde esta perspectiva, el objetivo principal de esta tesis apunta a describir y analizar, con un enfoque multidimensional, la investigación farmacoclínica en el contexto del sistema sanitario, considerando los aspectos clínico/médicos, filosóficos, éticos, normativos, jurídicos, económicos y político/ sanitarios que la atraviesan.

Se trata de un trabajo, por su metodología, de carácter exploratorio, descriptivo, habiéndose indagado las distintas dimensiones de un problema complejo. La literatura utilizada es de tipo científico/normativa.

Se parte del supuesto de la ciencia como actividad social institucionalizada, por lo tanto es necesario analizar los diferentes contextos porque en ellos se entrelazan intereses, poderes y valores.

Con la información y los datos obtenidos se aportan elementos para la formulación de políticas de investigación que no sólo definan prioridades, supervisen la adecuación de medios y fines y establezcan vías de comunicación, sino que apliquen, además, un abordaje completo en el contexto global del sistema sanitario nacional.

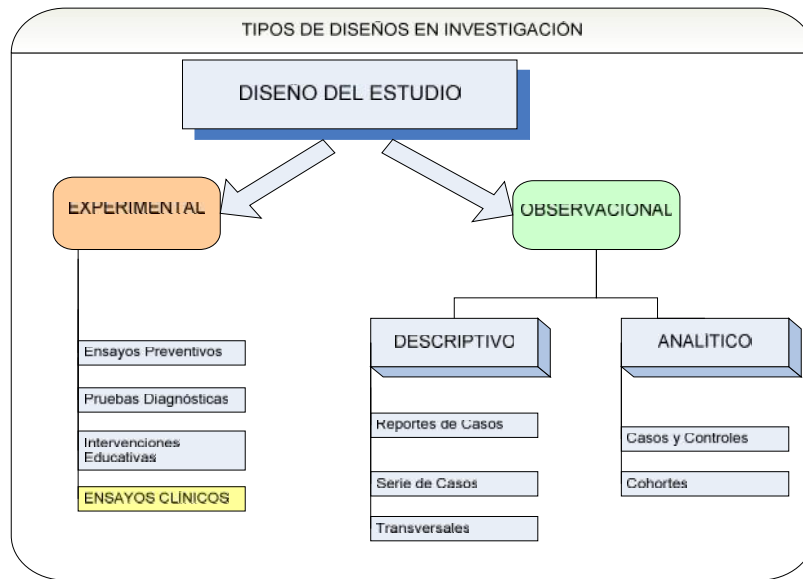
2. Los estudios de investigación farmacoclínica

La realización de un estudio clínico no puede llevarse a cabo sin que se establezca, de antemano, el protocolo al cual los investigadores deben adherir, siendo el mismo la herramienta fundamental para que el investigador organice sus actividades en forma lógica y efectiva. Resulta claro que la pregunta que se formula es la idea seminal que, inmediatamente, llevará al origen de la investigación y a la definición de los objetivos. No obstante ello, se debe tener en cuenta que la pregunta formulada deberá contar con la fundamentación que establezca claramente la importancia del interrogante a explorar.

Como excepción a toda regla, en los estudios epidemiológicos descriptivos no necesariamente se parte de una hipótesis sino de la necesidad de conocer cómo se distribuye una enfermedad en la población según la edad, género, etnia, estilo de vida, otros. Dentro de esta clasificación también se incluyen las comunicaciones sobre algún caso en especial ("case reports") o series de casos. Son precisamente estas investigaciones las que proveen futuras hipótesis de trabajo para los estudios epidemiológicos analíticos.

De acuerdo al propósito de enrolamiento en este tipo de investigación, el paso siguiente será delinear el diseño del estudio. A tal efecto es necesario considerar en primer término si la propuesta plantea modificar los eventos que se pretenden estudiar. Si la respuesta es no, el estudio será observacional, vale decir que el investigador sólo observa los eventos. Un ejemplo de esto son los estudios de Casos y Controles. Si por el contrario la respuesta es sí, el estudio será experimental, que habitualmente se denomina Ensayo Clínico. En el mismo se analizará en qué medida una intervención puede modificar un resultado, por ejemplo la aplicación de un tratamiento farmacológico.

Figura 1: Tipos de diseños en Investigación Clínica.



Fuente: elaboración propia.

A la par de estas consideraciones, y especialmente en lo que hace a los estudios observacionales, sobreviene inmediatamente una segunda cuestión: la referida a si las mediciones se efectuarán en más de una ocasión. Para el caso en que la persona sea examinada en una sola instancia, se tratará de un estudio transversal (cross-sectional), mientras que si los participantes son sometidos a un seguimiento el estudio será longitudinal o de cohorte. Vale la pena señalar que los estudios transversales, donde el propósito es mostrar características de una enfermedad de acuerdo a determinadas variables demográficas, corresponden a la categoría de investigaciones descriptivas, es decir que no son analíticos en sentido estricto.

En los estudios observacionales, los de cohorte incluyen las investigaciones, siendo las mismas del tipo de aquéllas donde se efectúa un seguimiento de los participantes durante un período de tiempo variable. Ello puede ser a los fines descriptivos, tal como estimar la incidencia de alguna anomalía, o bien analíticos. Vale decir, determinar si existe asociación entre un supuesto Factor de Riesgo (FR) con una situación patológica, dado que los individuos se hallan libres de enfermedad al momento de la inclusión.

Una de las ventajas de los estudios de cohortes es que permiten examinar, incluso, múltiples efectos de una sola exposición. La limitación más importante es el costo operativo que acarrearán estos estudios, lo cual implica que la fundamentación para llevarlo a cabo debe apoyarse en alguna evidencia previa a favor de la hipótesis. En muchos casos la justificación se basa en los resultados de un estudio de casos y controles "ad hoc" practicado con antelación.

En los estudios con intervenciones o ensayos clínicos podemos afirmar que los grandes objetivos de la investigación médica propenden a tres logros fundamentales: prevenir enfermedades, desarrollar mejores herramientas diagnósticas y lograr tratamientos más eficaces y menos tóxicos. Figura 2.

Figura 2: Objetivos de la Investigación Orientados.



Fuente: elaboración propia.

Para el logro de estos propósitos la investigación clínica recurre a un tipo especial de diseño, donde el médico no sólo observa sino que también interviene sobre la enfermedad en cuestión. Dentro de este contexto, los estudios intervencionistas se pueden agrupar de la siguiente manera:

-) Ensayos preventivos: en este grupo se incluyen fundamentalmente los protocolos basados en la utilización de vacunas, sea para proteger a las personas en riesgo de adquirir la infección, desarrollar la enfermedad en los que ya están infectados y al mismo tiempo reducir la transmisibilidad del agente infeccioso.
-) Pruebas diagnósticas: si bien este tipo de estudio no tiene efecto directo sobre la enfermedad en términos de prevención y tratamiento, la disponibilidad de métodos diagnósticos adecuados son indispensables para la definición de la entidad nosológica y el curso de la misma.
-) Intervenciones educativas: se basan en la utilización de campañas cuyo objetivo es conseguir un cambio más saludable en la conducta o hábitos de vida.
-) Ensayos terapéuticos o Ensayos Clínicos: orientados a lograr un mejor control de la enfermedad, motivo de análisis del presente trabajo.

El propósito fundamental de un ensayo clínico es determinar si un fármaco es bueno o no para el tratamiento de una determinada enfermedad. Si bien la opinión de los médicos es un dato a tener en cuenta, la utilización de una droga no puede depender de este criterio puesto que se trata de una evaluación clínica y como tal es probable que muchos factores puedan incidir sobre el resultado, restándole valor a las conclusiones. Para no cometer esta equivocación se han diseñado los ensayos comparativos, controlados, aleatorizados y doble ciego. Todo estudio que involucra intervención, en este caso, un tratamiento, requiere la comparación con un grupo control, ya que desde el punto de vista estadístico se lo trata como un factor de riesgo. Al igual que en los estudios observacionales, la validez de las conclusiones extraíbles de un ensayo clínico no sólo depende de la precisión estadística sino también del grado de representatividad de la muestra respecto de la población blanco. Figura 3.

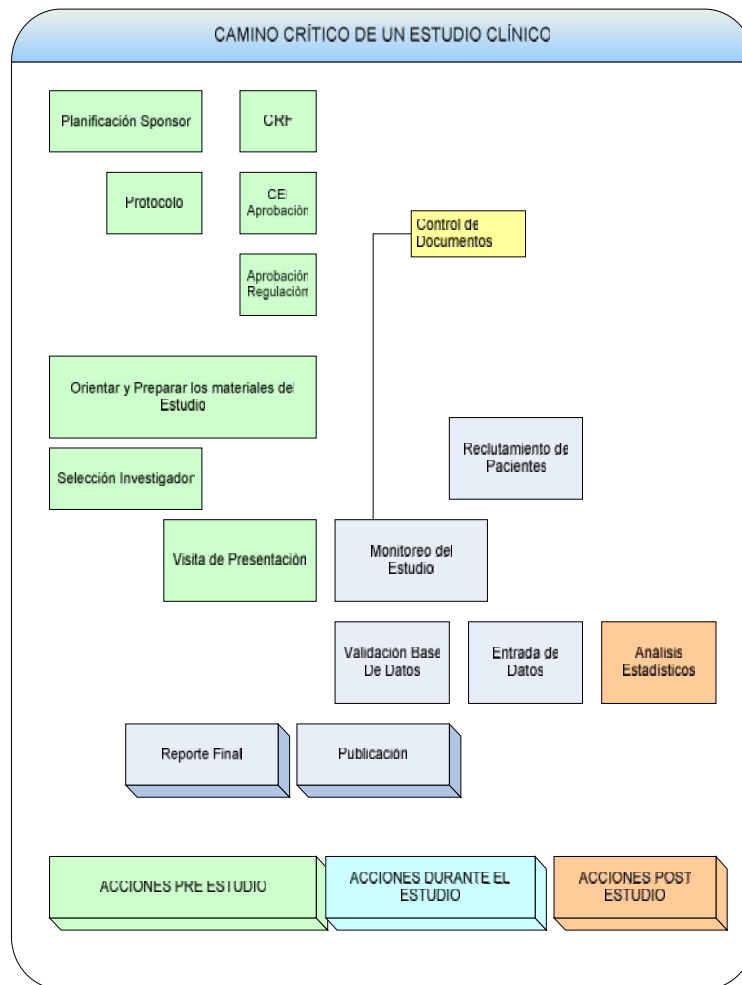
Figura 3: Fases de los Ensayos Clínicos



Fuente: elaboración propia.

Con la intención de describir el camino o pasos que deben tenerse en cuenta para el desarrollo de la investigación, la evolución en la concepción del tipo de investigación necesaria que se busca para mejorar, los estándares de salud a nivel global y de manera masiva, se identifican, en la Figura 4, las diferentes acciones que se llevan a cabo, sin olvidar que los principales obstáculos para el mejoramiento de la salud no son los de orden biomédico sino organizativo, social, económico y político.

Figura 4



Fuente: Elaboración propia.

CRF: hojas de reportes de datos (CASE REPORT FORM)

CEI: Comité de Ética en Investigación

Se puede dividir por "acciones" el camino crítico de un estudio clínico, donde se identifican tres:

-) Pre Estudio,
-) Durante el Estudio, y
-) Post Estudio

En las acciones Pre Estudio se observan una gran cantidad de requisitos que deben cumplirse, sin embargo, en esta etapa es muy valiosa la participación de todos los intereses institucionalizados, ya que las condiciones de vida de las personas pasan a ser objeto de estudio, así como los propios sistemas de salud, ampliando el enfoque de los problemas de salud y sus posibles soluciones.

Dentro de las acciones identificadas como Durante el Estudio, el reclutamiento de pacientes es uno de los pilares fundamentales y críticos, ya que la población completa está siendo evaluada o considerada para participar en un estudio clínico; el resto de los puntos son relevantes al momento de analizar los resultados, en tanto que de los registros depende el resultado final del estudio clínico.

Las acciones Post Estudio resultan claves para determinar si los datos o resultados obtenidos tienen sustento científico o no; en este punto se abren múltiples debates, pero lamentablemente en muchos casos demasiado tarde, por haberse llevado adelante un estudio que debió analizarse en la primera etapa que no debía realizarse por el impacto negativo en la población.

En este contexto, la ética no se limita a la protección de los llamados "sujetos de investigación" sino que atraviesa las diferentes etapas del protocolo. En este sentido, debe trabajarse, especialmente, en la identificación de los valores presentes en cada una de esas etapas, porque la verdad no es el único valor que rige la innovación, sino también la fertilidad heurística, el impacto asistencial, la búsqueda de una mayor equidad en el acceso a la atención de la salud, la eficacia terapéutica y la rentabilidad económica, entre otros. Se recuerda que no es posible construir resultados valiosos, cuando el camino para llegar a ellos se estructura a través de medios objetables, y esto ocurre, por ejemplo, cuando se instrumentaliza a las personas, o se aprovechan desigualdades sociales, o se explotan los cuerpos de mayorías silenciosas para extraer de ellos un saber que será utilizado en beneficio de ciertas minorías.

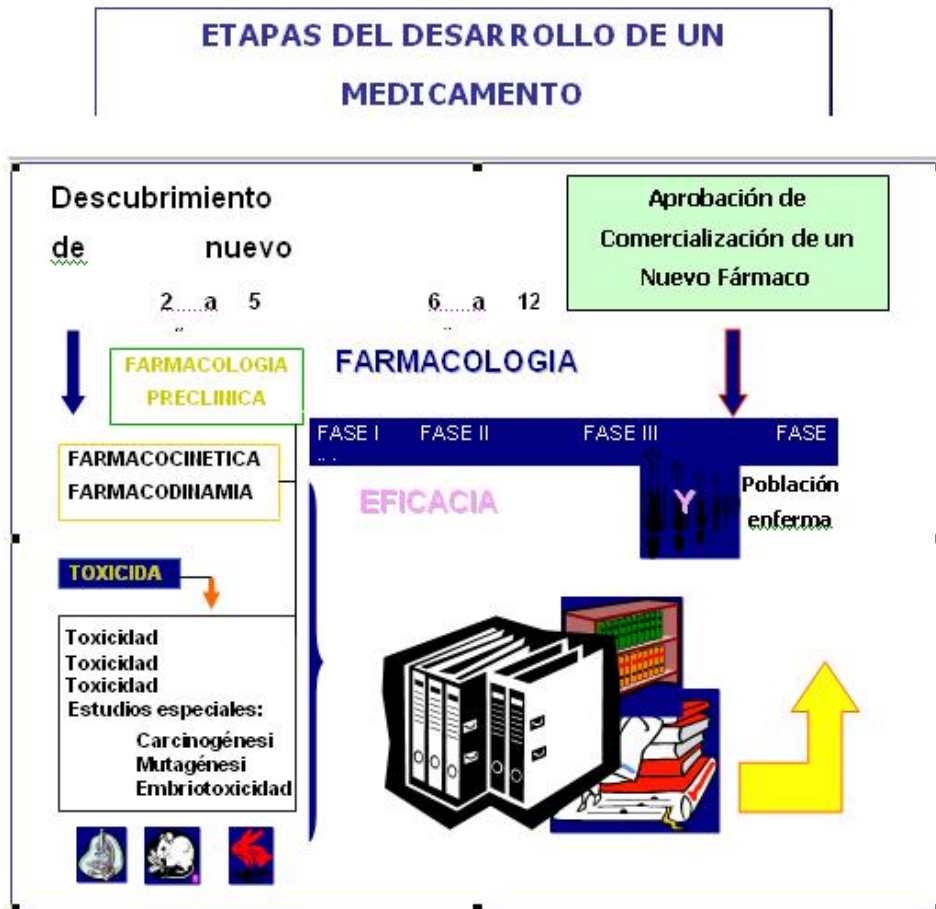
Así como los estudios observacionales requieren el financiamiento por parte de las entidades públicas o privadas que promocionan la investigación, la realización de ensayos clínicos no sería posible sin la participación de la industria farmacéutica. En la mayor parte de los casos, es precisamente el interés del laboratorio comprometido con el desarrollo de un fármaco quien promueve los estudios que determinarán su utilidad clínica.

En líneas generales, el sustento para la ejecución de un ensayo clínico se resume en los siguientes aspectos:

- J Que exista una buena chance de obtener un resultado positivo, a juzgar por los fundamentos previos (resultados in vitro, experimentación animal, información preliminar).
- J Investigación de una práctica que, si bien está aceptada, no ha sido rigurosamente evaluada.
- J Pérdida de eficacia de los tratamientos utilizados hasta ese momento.
- J Evaluación en mayor profundidad de regímenes en uso (toxicidad, farmacocinética).

- J Interés comercial en introducir nuevas moléculas.
- J Utilizar una molécula innovadora en varias indicaciones clínicas.
- J Monopolizar las patentes pertenecientes a una molécula para todas las indicaciones clínicas posibles.

Figura 5: Las distintas etapas que atraviesa el desarrollo de un medicamento.



Como se ilustra en la Figura 5, el desarrollo de una nueva modalidad terapéutica es un proceso gradual en el cual no se pueden saltar etapas. Muy por el contrario, el cumplimiento de una serie de pautas es el requisito fundamental para proceder al paso siguiente. La secuencia de dichos procesos se resume a continuación.

SÍNTESIS (1-2 años): A partir de un determinado problema médico y teniendo en cuenta los tratamientos disponibles en ese momento, un laboratorio farmacéutico encarga al departamento de

estudios básicos la síntesis de compuestos (8 a 10.000 de ellos), que en teoría podrían tener algún efecto terapéutico específico. Los distintos aspectos que abarca esta etapa incluyen:

- J Procedimientos de biología molecular y tecnología recombinante para los casos en que se pretende realizar terapia sustitutiva con el mediador naturalmente sintetizado por el ser humano (ejemplo, el interferón alfa).
- J Química de proteínas que permiten aislar el producto.
- J Química analítica para la caracterización del producto y síntesis en gran escala.
- J Estudios microbiológicos para determinar la esterilidad y ausencia de pirogenicidad.
- J Estudios inmunológicos en el caso que deba determinarse su inmunogenicidad (vacunas, antígenos) y pruebas de potencia.
- J Estudios sobre la eventual toxicidad de los compuestos.
- J Preparación de los documentos que exigen las agencias reguladoras para un medicamento nuevo (<investigational new drugs>)
- J Cuestiones legales vinculadas al patentamiento del producto, contratos y licencias con alguna otra entidad, a los efectos de profundizar y continuar los estudios.

ESTUDIOS PRE-CLINICOS (2-3 años): Los compuestos que hayan reunido los requisitos indispensables de aceptabilidad, serán utilizados en investigaciones pre-clínicas que comprenden 2 fases. En líneas generales, un número aproximado de 18 compuestos arriban a la Fase 1 (el examen de ingreso es extremadamente difícil) y en la misma se llevan a cabo los siguientes estudios:

- J Toxicidad aguda por medio de la administración a dos especies distintas de animales (mayormente roedores).
- J Investigaciones farmacológicas detalladas sobre su acción, duración y efectos colaterales.
- J Análisis y estabilidad de la sustancia activa.

Transcurridos estos estudios, aproximadamente dos tercios de los compuestos, pueden ser utilizados en los estudios de Fase 2, dirigidos a evaluar los siguientes ítems:

- J Farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

- J Toxicidad subcrónica por administración repetida a dos especies animales (generalmente roedores).
- J Estudios toxicológicos reproductivos tales como fertilidad y teratogenicidad.
- J Pruebas de mutagenicidad.
- J Desarrollo de un esquema de dosificación.

ESTUDIOS CLÍNICOS (3-4 años): Complimentada las investigaciones básicas se inician los estudios clínicos en seres humanos. Menos de la mitad de los compuestos que se emplearon en los estudios preclínicos son aceptables para su empleo en la Fase I (4-5 fármacos). Los objetivos fundamentales que persiguen estas investigaciones tienen que ver con el conocimiento acerca de:

- J La farmacocinética del compuesto
- J La tolerabilidad en voluntarios sanos, tendiente a caracterizar la dosis máxima tolerada y mínima efectiva, la relación dosis-efecto, la duración del efecto y las eventuales acciones indeseables.

Fase II (2-3 sustancias). La característica fundamental de esta fase es que en ella se llevan a cabo los primeros ensayos controlados para evaluar la eficacia del fármaco en los pacientes con la enfermedad en cuestión. La planificación de estos estudios requiere tener en cuenta una serie de aspectos esenciales. No obstante que la información preexistente indica que el fármaco puede ser efectivo, esta posibilidad aun no ha sido evaluada en pacientes. De ellos se desprende que no es ético administrar un nuevo medicamento a personas que pueden ser tratadas con los fármacos habituales en uso. Dicho en otros términos, el nuevo esquema terapéutico sólo se podrá probar en aquellos pacientes que no responden al tratamiento disponible o que bien presentan efectos tóxicos que llevan a la suspensión del mismo.

El requisito de trabajar a partir de enfermos con fracasos terapéuticos o intolerancias medicamentosas está orientado a que sólo se introduzcan fármacos de mayor eficacia y/o inocuidad. En lo referido a este último aspecto, los ensayos clínicos de Fase II también incluyen las evaluaciones de toxicidad crónica por administración repetida y los estudios de carcinogenicidad.

Por las características señaladas es evidente que este tipo de ensayos son abiertos y en muchas oportunidades a "un solo brazo", es decir un único grupo con un número reducido de pacientes. El nivel de eficacia que se obtiene a partir de estas investigaciones nos permite tener una idea aproximada de la magnitud del efecto, lo que se utiliza para el cálculo del tamaño muestral de la

fase siguiente. A modo de ejemplo, en los inicios de los años '90, a un grupo de expertos les tocó coordinar un ensayo abierto Fase II, en el cual se evaluaba la eficacia terapéutica del interferón gamma recombinante en la leishmaniasis mucocutánea. Como el tratamiento estándar para esta enfermedad infecciosa son los antimoniales pentavalentes, por razones éticas el protocolo establecía que sólo se podían incluir pacientes clínicamente resistentes a la medicación.

Cuando se traslada a los estudios preventivos basados en el empleo de vacunas, la Fase II puede adoptar modalidades distintas. Para determinar la eficacia de una vacuna sobre determinada enfermedad viral, un estudio fase II no sería lo suficientemente potente como para proveer una idea preliminar acerca de si los vacunados tienen menos chance de enfermar. Este inconveniente se supera fácilmente si se cuenta con una prueba de laboratorio fehaciente sobre el papel protector de la vacuna, tal como la medición de los niveles de anticuerpos neutralizantes específicos que induce la inmunización.

Fase III (1 sustancia). Se evaluará si el nuevo compuesto puede ser aplicado o no. Son los típicos ensayos multicéntricos en gran escala que deberán probar la eficacia e inocuidad de la intervención y determinar el perfil terapéutico de la misma. Dicho en otros términos se establecerán las siguientes pautas:

-) Indicadores
-) Dosis y tipo de administración
-) Contraindicaciones
-) Efectos Colaterales
-) Precauciones
-) Interacción con medicaciones concomitantes

Figura 6: Fases de la investigación farmacológica (13).



Si los resultados son exitosos (es difícil que el laboratorio patrocinante haya destinado tanto tiempo y dinero para un fracaso), se procede al Registro a nivel de las autoridades sanitarias, para su posterior lanzamiento y ventas, un trámite que demanda 2 a 3 años. Las instituciones más prestigiosas del mundo para otorgar las autorizaciones correspondientes son las comisiones de la Comunidad Económica Europea (EMEA) y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EEUU; en Argentina es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

El laboratorio deberá someter toda la documentación relevante de la sustancia para que sea analizada por los comités de expertos en ensayos clínicos, en estudios farmacológicos y en toxicología. Una vez que se obtiene la aprobación, se prepara el lanzamiento al mercado, se establecen los planes de comercialización y se procede a entrenar a los agentes de propaganda – Licencia Marketing -. Es responsabilidad del laboratorio efectuar los controles de calidad en la producción del fármaco, es decir, el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP sigla en inglés). Vale mencionar que la industria farmacéutica multiplica la inversión realizada en investigación y desarrollo por 3 o 4 veces para la difusión o marketing del producto farmacéutico que ha salido al mercado, dejando de lado muchos aspectos relacionados a la utilización del mismo en forma masiva y que, posteriormente, su impacto en la población es muy serio y de alto riesgo.

Existe una fase adicional: Fase IV o de farmacovigilancia, que está orientada a detectar efectos tóxicos no constatados en las etapas previas. Se definen áreas no estudiadas previamente, por ejemplo dosificación en ancianos, en niños, en pacientes con falla renal, etc. Esto significa que la aprobación de una droga para su comercialización no significa el fin de la investigación. De vez en cuando se notifica que determinado laboratorio retira de circulación un medicamento – recall - a raíz de un efecto adverso severo, que para ejemplificar se presenta cada 50.000 pacientes. Si el tamaño

muestra del ensayo Fase III con el que se obtuvo la aprobación hubiese sido de 7500 enfermos, habría habido una muy baja probabilidad de observar dicho efecto, puesto que el error beta era bastante elevado para detectarlo. Recordar que el error beta es la probabilidad de no encontrar la diferencia (para este caso en términos de inocuidad) cuando en realidad la misma se halla presente. La importancia sanitaria de la farmacovigilancia queda claramente visualizada en la tabla 1 de Tognoni y Laporte donde se compara la eficacia (fase III) con la efectividad (fase IV) Cuadro 1.

Cuadro 1

COMPARACIÓN EFICACIA VERSUS		
	Ensayo Clínico Controlado (EFICACIA)	Práctica Clínica Habitual (EFECTIVIDAD)
N° DE PACIENTES	10 ² -10 ³	10 ⁴ -10 ⁷
PROBLEMA ESTUDIADO	Bien definido	Mal definido, a menudo enfermedades asociadas
DURACION	Días-semanas	Días a años
POBLACION	Excluye a los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres, gestantes, niños, personas de edad, etc.	Potencialmente toda la población, mayor heterogeneidad
OTROS TRATAMIENTOS	A menudo se evitan	Es probable que se tome más de un fármaco a la vez
DOSIS	Generalmente fijas	Generalmente variables
FORMAS DE USO	Generalmente continua	A menudo intermitente
CONDICIONES	Seguimiento riguroso Pacientes mayor informados	Seguimiento menos riguroso Pacientes menos informados

Tognoni y Laporte

Para el caso de los ensayos clínicos, han sido publicadas las guías y normas de procedimiento internacionales, las cuales permiten observar los posibles efectos potenciales, dando lugar a la evaluación del nuevo fármaco.

En el marco de la legislación y ética, los ensayos clínicos están siendo intervenidos por los comités de ética y la autoridad sanitaria respectiva.

Un dato que llama la atención está vinculado con la privatización de las actividades de pesquisa en los EEUU, donde cada vez más las investigaciones son tercerizadas, siendo la responsabilidad de las organizaciones privadas con fines de lucro (CRO sigla en inglés), en sustitución de los centros académicos, correspondiendo un aumento de un 20% en 1992 a un 60% en 1998. En esas circunstancias, cabía esperar que fuera cuestionada la independencia de las empresas contratadas, con la divulgación de los resultados encontrados, ya que los mismos son propiedad de la industria farmacéutica.

Resaltan las discrepancias entre el número de productos estudiados y los que se introducen al mercado; en el año 1970, en los EEUU, 703.900 sustancias nuevas (de síntesis o de origen natural) fueron testeadas en cultivos y en animales, de las que en sólo mil, se hizo evidente el interés en proseguir rumbo a los ensayos clínicos. En las tres etapas sucesivas de esos estudios, una proporción significativa de sustancias fueron siendo dejadas de lado (ver Cuadro 2, con los datos resultantes de una muestra de 93 ensayos clínicos realizados entre 1970 y 1982); de las que terminan entrando al mercado un número importante no representan, de hecho, innovaciones terapéuticas significativas. Se calcula, en realidad, que para lanzar uno o dos productos al mercado, se hace necesario investigar cerca de diez mil moléculas, un trabajo en el que se gastan entre diez y quince años.

Cuadro 2: Mediana en meses de la duración de los ensayos clínicos de nuevos fármacos y porcentaje de abandono por fracaso, en 93 ensayos seleccionados.

**MEDIANA EN MESES Y PORCENTAJE DE
 ABANDONO POR FRACASO EN 93 ENSAYOS
 CLÍNICOS ELEGIDOS – Año 2002**

ETAPAS Ó FASES	MESES (Mediana)	Rango de abandono por fracaso (%)
Etapa I: El medicamento se administra a un número pequeño de voluntarios sanos para comprobar la absorción, el metabolismo y la posible toxicidad.	15,5	25
Etapa II: El medicamento se administra bajo condiciones, cuidadosamente controladas, a unos pocos, y enseguida, a decenas de pacientes que sufren de la enfermedad que se quiere tratar.	24,3	52
Etapa III: El medicamento se administra, siguiendo el método doble-ciego, a dos muestras que pueden incluir miles de personas portadoras de la enfermedad. Paralelamente se realizan tests de toxicidad de largo plazo.	36,0	36

Fuente: Metodología de la Investigación clínica. Capítulo 22. Ciencia y sociedad. España 2002.

Sin embargo, las circunstancias individuales de cada ensayo clínico hacen imposible establecer una regla general que sea aplicable a todos los estudios; cada ensayo clínico requiere una consideración cuidadosa teniendo en cuenta los aspectos más relevantes del mismo.

Un ejemplo interesante para el análisis resulta de un estudio que no fue patrocinado por una compañía farmacéutica y se conoce en Estados Unidos bajo el nombre de ALLHAT (abreviatura de Estudio sobre el Tratamiento de Antihipertensión y Disminución de Lípidos para Prevenir Ataques Cardíacos, según sus siglas en inglés); se realizó un estudio titánico sobre los tratamientos para la presión alta (hipertensión) y, en su gran mayoría, el estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Sangre, Pulmones y Corazón, una organización que forma parte del Instituto Nacional de Salud (NIH). El ALLHAT duró ocho años e involucró a más de 42.000 personas y a más de seis clínicas; fue el más grande estudio médico del tratamiento para la presión alta en la historia americana.

Comparó cuatro tipos de drogas:

- 1) un bloqueador de canales de calcio
- 2) un bloqueador alfa-adrenérgico
- 3) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- 4) un diurético genérico (“píldora de agua”) de un tipo que está en el mercado desde hace cincuenta años.

Los resultados, publicados en 2002 por el The Journal of the American Medical Association, fueron impactantes. Para sorpresa de casi todo el mundo, el diurético tradicional da tan buenos resultados como los demás para bajar la presión, e incluso funciona mejor, pues previene algunas de las devastadoras complicaciones de la presión alta, principalmente los problemas cardíacos y los infartos. Los participantes que tomaron el diurético tenían menos probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca que los que tomaron el bloqueador de los canales de calcio y menos probabilidades de desarrollar insuficiencia que los que tomaron el inhibidor de la angiotensina. El Director del Instituto fue categórico en sus conclusiones: “El ALLHAT demuestra que los diuréticos son la mejor opción para tratar la hipertensión, tanto médica como económicamente”.

Los estudios como el ALLHAT son poco frecuentes. En general, el NIH no pone a prueba en forma clínica a las drogas; más bien, se centra en la investigación básica de los mecanismos subyacentes a las enfermedades y deja que las compañías que fabrican los fármacos se encarguen de los estudios. Pero a veces hace excepciones. El estudio ALLHAT empezó en 1994 porque la gente estaba cada vez más disgustada con el hecho de no saber cuál de los cientos de medicamentos para la presión alta que derivan de siete clases de estudios independientes no puede ser considerado la última palabra en este tema. El ALLHAT fue un llamado de alerta, ya que planteó la posibilidad de que los “milagros” que enorgullecen tanto a la gran industria farmacéutica no sean milagros en absoluto, ya que quizás los nuevos medicamentos sean peores que los antiguos. Para conocerlo se deben comparar de igual a igual.

La Food Administration Drug (FDA) continúa debatiendo sobre los Puntos 29 y 30 de la Parte C – Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica – de la Declaración de Helsinki (2004). En el párrafo 29 se reafirma el cuidado, al utilizar ensayos con placebo, que solamente son aceptables éticamente en ciertos casos y cumpliendo con determinadas condiciones; en el párrafo 30, sostiene que los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos

disponibles, identificados en el estudio. Ambos párrafos aún no están resueltos por la FDA ya que son múltiples los intereses que se ponen en juego, además de contar con apoyo político la industria farmacéutica dentro de los representantes de estado respectivamente.

La actual globalización de la investigación y la fuerza de la industria condicionan dramáticamente las inequidades que existen, a nivel mundial, en el campo de la salud, donde los ensayos clínicos conforman un porcentaje elevado de la mencionada investigación. Sólo una mínima parte de los billones que se invierten en investigación está orientada a las enfermedades que matan a la mayoría de la gente, tal como lo indica el llamado "10/90 gap" (véase Global Forum for Health Research, 2004).

El problema del control de la actividad científica se ha vuelto crucial. La recuperación del control sobre la pertinencia social de la ciencia por parte de los científicos, en primer lugar, pero muy especialmente por parte de la sociedad civil en su conjunto, necesita una reforma del modo de pensamiento. "Todo científico sirve como mínimo a dos dioses, que a lo largo de la historia y hasta hoy, le han parecido absolutamente complementarios. Hoy se debe saber que son, además de complementarios, también antagonistas. El primer dios es el de la ética del conocimiento, que exige se sacrifique todo a la sed del conocer. El segundo es el dios de la ética cívica y humana." (Morin, E. 1984:43).

En síntesis, los ensayos clínicos constituyen una herramienta que sí o sí debe utilizarse para el desarrollo y aprobación de un nuevo fármaco, por cuanto la producción de un medicamento para neutralizar la enfermedad ha sido muy positiva, pero su extensión hacia una medicina sometida por el mercado de la prescripción compulsiva ha traído diversos inconvenientes. Esto arroja luz sobre el paradigma reinante y las creencias que lo constituyen; en muchas oportunidades un médico necesita mucho más coraje intelectual y mayor integridad moral para no recetar un fármaco que para recetarlo.

Evidentemente, los grandes centros internacionales de investigación tienen sus propios valores y estándares que surgen de su trayectoria, así como sus patrones de calidad; sin embargo, en muchas oportunidades se adoptan y se recibe un certificado de calidad, objetivos y valores, olvidando que la ciencia es una construcción social, un producto cultural que mantiene relaciones esenciales, y no meramente accidentales o contingentes, con el contexto político-institucional en que se la aplica. Por ello, Argentina es un país expuesto a "adoptar" lo enviado por grandes centros internacionales de investigación y olvida que no se dispone de reglamentaciones claras y seguras, que faltan políticas públicas relacionadas, que hay muchos intereses económicos que ciegan a

investigadores y una población expuesta muy necesitada de contención y desprotegida del mercado científico que la rodea.

3. Aspectos éticos

El respeto de los principios éticos es un punto crítico y fundamental en la investigación médica que debe garantizarse de forma consistente y efectiva. La adherencia de un protocolo a estos principios es una cuestión tan fundamental como los aspectos metodológicos del mismo. Actualmente es casi imposible que un investigador logre obtener financiación para su proyecto o pueda publicar los resultados del mismo si la documentación no ha sido aprobada por un Comité de Bioética. Aun cuando se contemplen todas las reglas éticas que deben tenerse en cuenta en la investigación médica (Declaración de Helsinki – Anexo III), existen situaciones que pueden plantear “incomodidades” al momento de decidir qué tipo de diseño aplicar. Como ejemplo, un ensayo de vacunación para prevenir una enfermedad que en algunos casos es letal y 1/3 de los participantes debe recibir placebo, ¿cuando la información previa sugiere que la vacuna tiene una chance bastante buena de ser efectiva!

Para no ser invadidos por el desaliento o asegurar que la propuesta es consistente en sus fundamentos éticos, es necesario tener presente algunas recomendaciones:

- J Un proyecto que carece de mérito científico (vaguedad de la pregunta, diseño incorrecto, datos que no contestarán los interrogantes) se aparta de la ética por definición.
- J Otra cuestión que se debe sopesar siempre es la relación riesgo/beneficio. Ello implica que en algunos casos aparezca justificado llevar a cabo un ensayo terapéutico con un fármaco de conocida toxicidad, si existen razones para suponer que el mismo servirá para tratar una enfermedad grave para la cual las terapéuticas disponibles son de escasa eficacia.
- J Dos aspectos que también hacen a la ética de la investigación médica son los referidos a la confidencialidad y coerción. El primero de ellos tiene que ver con el compromiso del investigador de no revelar la identidad de la persona a quien pertenecen los datos. Para los casos en que la enfermedad por sí misma ya es problemática (por ejemplo SIDA o lepra o tumores) conviene que sólo un integrante del grupo de investigadores sea el depositario de esa información.
- J Referido a la coerción, es necesario una profunda autocrítica del investigador en torno al ejercicio de alguna forma de presión sobre el paciente para que participe del estudio, en aras de un bien mayor.

3. 1. El rol del comité: tipos de comités

Distintos sucesos históricos determinantes han sido los precursores de la creación de Comités de Ética; sin embargo, es necesario establecer algunas distinciones con la finalidad de evitar confusiones con la terminología aplicada (ejemplo: comité de expertos o tribunal de ética), a saber:

a) comités que dependen de una instancia nacional, o supranacional, conocidos también con el nombre de "comisión";

b) comités que dependen de una instancia local (hospital, universidad, asociación médica), se distinguen por su objeto y finalidad en:

I. comités de ética en investigación

II. comités de ética clínica

Comités de Ética en Investigación (CEI): tienen poder de veto y son obligatorios en numerosos países, por ley en Francia o por uso y costumbre (EEUU, Canadá, Suiza, Bélgica). Los protocolos se evalúan en el marco de reglas expresadas en códigos internacionales sobre la experimentación humana. Se encargan de evaluar la aceptabilidad ética de los protocolos de investigación y su dictamen es decisivo en cuanto a la viabilidad o no de un estudio científico. Si bien existe aun cierta controversia en términos de hasta dónde el CEI debe extender su control, la mayoría de las normas indican que debe ejercer también monitoreo en el curso de la investigación.

Comités de Ética Clínica (CEC), son de aparición algo más reciente. El movimiento de los CEC nace en EEUU con el Comité de Seattle y especialmente con el caso de Karen Quinlan, dando espacio formal en centros hospitalarios a la creciente problemática bioética de la práctica médica asistencial. Su conformación es variable, pero debe ser multidisciplinaria y se sugiere que algunos de sus miembros sean externos al hospital. Podemos distinguir funciones de tres órdenes:

- J Consultiva: consulta ética
- J Normativa: elaboración de líneas directrices y
- J Educativas: por medio de debates, conferencias, sesiones informativas.

Su propósito es la búsqueda de alternativas éticamente aceptables en temas muy variables como cese de tratamiento, veracidad, políticas de reanimación, nivel de cuidados, tratamiento del dolor, consentimiento, distribución de recursos. Sus dictámenes, a diferencia de lo que ocurre con los CEI, no son vinculantes; generalmente, lo que está en juego son los conflictos de valores que llevan a situaciones dilemáticas para las cuales no existe, entonces, una única alternativa válida, ésta es la

principal razón por la cuales estos CEC ofrecen opinión prudente fundamentada, pero sus decisiones no son obligatorias.

Las funciones de ambos comités: CEI y CEC son muy distintas; si bien a los dos compete el análisis de las implicancias éticas de acciones médicas, el objeto sobre el que trabajan es esencialmente distinto, es por ello que la pericia que se requiere en sus integrantes también es distinta.

3. 2. Comités de ética: regulación normativa en la Argentina

La ética es un tipo de reflexión, de deliberación, sobre los principios y los valores que se eligen, en cada caso, para orientar la acción, pero no se trata de una reflexión solitaria a la manera de un monólogo de la conciencia, sino de un diálogo fértil que acepta el desafío de pensar con otros, es decir de incluir a los otros como interlocutores válidos en un diálogo abierto y horizontal. Argentina debe transitar un camino largo, que comenzó hace algo más de una década a reglamentarse, pero aun quedan muchas cuestiones que deben ser normatizadas y legisladas al respecto.

A nivel Nacional:

* Ley Nacional 24742/96, en el artículo 1 establece "que en todo hospital del sistema público de salud y seguridad social, en la medida que su complejidad lo permita, deberá existir un Comité Hospitalario de Ética, el que cumplirá funciones de asesoramiento, estudio, docencia y supervisión de la investigación respecto de aquellas cuestiones éticas que surjan de la práctica de la medicina hospitalaria." El artículo 2 menciona una conformación interdisciplinaria, sin aclarar este concepto, y establece que la actividad del comité será dependiente de la dirección del hospital. Se entiende que la independencia de cualquier comité de ética es requisito fundamental para evitar conflictos de interés. El artículo 3 menciona catorce temas sobre los que versará su actividad, uno de ellos es la "experimentación en humanos" y los restantes corresponden a la ética clínica. El artículo 4 establece que las recomendaciones del comité "no tendrán fuerza vinculante", lo cual se compadece con lo esperable para un CEI. Es para destacar que no hay diferencias atribuibles a las funciones entre los CEC y los CEI.

* Decreto 426/98. La Comisión Nacional de Ética Biomédica, es creada con el fin de contar con una entidad asesora en temas de bioética, entre cuyas razones y funciones no se menciona el área de investigación. Refiere que "el avance tecnológico en las ciencias biológicas y médicas ocasiona (...) problemas éticos, morales y legales..." y prevé estos problemas en torno al "proceso de toma de

decisiones en materia de salud, con la asignación de recursos escasos y la interpretación operativa de los conceptos de equidad, solidaridad, eficacia y calidad de los servicios". Entre los fundamentos de su creación sólo se mencionan las funciones propias de un CEC y no se hace referencia alguna a la necesidad de control ético de la investigación biomédica ni a la posibilidad de crear o promover instancias con tal fin. Explícitamente en el artículo 1 inciso d) se plantea como objetivo "promover que en todas las instituciones de salud se organicen y funcionen Comités de Ética Biomédica".

* Teniendo en cuenta las recomendaciones y guías internacionales, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) sancionó la Disposición N° 5330/97 – Anexo IV- la cual establece el "Régimen de Buenas Prácticas en Estudios de Investigación en Farmacología Clínica", que prevé tanto los requisitos científicos que deben reunir los estudios, como también los requerimientos éticos y legales (5) (11).

Es importante destacar que se resalta la prevalencia del bienestar individual de la persona que participa en el estudio, por sobre los intereses de la ciencia y la comunidad.

Así, todo ensayo clínico debe contar, antes de su autorización por parte de ANMAT, con la aprobación de un comité de ética independiente del patrocinador del estudio y del investigador. Una de las funciones de dicho cuerpo es verificar que se garantice la seguridad, la integridad y los derechos de los participantes. Para permitir esos objetivos, deben estar constituidos por personas provenientes de diferentes ámbitos, incluyendo profesionales de distintas disciplinas y también a quienes tengan una probada trayectoria en actividades relacionadas con la ética y con la defensa de los derechos humanos.

La disposición establece la presentación de un modelo de consentimiento informado para la persona que participe en un estudio clínico. Este documento es uno de los presupuestos esenciales dentro de la investigación científica, el cual debe ser otorgado de forma libre, clara, espontánea, voluntaria y consciente. Debe estar redactado en un lenguaje adecuado a las circunstancias personales, culturales y sociales del participante, tratando de evitar el vocabulario técnico. La absoluta transparencia de este proceso garantiza la protección y respeto de los derechos de los voluntarios sanos o enfermos.

El consentimiento informado posee dos partes:

1.- La información escrita, tendiente a que cuente con suficientes elementos de juicio para la toma de una decisión consciente, explicación de la intervención, con sus riesgos y beneficios e información sobre la realización de todos los procedimientos médicos que se le realizarán.

2.- La instrumentación del consentimiento informado propiamente dicho se realiza en un formulario, en el cual el paciente declara:

- a- haber recibido explicaciones sobre la naturaleza de la investigación, sus efectos previsibles, los riesgos relevantes y los riesgos especiales o menos frecuentes;
- b- que se le informaron métodos alternativos de tratamiento o investigación;
- c- que pudo hacer las preguntas que estimó necesarias;
- d- es necesario dejar constancia de que el paciente está satisfecho con las explicaciones dadas y que las ha comprendido.

El escrito debe ser firmado por el voluntario, un testigo y el profesional del equipo de investigación que realizó el proceso de toma de consentimiento, poniendo cada uno de ellos de su puño y letra la fecha, firma y aclaración, y un número de documento identificadorio.

Requisitos mínimos del consentimiento:

- J El carácter confidencial de la información relativa al estudio, los datos personales del paciente;
- J Los objetivos, métodos y ventajas potenciales previstas en el estudio;
- J Las alternativas terapéuticas;
- J Los posibles riesgos inherentes al ensayo y las incomodidades que pueda acarrear al paciente;
- J La libertad que tiene el participante de retirar su consentimiento y/o participación en cualquier momento, sin explicar las causas ni que ello derive en un perjuicio para él;
- J Que el patrocinante y/o investigador proveerán en forma gratuita la medicación en estudio;
- J Que, si el paciente/voluntario sano no puede prestar por sí mismo el consentimiento, éste deberá recabarse de su representante legal;
- J Que el patrocinante afrontará los costos provenientes de la investigación clínica, tanto los gastos de los procedimientos utilizados como los daños ocasionados al paciente como consecuencia de su participación;

- J) Que la firma del consentimiento informado no implica la renuncia del paciente a ninguno de los derechos previstos en la normativa legal vigente.

Se puede apreciar que las exigencias de la disposición, como así también la actuación de los comités de ética y las recomendaciones contenidas en las normas y guías internacionales, han incidido positivamente en la formulación de los consentimientos informados. Ello deja entrever que los derechos del paciente y los aspectos éticos del protocolo ocupan un lugar fundamental a la hora de conducir una investigación en seres humanos.

A nivel provincial y municipal

Algunas provincias han creado comités de ética a instancias de legislación propia. De igual modo, los municipios de ciudades que han creado los Comités de Ética Hospitalarios o de Bioética, lo han hecho con la intención de vincular las distintas instancias, ya sea provincial y/o nacional respectivamente.

Es para destacar la ley de la Provincia de Buenos Aires, Ley 11044/91, que en el capítulo 1 Título 2, establece que las investigaciones "deben ser aprobadas por los comités de ética y de investigación del establecimiento o institución de salud. En toda institución de salud con funciones de investigación deberán funcionar en forma continua un comité de ética y un comité de investigación." En el Título 4 del mismo capítulo, artículo 36, señala que sus funciones serán: "a) asesorar al responsable de la institución sobre la autorización de investigaciones, sobre la base del protocolo de investigación y de la supervisión directa; b) asistir al equipo de investigación y c) controlar la aplicación de esta ley y su reglamentación".

Cuadro 3

Fortalezas, Oportunidades, Debilidades y Amenazas (FODA) de los Comités de Ética

F.O.D.A.: COMITÉ DE ÉTICA			
OPORTUNIDADES	AMENAZAS	DEBILIDADES	FORTALEZAS
<ul style="list-style-type: none"> ● Interés de la opinión pública en temas bioéticos ● Sensibilización de los medios masivos de comunicación ● Debate público y parlamentario <i>Necesidad</i> (percibida) de regulación transformada en <i>demanda</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ● Confusión con <i>tribunales</i> de ética ● Confusión con comités de <i>notables</i> ● Confusión con entes <i>obstaculizadores</i> de la actividad científica ● Canalización de sus funciones. Comité de Ética Independientes <i>vinculados</i> a las CRO 	<ul style="list-style-type: none"> * Confusión entre Comité de Ética Clínica y Comité de Investigación * Anarquía en la denominación * Interdisciplinaridad "retórica" * No dependencia, con el consiguiente conflicto de intereses * Dictámenes, en algunos casos, no vinculantes en investigación * Falta de previsión de recursos materiales y financieros * Falta de planes de capacitación continua de sus miembros 	<ul style="list-style-type: none"> * Institucionalización de los Comité de Ética (CE) * Recursos Humanos de los CE * Recursos Humanos fuera de los CE * Orientación y seguimiento de la investigación

Cuadro 3: FODA de los Comités de Ética. Fuente: Elaboración propia.

4. Aspectos clínicos / médicos

En el contexto actual de la medicina no es razonable valorar, simplemente, si lo que se está haciendo es bueno: es necesario plantearse si es lo mejor entre todas las alternativas disponibles; aunque en ocasiones la respuesta es clara, en muchas otras, cuando existe incertidumbre, decantarse por una u otra opción sanitaria es una cuestión simplemente de preferencias en que difícilmente puede elegir exclusivamente el profesional sanitario. En estos casos, el balance de riesgos y beneficios puede alterarse sustancialmente a partir de los valores y preferencias del paciente, que además, se ven afectados por otros factores no controlados por los profesionales sanitarios, tales como la información de diversa calidad y la incorporación consciente o inconsciente a su acervo personal, lo cual puede influir notablemente en el punto de vista del paciente sobre la decisión a tomar.

Por tanto, disponer de Normas de Buenas Prácticas Clínicas favorecen al profesional, ya sea en su accionar cotidiano como en lo referente en la toma de decisiones.

4. 1. Normas de buenas prácticas clínicas.

La Buena Práctica Clínica (BPC) es un estándar internacional ético y de calidad para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, acorde con la Declaración de Helsinki, y que los datos clínicos del estudio son creíbles. La Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) propone los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso en Humanos, cuyos lineamientos fueron debatidos y han sido adoptados por las entidades regulatorias de la Unión Europea, Japón y EEUU (1999) (Anexo V).

Las Normas de Buena Práctica Clínica son un conjunto de condiciones que se deben cumplir en un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos.

Asimismo la Constitución Nacional, en su Artículo 75 inciso 22, deja expresamente de manifiesto los Derechos Humanos y demás Derechos que se deben respetar a todos los ciudadanos de nuestro país.

La primera parte de la definición indica que el experimento corresponde realizarse según un protocolo científicamente adecuado. Precisar lo que se entiende por "científico" es muy complejo, por lo que parece suficiente exigir que el protocolo responda a los principios establecidos por la Food and Drug Administration o instituciones similares para calificar el ensayo como "adecuado y bien controlado" (Argentina dispone de la legislación, pero se da por supuesto que se realizan los controles, desarrollos, auditorías y/o monitoreos que se correspondan con un protocolo científicamente adecuado).

Estos principios son:

- J los objetivos deben estar claramente definidos,
- J el diseño experimental debe permitir una comparación válida con un grupo de control,
- J el procedimiento de selección de pacientes debe comprobar que los sujetos padecen el proceso que se pretende estudiar,
- J el método de asignación a las diferentes modalidades de tratamiento debe asegurar la formación de grupos comparables,
- J se deben haber adoptado las medidas necesarias para reducir al máximo los sesgos de los sujetos y de los observadores,
- J se debe disponer de métodos y/o modalidad bien definida (es decir que los datos recogidos cumplan con estándares reconocidos) para registrar la respuesta de los pacientes,
y
- J los resultados del ensayo deben ser analizados adecuadamente.
- J Se debe validar y controlar el proceso diseñado, evitando la mayor cantidad de desviaciones,
- J Los procedimientos son diseñados en forma individual acorde al proceso de aplicación y cumpliendo con el objetivo del ensayo.

A estas exigencias se pueden añadir otras dos:

- J se debe demostrar la necesidad de efectuar el ensayo, en relación con la gravedad del proceso patológico estudiado, la necesidad de conocer mejor la eficacia del tratamiento y la existencia de razones que permitan suponer que el tratamiento en estudio puede aportar un beneficio adicional, y
- J se debe prever la inclusión del número necesario de pacientes con el fin de asegurar que el estudio tendrá un poder suficiente.

La segunda parte de la definición se refiere a la protección de los derechos de los pacientes que participan en un ensayo clínico. El registro de un medicamento, es decir, la autorización de su comercialización, tiene la intención de resguardar los derechos de la población en cuanto a la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos con que será tratada en caso de enfermedad. Cuando se trata de productos o sustancias cuya seguridad y eficacia todavía no ha sido demostrada (como ocurre con los productos en fase de investigación clínica), la protección de los pacientes que serán tratados con ellos exige una atención todavía más cuidadosa. Además, el método del ensayo clínico implica eventuales problemas que exigen una profunda atención a cuestiones de índole ética:

- J cuando se trata a un paciente con un medicamento de eficacia desconocida, se impide que sea tratado con un medicamento cuya eficacia tal vez se halle suficientemente demostrada,
- J la asignación de los pacientes a los tratamientos se debe efectuar al azar, impidiéndoles que elijan el tratamiento que prefieren (aleatorio),
- J el paciente, y en ocasiones el propio médico, desconocen el tratamiento asignado, lo que puede aportar una inquietud adicional sobre los resultados que se espera obtener (ciego para evitar subjetividad),
- J las mismas circunstancias se dan cuando el paciente es informado de que puede ser tratado con un placebo, y, por último,
- J el paciente puede ser sometido a exploraciones que no son imprescindibles para el adecuado seguimiento de su enfermedad.

El tercer aspecto de la definición hace referencia a la protección contra el fraude en la investigación médica. El ser humano es capaz de delinquir y el delito más específico de la investigación es el fraude. Todos los que participan en un ensayo clínico (promotor, monitor, investigador y el propio paciente) pueden cometer este delito.

El promotor puede participar en un fraude si no establece los mecanismos necesarios para evitarlo, es decir, si no dispone de una estructura adecuada de garantía de calidad en investigación clínica. Hay que tener en cuenta, no obstante, que las primeras unidades de este tipo no se introdujeron efectivamente hasta 1977. En el momento actual, no todas las compañías disponen de este tipo de unidades.

El monitor está en condiciones óptimas para cometer fraude, especialmente cuando se trata de ensayos clínicos multicéntricos, pues es él quien recibe los formularios de registro de casos, quien los codifica y quien redacta el informe del ensayo clínico.

El investigador puede cometer muchos tipos de fraude en investigación clínica; en realidad existe una amplia bibliografía sobre este tema, como el informe especial publicado en 1985 en el *New England Journal of Medicine*, que expone las irregularidades detectadas por la FDA en inspecciones efectuadas a 41 investigadores que fueron sometidos a un proceso disciplinario. Estas irregularidades fueron detectadas en 964 inspecciones realizadas en el curso de 6 años y condujeron a la descalificación por la FDA de 41 investigadores, lo que da una frecuencia de descalificaciones de un 4%, cifra bastante elevada. Los resultados de estas inspecciones no son necesariamente representativos, porque no se efectuaron al azar, sino que se eligieron los ensayos que tenían mayor importancia para el eventual registro de nuevos medicamentos.

Un caso típico fue publicado en 1980 en el *Wall Street Journal*. El "Dr 24" había efectuado doce ensayos clínicos con psicofármacos para varios laboratorios farmacéuticos de gran importancia, tratando en cada ensayo sólo a 3 o 4 pacientes, en lugar de los 60 previstos en el protocolo. La esposa del "Dr 24" había cumplimentado los formularios de acuerdo con las siguientes instrucciones: "haz que les vaya mejor a casi todos, unos pocos han de quedar igual y algunos que vayan peor".

La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica ha incrementado sus actividades en este campo, denunciando casos de posible fraude ante el General Medical Council británico. Debe mencionarse que en estos casos las sanciones pueden ser muy importantes, e incluso pueden llegar a la suspensión profesional.

En el caso del paciente, el fraude tiene características especiales: el fallo de la observancia de la prescripción, aunque, desde luego, no constituye un delito, puede influir decisivamente en los resultados de un ensayo clínico.

Recientemente se han modificado las Disposiciones N° 969/07 y N° 5330/07 relacionadas con el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica; la misma tiene

como centro la modificación de varios de los aspectos vinculados a la protección de los derechos de los pacientes y el cuidado de la salud de la población expuesta – Disposición 6550/08 – (Anexo VI).

Una manera de graficar los distintos actores (piezas) que intervienen en las Buenas Prácticas Clínicas es hacerlo con un puzzle donde todas las piezas son fundamentales para llevar adelante un proyecto de investigación farmacoclinico -Figura 1-, quedando plasmado que todos y cada uno de ellos son indispensables para llevar adelante un Ensayo Clínico.

Figura 1



Figura 1: Dra. Serrate. VIII Congreso de Farmacia Hospitalaria. 2008

El problema de la falta de observancia de la prescripción induce a exponer un aspecto de las normas de buena práctica clínica que da lugar a un elevado porcentaje de irregularidades en caso de auditorías o de inspecciones, por parte de las autoridades sanitarias: la supervisión de la distribución de las muestras de un producto en desarrollo clínico. En primer lugar, el investigador está obligado a registrar, con toda exactitud, la prescripción que efectúa a cada paciente incluido en un ensayo clínico y además, debe efectuar un recuento de las unidades que éste debe devolverle una vez terminado el período de tratamiento. La finalidad de este registro estriba, lógicamente, en comprobar el grado de cumplimiento de la prescripción. Aunque en realidad parece que este

método exagera ampliamente el grado de cumplimiento, sigue siendo exigido porque se trata del procedimiento más simple de los disponibles para dicha finalidad, en todo caso, mucho más simple que añadir marcadores biológicos a las muestras, efectuar determinaciones de niveles plasmáticos o utilizar dispensadores que registran electrónicamente cada abertura, de frasco u otro contenedor, que el paciente efectúe. Por otra parte, el investigador debe devolver al promotor todas las muestras que no han sido utilizadas; esta medida tiene por objeto asegurar que los productos en fase de desarrollo clínico sean administrados exclusivamente a pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Además, el promotor debe llevar un cuidadoso registro de la distribución de las muestras del producto en ensayo clínico. Para ello, debe disponer de un documento firmado por el farmacéutico del centro de investigación, en el que se reconozca la recepción de las mismas. Esta obligación está condicionada históricamente: en 1960, en ocasión de la tragedia de la talidomida, la FDA tenía constancia de que unos 50 investigadores estaban utilizando este fármaco; posteriormente se comprobó que, en realidad, lo habían recibido 1.248 médicos y que se había administrado a más de 20.000 pacientes. Aunque en Estados Unidos sólo se produjeron 17 casos de focomelia (en Alemania se registraron más de 4.000), este hecho determinó el desarrollo de una estricta normativa en materia de ensayos clínicos con nuevos medicamentos, que quedó condensada en el documento A Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug, más conocida como IND, y a una rígida supervisión de la distribución de los productos en fase de desarrollo clínico.

En cuanto a las disposiciones legales, las agencias de regulación y las asociaciones de la industria farmacéutica de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón han promovido la Conferencia Internacional de Armonización, cuyo objetivo es facilitar el desarrollo y la disponibilidad de nuevos medicamentos. Entre los múltiples temas abordados, se encuentran las normas de buena práctica clínica, que fueron aprobadas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea en enero de 1996. Esta normativa difiere en algunos aspectos de la mencionada anteriormente

5. Aspectos políticos sociales vinculados a la investigación farmacoclínica

Los progresos de la tecnología y la ciencia han impactado en las ideologías y en el conocimiento, significando el desarrollo de concepciones diversas y con frecuencia contrapuestas a la sociedad,

con la aparición de gran cantidad de autores para la defensa de cada alternativa y de instituciones dedicadas a la investigación. Las repercusiones de los avances en la sociedad abarcan una amplia gama de efectos sobre la cultura, la educación, la defensa, la población mundial, la urbanización, el medio ambiente, las fuerzas de trabajo, la política, etc. La aparición de la computadora ha resultado una herramienta intelectual lo suficientemente poderosa para hacer eficaz conocimientos teóricos complejos. Una tecnología intelectual, es la sustitución de juicios intuitivos por algoritmos. Resulta discutible que éste sea el procedimiento adecuado para “ordenar la sociedad de masa”, para “realizar el sueño de un alquimista social”, sin embargo, es indudable que la aparición de los sistemas informáticos ha significado una reorganización profunda de las sociedades actuales, al margen de su valoración y significado último.

El aspecto central del conocimiento y el específicamente científico, tiene para este tipo de sociedades, el impacto que los controles sociales pretenden sobre las tareas de investigación en cualquier campo. La ciencia deja de ser una labor de investigadores más o menos aislados, que siguen sus propias intuiciones y preferencias, para convertirse en una industria más, aunque siempre con características especiales.

Sin embargo, aceptar el cambio cultural que se está produciendo en la sociedades y que se adapta con dificultad a la autoridad e intervención del Estado, la cuestión es si lo debe hacer con una “intervención activa social” y de “bienestar social”, centralizando las fuerzas y recursos de toda la sociedad o, por el contrario, son tareas propias de cada uno, de lo que a veces se llama sociedad civil; en cualquier caso, acciones descentralizadas del Estado. El punto en cuestión es quién debe realizar esa labor; nadie duda en la conveniencia de realizarla, por cuanto algunos de los puntos anteriormente expuestos adquieren un sentido distinto.

En el caso de la investigación científica, queda muy lejos de la época del científico romántico, aislado y con motivaciones altruistas; el método ya no garantiza ninguna verdad científica, sino que desarrolla técnicas garantizadas por el contexto social, el Estado acapara inicialmente buena parte de los controles del trabajo científico, en la medida que son una fuente de poder, de desarrollo económico y de servicios hacia los ciudadanos.

Sin embargo, a medida que este tipo de trabajo se convierte en más importante y necesario para la seguridad, bienestar y calidad de vida de las sociedades, también se incrementan las exigencias económicas que necesita. Cada vez con más fuerza, la iniciativa privada y las grandes empresas van acaparando buena parte de la actividad científica y de la configuración de las nuevas líneas de investigación; en consecuencia, las características de la ciencia se acercan cada día más a las

usuales de cualquier actividad empresarial y se alejan de aquellas otras que fundamentaron inicialmente la aparición del conocimiento científico.

Nadie parece cuestionar la necesidad de que el Estado intervenga en el sector sanitario. El mercado y su mano invisible como guía a la eficiencia en el sector sanitario, simplemente, no operan en la realidad a la vista del comportamiento efectivo de la oferta y de la demanda sanitaria. Más dudas existen, sin embargo, acerca de cómo se debe producir dicha intervención. Lo relevante sería, desde este punto de vista, discutir el qué sino el cómo de la intervención pública en el sector sanitario. No se trataría, por ello, de prescindir del mercado, los avances científicos y tecnológicos, sustituyéndolos o complicando aún más los resortes burocráticos de la administración pública, sino de analizar de qué manera el Estado puede utilizar el mercado y/o dirigirlo hacia los fines colectivos, esto es, cómo se pueden diseñar instituciones y políticas públicas que aprovechen los puntos fuertes y los poderes del Estado, respectivamente, de modo que se evite el fallo sin morir en el intento (esto es, sin dejar la impronta con la intervención, exclusivamente, de los puntos débiles de la actuación del Estado).

En este sentido, el Estado juega un rol fundamental, ya que de no mediar y regular el trabajo científico, el cual avanza en forma vertiginosa, la nueva cultura social, científica y profesional se convertirá en un problema sanitario relevante, ya que la población estará siendo expuesta sin control. Es necesario convertir al conocimiento científico en un problema de negociación y consenso, no sólo entre los profesionales, sino también entre ellos y los grupos sociales e institucionales, interesados e implicados en los fenómenos que se investigan.

Para el desarrollo de un nuevo fármaco transcurren unos cuantos años, tal como lo muestran las Figuras 4 y 5, aunque las compañías farmacéuticas suelen obtener la patente de una nueva droga antes de empezar los experimentos clínicos, porque es difícil mantener en secreto la información después de las primeras dos fases.

Así, pues, los ensayos clínicos reducen los veinte años de vigencia de la patente, es decir, el tiempo en que puede venderse la droga sin competencia. Es por ello que a las compañías farmacéuticas les urge quitarse de encima los ensayos y dar comienzo a la comercialización de la droga y eso significa que necesitan encontrar voluntarios con bastante prisa. Sin embargo, no tienen acceso directo a los pacientes y tampoco acuden a sus propios médicos para conducir los ensayos clínicos; por lo tanto, para hacer los estudios se ven en la necesidad de recurrir a médicos de hospitales de enseñanza médica y de consultorios privados, que puedan trabajar con sus propios pacientes o con voluntarios reclutados de distintas maneras.

En una época, la mayoría de las pruebas se llevaban a cabo en facultades de medicina y en hospitales de enseñanza médica, otorgando las compañías farmacéuticas subvenciones a los investigadores del profesorado para realizar los ensayos clínicos con auspicio institucional. Ya no es así, dado que en la actualidad la industria farmacéutica está muy ansiosa para verlos terminados lo más pronto posible y han trasladado gran parte del negocio a nuevas compañías con ánimo de lucro, creadas exclusivamente con el propósito de organizar y llevar a cabo ensayos para la industria. Se las llama Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO según sus siglas en inglés).

En el año 2001 había aproximadamente cerca de mil operando en todo el mundo, teniendo en marcha ochenta mil ensayos clínicos solamente en EEUU con casi 2,3 millones de estadounidenses participando como voluntarios, siendo las cantidades expresadas estimativas. Argentina, en 2007, estima la cantidad de 25 CRO, algunas de ellas nacionales y otras internacionales, cuyo objeto de organización y funcionamiento resultan todos los procesos involucrados en el desarrollo e investigación de una molécula; algunas de ellas mantienen estrechos vínculos con los Comités de Ética Independientes que supervisan y monitorean el cumplimiento del protocolo aprobado (30).

Deberían establecerse prioridades de investigación (acorde a las necesidades de la población) con criterios epidemiológicos y regular el funcionamiento de las CRO como parte de las políticas sanitarias, ya que las mismas recolectan los datos, proveen de la información requerida por la compañía farmacéutica que las han contratado para llevar adelante el protocolo, pero no pueden facilitar ninguna información que no haya sido autorizada por el sponsor, cualquiera sea el resultado del mismo

El sistema sanitario debería asegurar la información de los resultados obtenidos y su protección, transfiriendo a la población en forma positiva y prioritaria cualquier avance alcanzado, teniendo en cuenta los criterios de justicia y equidad de los beneficios logrados con el trabajo científico.

Si bien ha legislado Argentina algunos aspectos, debería instalarlo en la agenda de las políticas públicas como una necesidad de actualización y monitoreo continuo, ya que en un medio cambiante y dinámico como es la salud de la población, controlar la investigación debería ser un desafío con una impronta clara y concreta en beneficio de la sociedad.

5. 1. Mapa político de la investigación clínica.

Durante los últimos diez años de crisis continua y aparentemente insoluble que aflige a Latinoamérica, la competencia por los recursos cada vez más escasos ha aumentado notablemente.

El efecto de la crisis sobre el sector salud ha sido dramático y singular. Países que anteriormente tenían prósperos sistemas de salud se han visto enfrentados al deterioro de programas prioritarios, al cierre de hospitales, a la imposibilidad de mantener tecnología y a la deserción de profesionales, todo ello producto de asignaciones presupuestarias decrecientes y recursos cada vez menores.

En ese contexto, el presupuesto del sector salud no puede considerarse fijo; por el contrario, el sector salud debe competir en condiciones cada vez más difíciles con otros actores políticos y debe gestionar, hacer política y formar coaliciones, no ya sólo para incrementar sus presupuestos sino incluso para mantener sus niveles de asignación de recursos. En pocas palabras, el sector salud, junto con los otros sectores del gobierno, debe prestar más atención al modo en que puede obtener recursos, lo que implica el desarrollo de estrategias políticas, diseñadas para mejorar la influencia del sector en la asignación de los recursos.

A menudo existe la errónea suposición de que las necesidades del sector salud son obvias, de manera que no hay razón para andar a la carrera en busca de recursos. En consecuencia, al enfrentarse al proceso presupuestario, muchos descubren que la satisfacción de las necesidades del sector no es automática. Por el contrario, los decrecientes niveles presupuestarios atestiguan la incapacidad de los sectores salud menos necesitada de recursos presupuestarios. Ante la necesidad de aumentar o movilizar recursos para implementar nuevos programas o actividades, la dificultad de la tarea se multiplica, siendo muchas veces seducidos por protocolos de investigación poco éticos y bien remunerados.

Se ha estimado que la mitad del gasto en salud de los hogares en nuestro país se llegó a concentrar en los medicamentos; por tanto, ellos condicionan gran parte de las diferencias sociales en el acceso de las personas a la salud, motivo por el cual los fármacos no sólo constituyen un problema para el tratamiento de una patología sino también un problema social y económico para la población. En consecuencia, si se quiere disminuir la inequidad en términos de acceso, es preciso hacer políticas de medicamentos. Dejarlos afuera de las políticas sanitarias es hacer una gestión por lo menos inconclusa, fragmentada o parcial

De acuerdo a lo expresado en el último Congreso de la Sociedad de Farmacia y Bioquímica (Safybi 2007) por el Dr. Nudelman, en Argentina los Ensayos Clínicos Controlados (Fase III) en el período de 1994/2005 alcanzaron los 845 ensayos; por lo tanto – Tabla de Tognoni/Laporte 100/1000 pacientes por ensayo- debieron reclutarse, al menos, 84500 voluntarios para llevar adelante los protocolos, con una inversión estimada solamente para el período de 1999/2005 de 270 millones en total, correspondiendo a la Fase III el 68% de la misma.

La necesidad de legislar y regular todas las actividades involucradas en la Investigación Farmacoclínica resulta un desafío que requiere un abordaje rápido y concreto, no solamente por los recursos económicos que moviliza sino por el cuidado y protección de la población expuesta, que muchas veces, por problemas de accesibilidad a un tratamiento probado, el paciente adhiere a un ensayo clínico sin tener todos los conocimientos acerca de sus derechos y a lo que se expone.

Existen actualmente medicamentos ineficaces y mezclas comerciales que no responden a necesidades reales. Constituyen no sólo un gasto innecesario, sino que establecen además graves riesgos para toda la población. En nombre de la libertad de mercado, son causales de innumerables daños cotidianos.

5. 2. Políticas públicas en la investigación farmacoclínica – ANMAT

La evaluación de políticas públicas requiere una metodología de investigación sistemática sobre la implementación y efectividad de programas o políticas determinadas; para el caso de los ensayos clínicos, se puede enmarcar dentro de un mecanismo de evaluación llamado “policy análisis”, de dimensión prospectiva y anticipatorio, dirigida a evaluar el impacto de decisiones que se han tomado con la implementación de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas aplicadas y el Registro Nacional de Ensayos Clínicos, evaluando los resultados, su relación causa efecto y la calidad de la política implementada.

Frente a una sociedad cuya demanda es creciente y dinámica, se necesita una administración dispuesta y emprendedora, orientada al ciudadano, eficaz en la implementación de políticas y a la obtención de logros, valorando a su personal y concertando socialmente su accionar.

El escenario donde se desenvuelve la política pública vinculada a los ensayos clínicos, es de forma global, ya sea nacional como internacional, en el mencionado escenario desarrollan sus actividades otros actores sociales que también tienen voluntades y designios políticos y sociales. Sin embargo, la estrategia contempla un escenario concreto (población definida), su probable evolución y probabilidad de ocurrencia (estimadas por los reportes de países donde ya se han concretado protocolos de investigación selectivos o no).

La participación social y política del Estado se deben manifestar en forma concreta, siendo la misma de alcance nacional y/o provincial, incluyendo como primer paso el Registro Nacional de Ensayos Clínicos, modalidad y condiciones de aprobación de los mismos publicados y con acceso directo de todos los profesionales de la salud vinculados; como así también el o los Comités de Ética inscriptos como tales ante las autoridades de su competencia. La realidad es que la investigación está ligada a:

- J Necesidades de tratamiento y prevención de viejas y nuevas enfermedades;
- J Una reducción de los efectos adversos a la droga;
- J Un aumento de la aceptación por parte de los pacientes;
- J Avances tecnológicos, genómica, proteómica y nanotecnología entre otros.

De hecho se deben diseñar acciones en el plano temporal que contribuyan a cumplir con los objetivos: la presentación de resultados del impacto a corto plazo y la contribución a alcanzar la visión de futuro.

- El ensayo clínico aleatorizado: el patrón oro:

Tradicionalmente, la investigación biomédica tiene como patrón oro el ensayo clínico aleatorizado, que básicamente es un experimento científico diseñado para descartar la hipótesis nula o probar la hipótesis de igualdad y que, en general, se enfoca en la validez interna. El diseño suele ser de tipo experimental, es decir con grupo control y asignación aleatorizada de los sujetos, y la selección de pacientes se realiza bajo estrictos criterios de reinclusión y exclusión: en general se excluyen pacientes menores de edad, pacientes de edad avanzada, aquellos que precisan medicación concomitante y aquellos con enfermedades concomitantes. Por otra parte, los investigadores clínicos participantes suelen ser médicos altamente especializados que trabajan en ámbito hospitalario. Las condiciones del ensayo tiene poco o nada que ver con las condiciones reales de práctica clínica: visitas prolongadas y frecuentes, baterías extensas y repetidas de exploraciones complementarias y otras. Además, el número de pacientes incluidos en un ensayo es necesariamente limitado.

Sobre los resultados de los ensayos clínicos, generalmente los publicados, que no son todos (aunque este importante sesgo no entra en discusión en la presente tesis), se ha construido la disciplina de la Medicina Basada en la Evidencia. Merece la pena destacar que, aunque tanto sus promotores iniciales como los expertos en la materia insisten en la necesidad de no limitar las fuentes a los ensayos clínicos aleatorizados, en la práctica el concepto de Medicina Basada en la Evidencia tiende a asociarse de forma casi exclusiva al conocimiento de los resultados procedentes de este tipo de estudios o de metaanálisis de los mismos.

- Limitaciones del ensayo clínico aleatorizado:

Por su general enfoque en la validez interna, los resultados de los ensayos clínicos y especialmente en las fases precoces del desarrollo de nuevas tecnologías, son difícilmente extrapolables más allá de la muestra de pacientes en que se han desarrollado. No se conocen los resultados en poblaciones de edad diferente, ni en pacientes con patologías o tratamientos concomitantes. Además, en muchos casos las condiciones experimentales son poco comparables a las condiciones de práctica clínica habitual donde, por lo general, se dispone de menos tiempo, de menor acceso a las exploraciones complementarias y las visitas suelen ser más espaciadas en el tiempo. El tipo de médicos investigadores que participan en los ensayos clínicos suelen ser especialistas que trabajan en el ámbito hospitalario, cuya práctica es muy distinta de la del médico de familia que constituye la puerta de entrada al sistema y que suele ser el responsable de orientar la atención sanitaria que requiere cada paciente.

Además, en los ensayos clínicos se hace un esfuerzo especial por asegurar el cumplimiento terapéutico, que viene facilitado por el estricto seguimiento de los pacientes reclutados.

Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud estima que el cumplimiento terapéutico en enfermedades crónicas en condiciones reales, en Atención Primaria, no supera el 50% en el mejor de los casos. No es de extrañar, por tanto, que los resultados de los ensayos clínicos resulten poco extrapolables a la realidad asistencial, donde el médico está sometido a una intensa carga asistencial y el paciente, que casi nunca responde a la descripción del paciente "ideal", dispone de poca o nula información relevante que lo motive a seguir la medicación. La medición, investigación y gestión de los resultados de las intervenciones sanitarias en condiciones de práctica clínica habitual, así como de los resultados centrados en el paciente y la relación costo-efectividad es una asignatura pendiente en investigación farmacoclínica.

- Observaciones y Tendencias de la Autoridad Sanitaria (ANMAT):

- J Incremento de protocolos para áreas de oncología (monoclonales, vacunas terapéuticas)
- J Incremento de protocolos con Fases Tempranas (desarrollos biotecnológicos)
- J Una mayor participación de centros privados
- J Un gran incremento de Organizaciones para el Control de la Investigación (CRO) con fines de lucro
- J Avances tecnológicos, genómica, proteómica, nanotecnología

- J Realidad ligada a las necesidades de tratamiento y prevención de viejas y nuevas enfermedades
- J Reducción de los efectos adversos a la droga

- Los motores del cambio de contexto:

Es importante destacar que se asiste a un cambio acelerado en el papel de los diversos actores del sistema sanitario que está cuestionando la validez de muchas “verdades absolutas” en que tradicionalmente se ha basado la prestación sanitaria.

Por una parte, los financiadores contemplan cómo la demanda está creciendo de una forma no asumible en el contexto de una población cada vez más envejecida y con mayores expectativas de vida y con otro perfil de demanda a satisfacer en virtud de una mejor calidad. Los sistemas sanitarios de cobertura universal, que nacieron y crecieron en el marco de una pirámide demográfica muy distinta y sin las enormes expectativas que estos mismos sistemas han contribuido a crear, se ven sometidos a una gran tensión agravada por la incesante aparición de nuevas tecnologías médicas cada vez más eficaces, pero también más costosas. Ello comporta, desde la óptica del financiador, la necesidad imperiosa de gestionar en base al retorno de la inversión en términos de resultados de salud. Sólo a través de la medición de los beneficios sanitarios es posible asignar eficientemente unos recursos escasos.

Los proveedores del sistema de salud, incluida la industria farmacéutica, luchan por adaptarse a las mayores exigencias de los reguladores y decisores, no tan sólo en términos de eficacia, seguridad y calidad sino, cada vez más, en dimensiones tales como la efectividad clínica y económica, sin comprender cómo su esfuerzo en I + D, anteriormente remunerado como valioso en sí mismo, es ahora cuestionado cuando no consigue resultados de salud que supongan beneficios y avances reales.

Y por fin, el paciente, hasta hace pocos años relegado a la figura de “paciente” y recientemente elevado, con toda justicia, a la condición de “centro de los sistemas sanitarios”, ya que es el paciente y sólo el paciente quien recibe las bondades o defectos de la prestación sanitaria. La diferencia es que, hasta hace poco tiempo, recibía ambas cosas con encomiable estoicismo mientras que en los últimos años se atribuye cada vez más el papel de juzgador último de la calidad de la asistencia sanitaria que recibe.

La percepción social de la atención sanitaria como un derecho no graciable, el crecimiento de la demanda más allá de las posibilidades de los sistemas sanitarios, la transformación de las

profesiones sanitarias y los cambios en la tradicional asimetría de información como consecuencia de un paciente cada vez más informado, son los motores del cambio que implicará un rediseño en profundidad de los pilares del progreso en atención sanitaria: tecnologías sanitarias, gestión de las expectativas de los profesionales sanitarios, gestión de la financiación y provisión de servicios sanitarios y medición del estado de salud y nivel de satisfacción de la población.

- Desafíos y Pendientes de la Autoridad Sanitaria (ANMAT):

Son considerados algunos desafíos que, en un tiempo no lejano, será necesario pensar para incluir dentro de la legislación, tales como:

- J Terapias Celulares
- J Estudios de farmacogenómica
- J Productos combinados
- J Nuevos diseños y aspectos metodológicos que puedan acompañar las condiciones locales de aplicación de los ensayos
- J Acompañar el desarrollo de nuevos productos localmente (plan de investigación acorde a las características del país)
- J Mantener los estándares y Buenas Prácticas Clínicas para los investigadores independientes
- J Acompañar la discusión de productos biológicos
- J Considerar el número elevado de voluntarios para los estudios
- J Tener en cuenta el corto tiempo de reclutamiento para los estudios de los voluntarios
- J Analizar los estudios con población pediátrica con mayor especificidad
- J Monitorear los estudios que requieren por sus características de diseño datos epidemiológicos y su seguimiento
- J Seleccionar cuidadosamente los estudios con placebo

Dentro de los Pendientes, se encuentran las normas complementarias sobre criterios de:
informes finales o semestrales

- J tipo de información que necesitamos de los comités de ética
- J aprobación y actualización de la disposición 5330/9 que resuelva algunos de los desafíos planteados
- J ajuste de procedimientos administrativos que aporten a la gestión,

Sin embargo, se Necesita:

- J un compromiso de los involucrados en los aspectos regulatorios
- J un ajuste en los sistemas de monitoreo
- J una mejor posibilidad y acceso a ciertos entrenamientos y bibliografía
- J una optimización de la estructura en función de la misión de la ANMAT y del sector para mejorar la gestión

Por lo tanto, la investigación farmacoclínica presenta observaciones, tendencias y desafíos que necesitan un motor de cambio, por ello se sintetiza en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Investigación Farmacoclínica: Observaciones, tendencias y desafíos.

INVESTIGACIÓN FARMACOCUÍNICA	
OBSERVACIONES Y TENDENCIAS	DESAFIOS
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Incremento de protocolos para áreas de oncología (monoclonales, vacunas terapéuticas) ✓ Incremento de protocolos con Fases Tempranas (desarrollo biotecnológicos) ✓ Una mayor participación de centros privados ✓ Un gran incremento de Organizaciones para el Control de la Investigación (CRO) con fines de lucro ✓ Avances tecnológicos, genómica, proteómica, nanotecnología... ✓ Realidad ligada a las necesidades de tratamiento y prevención de viejas y nuevas enfermedades ✓ Reducción de los efectos adversos a la droga 	<ul style="list-style-type: none"> * Normas complementarias sobre criterios de <ul style="list-style-type: none"> * informes finales o semestrales * tipo de información que necesitamos de los comité de ética * aprobación y actualización de la disposición 5330/9 que resuelva algunos de los desafíos planteados * ajuste de procedimientos administrativos que aporten a la gestión * Es necesario <ul style="list-style-type: none"> ■ un compromiso de los involucrados en los aspectos regulatorios ■ un ajuste en los sistemas de monitoreo ■ una mejor posibilidad y acceso a ciertos entrenamientos y bibliografía ■ una optimización de la estructura en función de la misión de la ANMAT y del sector para mejorar la gestión * Monitorear los estudios que requieren por sus características de diseño datos epidemiológicos y su seguimiento * Seleccionar cuidadosamente los estudios con placebo * Nuevos diseños y aspectos metodológicos que puedan acompañar las condiciones locales de aplicación de los ensayos

Fuente: Elaboración propia.

5.3. Aspectos económicos.

Más allá de los temas de investigación, subyace el dilema ético fundamental de la inequidad en la distribución de la riqueza en el mundo y de quiénes son los que se benefician con los productos surgidos de la investigación biomédica y de la salud. Por ahora, los principales beneficiarios son la industria farmacéutica y los países ricos, y también los ricos de los países pobres (que por su poder adquisitivo marcan la inequidad en la accesibilidad). Para que la investigación farmacoclínica logre beneficiar a todos es preciso que los productos de la investigación se pongan al alcance sin trabas económicas, políticas o culturales.

Los principales organismos involucrados en las políticas y la financiación de la investigación de salud internacional son entidades gubernamentales nacionales e internacionales, entidades privadas no

gubernamentales sin fines de lucro y la industria con fines de lucro (farmacéutica, biotecnológica, otros).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como principales objetivos la promoción y la protección de la salud a nivel mundial; si bien su función más importante no es la investigación, sino el servicio y la aplicación del conocimiento, tiene algunos proyectos de investigación propios (específicamente en enfermedades tropicales y en reproducción humana) y promueve y financia investigaciones llevadas a cabo por otros organismos (instituciones académicas, Ministerios de Salud de los países) y cuenta con una Unidad de Investigación de Salud.

En América, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) también dispone de una Unidad de Investigación, pero dado que la investigación no es la misión principal de la OPS, los recursos de la Unidad no suelen ser suficientes para objetivos muy ambiciosos; hasta hace unos años, disponía de un fondo especial de subvención a la investigación de salud por concurso, a través del cual se otorgaron numerosos subsidios a diversos proyectos, pero en este momento su funcionamiento está en revisión.

Los países desarrollados y con un elevado compromiso que va desde lo social y político hasta lo filosófico y ético, disponen de un programa de financiación serio y comprometido. Argentina está muy lejos de disponer de un proyecto de tales características, ya sea por ausencia de información, comunicación y compromiso que favorezcan a proyectos serios y comprometidos para que resulten financiados por entes internacionales y nacionales.

6. Aspectos normativos y regulatorios.

La Argentina cuenta con normas que regulan los estudios de investigación en Farmacología Clínica, Estructura, Criterios de Selección y Datos de Ensayos Clínicos de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

- J Disposición 3916/ 85: "Normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones en Farmacología Clínica".
- J Disposición 4854/ 96 que, luego de la difusión de las normas internacionales de ICH, es sustituida por la Disposición 5330/ 97.
- J Disposición 5330/ 97, contiene en el Anexo I el texto ordenado del "Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica" y
- J Resolución 1490/07 del 14 de noviembre de 2007 que contiene la Guía de Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos.

Los puntos relevantes de estas distintas normativas están descriptos a continuación:

- J Contempla que en toda investigación en Farmacología Clínica deberá prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudios, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad y que la realización de ensayos de investigación en Farmacología Clínica debe llevarse a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y con escrupuloso respeto por la integridad física y psíquica de los individuos involucrados.
- J Sus alcances son: investigaciones en Farmacología Clínica en fases I, II, III y, dentro de fase IV: nueva indicación, nueva posología, biodisponibilidad, bioequivalencia y otros estudios de farmacocinética, incidencia específica de efectos adversos, estudios que utilizan grupo placebo como control, estudios en poblaciones especiales tales como neonatos, infantes, adolescentes y ancianos. Los estudios que quedan exentos en esta norma son: estudios abiertos, controlados, con otra droga activa (comparativa) con drogas ya aprobadas para la indicación que se desee estudiar y con similar posología a la estudiada; estudios abiertos para comparar la actividad terapéutica de dos formas farmacéuticas ya aprobadas; estudios farmacoeconómicos; estudios que cuantifican parámetros bioquímicos con drogas ya aprobadas en esa indicación y esa posología y cuyo objetivo no es el estudio de la eficacia

de la droga. Los estudios que no requieran aprobación de la ANMAT, deberán contar con las aprobaciones de un Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del centro en donde será efectuado el estudio. En estos casos, se notificará a la ANMAT de la iniciación del estudio mediante nota que tendrá carácter de declaración jurada.

J Establece las Obligaciones e Incumplimientos de:

La ANMAT como autoridad de aplicación para la autorización, seguimiento y contralor de las investigaciones de Farmacología Clínica; los investigadores, los que deben respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica, y los patrocinantes.

J Establece los requerimientos y Documentos a presentar, entre los que se detalla la información básica del fármaco y la información preclínica.

J Documentación a presentar como información clínica: observaciones realizadas durante las fases previas, y el Protocolo propiamente dicho.

J Documentación general a ser presentada:

Curriculum Vitae, Consentimiento Informado que será firmado por el paciente, Declaración Jurada del o los investigadores y una fotocopia de la Declaración de Helsinki.

J Centros donde se llevará adelante el estudio.

J Requerimientos éticos: Participación de un Comité de Ética independiente, presentación del Consentimiento informado, y observaciones sobre el reclutamiento de sujetos a incluir en estudios clínicos.

J Participación de Auditoría independiente contratada por el patrocinante.

J Requerimientos de estudios clínicos con psicofármacos.

- Anexo II: Definición de términos (glosario)

- Anexo III: La planilla de "Inspecciones de la Autoridad Sanitaria (ANMAT)" es derogada posteriormente por la Disposición 690/ 2005, denominada "Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos". Esta última describe los procedimientos de inspecciones que se realicen a los investigadores autorizados para llevar a cabo investigaciones en el marco de la Disposición 5330/ 97 con el objeto de controlar el cumplimiento de la misma, determinando si el o los estudios se realizaron según los estándares de Buenas Prácticas Clínicas.

- Anexo IV: Dispone de una Guía de trámite para estudios de Farmacología Clínica (ECLIN): establece los requisitos de información y documentación a aportar en el expediente que se inicia

ante la ANMAT, a fin de dotar al procedimiento de una mayor eficiencia, predictibilidad y transparencia.

La ANMAT emite posteriormente la Disposición 2124/ 2005 que modifica la Disposición 5330/97 en lo que respecta a reportes de seguridad de los estudios clínicos. Esto se debe a que desde la Institución se aprecia la necesidad de adecuar dichos reportes en forma, contenido y tiempos de acuerdo a lo establecido a nivel internacional, en consonancia con el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Conferencia Internacional de Armonización. Esto significa un seguimiento más adecuado de la toxicidad de las drogas que se utilizan en los ensayos clínicos.

Dentro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica se encuentra la Dirección de Evaluación de Medicamentos y funciona en ella una de las Áreas que corresponde a Ensayos Clínicos.

El equipo de trabajo bajo la Dirección de Coordinación de Medicamentos está compuesto por Médicos (Infectólogos, Pediatras, Psiquiatras, Oncólogos, Ginecólogos, Internistas), Licenciado en Administración y Biólogos, contando además con el apoyo del área jurídica.

La función que tiene la mencionada Dirección es la de asesorar al Director de ANMAT.

Los Criterios de Selección de Protocolos están dados por:

- J población vulnerable
- J fase de investigación
- J investigación con riesgo mayor

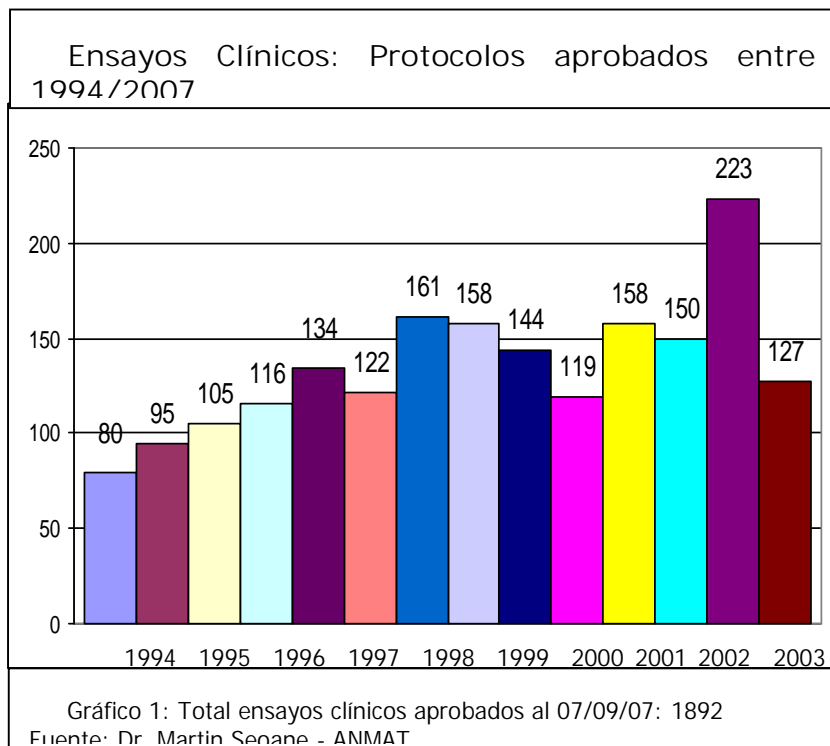
Los Criterios de Selección por Centros están dados por:

- J Alto reclutamiento
- J Por bajo/alto número de reportes de seguridad
- J Antecedentes del investigador
- J Elevado número de estudios

- J) Cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad y/o en los informes de avance
- J) Denuncias

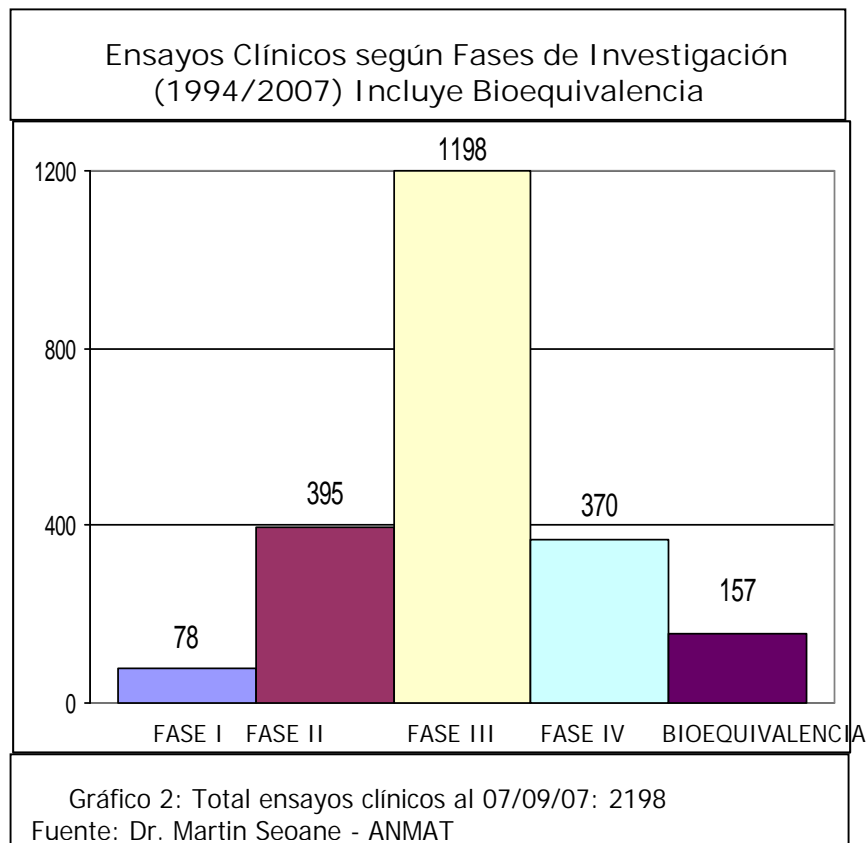
Entre los años 1994 y 2007 (hasta 07/09/07) ANMAT aprobó 1892 protocolos de ensayos clínicos, excluyendo los de biodisponibilidad / bioequivalencia. Se ha observado un incremento de protocolos a lo largo de estos años y con ellos se ha magnificado la cantidad de pacientes que participan en los mismos. Nuestro país se ha convertido en un lugar muy interesante para el desarrollo de investigaciones biomédicas debido a la conjugación de diversos factores: profesionales médicos y equipos de salud con jerarquizada formación universitaria, hospitales públicos y clínicas privadas de prestigio participando de los mismos, moneda local devaluada que seduce a las compañías farmacéuticas para realizar investigaciones de drogas y técnicas médicas sobre humanos dejándoles mayores dividendos. Finalmente, como consecuencia de un deteriorado sistema de salud, encuentran gran cantidad de pacientes que carecen de recursos para el tratamiento de su enfermedad y son vulnerables a la aceptación de ensayos de investigación con la esperanza de salvar su vida, restituir su salud o aliviar el sufrimiento. Otro condimento interesante para los laboratorios/CRO es la insuficiente legislación disponible para garantizar todos los controles sobre los ensayos que se realizan en Argentina. Gráfico 1.

Gráfico 1



Analizando los ensayos clínicos autorizados por ANMAT entre 1994 y 2007 incluyendo los de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, la cantidad aprobada al 07/09/07 es de 2196 ensayos clínicos. El mayor porcentaje, 50.54 %, corresponde a Ensayos Clínicos de Fase III, lo cual es muy lógico debido a que estos ensayos requieren gran cantidad de pacientes y se desarrollan en numerosos centros de investigación de varios países simultáneamente: son los llamados "multicéntricos" "multinacionales" que evalúan eficacia y seguridad de la droga experimental. Es el paso previo a la aprobación de la nueva droga para su comercialización, por ello el interés por alcanzar rápidamente el "punto final" del ensayo clínico. Otra característica importante de esta fase de investigación es que prueba el nuevo tratamiento frente a otro tratamiento ya probado (generalmente, si no lo hay, se compara con placebo). Esta situación facilita el reclutamiento de pacientes desesperados que, por lo menos, se aseguran una opción terapéutica para enfrentar su enfermedad y deciden ingresar a un protocolo. Gráfico 2.

Gráfico 2



Otro dato relevante es el Grupo Terapéutico al que pertenecen los fármacos en estudio en Argentina y para ello podemos observar el Gráfico 3, donde se puede observar que los ensayos de medicamentos utilizados para oncología, cardiología y sistema nervioso son los que prevalecen; sin embargo, a diferencia de cardiología (una de las principales causas de muerte en el mundo en la

que los pacientes, en su mayoría, son crónicos), en la oncología se trata de una patología cuyos pacientes se encuentran con una carga emocional y física en muchos casos disminuida y fácilmente vulnerada para llevar adelante dichos pruebas.

Gráfico 3.

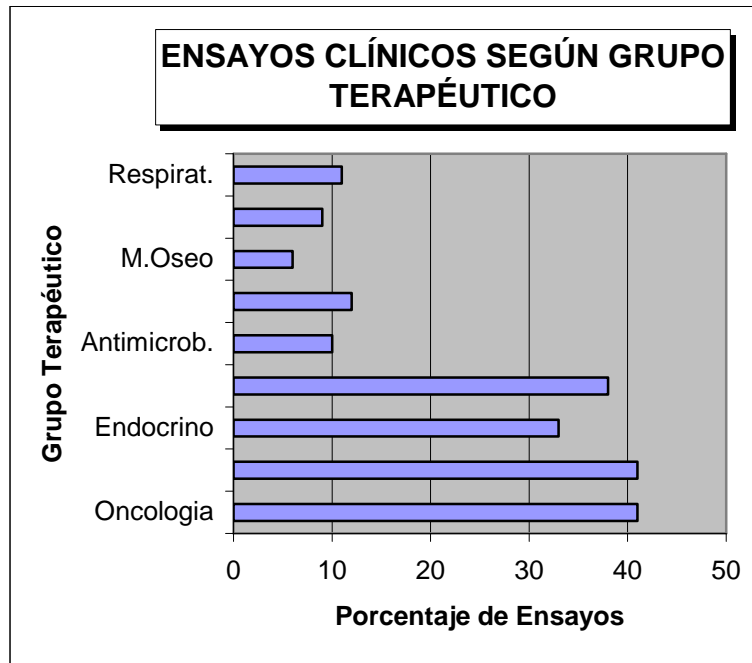


Gráfico 3: Dra. Serrate. VIII Congreso de Farmacia Hospitalaria 2008

Se realizan, en Argentina, inspecciones a Investigadores Clínicos, quienes actualmente son los que firman, en carácter de declaración jurada, que los centros cumplen con todos los requisitos para llevar adelante un protocolo. La metodología y los procedimientos utilizados actualmente por la autoridad sanitaria para llevar adelante una inspección podrían considerarse por:

Selección del Protocolo;

- Por patrocinante
- Por grupo terapéutico
- Por implicancia terapéutica
- Por población estudiada (población vulnerable)
- Por fase de investigación
- Por el alto riesgo implicado

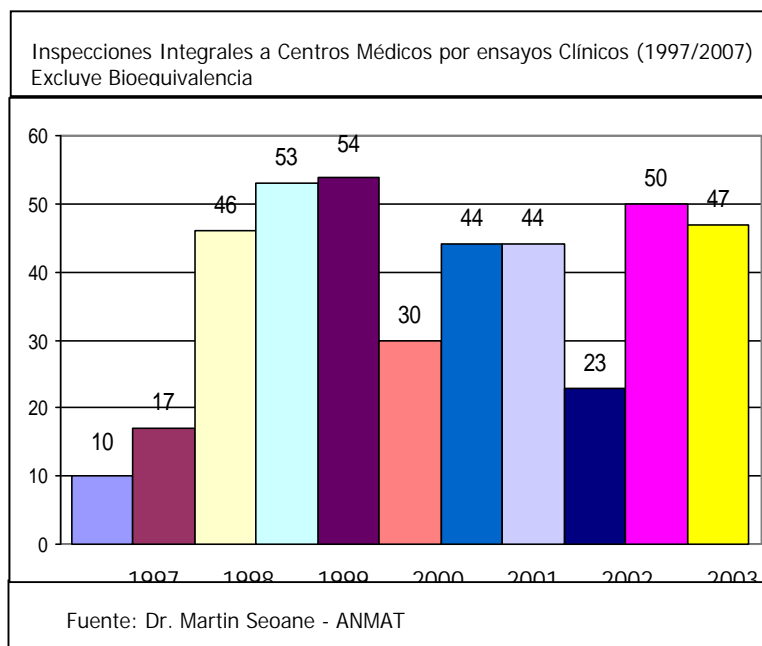
Selección del Centro/Investigador;

- J Por el alto reclutamiento
- J Por muchos reportes de seguridad
- J Por pocos reportes de seguridad
- J Por antecedentes del investigador
- J Por elevado número de estudios vs staff de profesionales
- J Por denuncia

Con vistas a una nueva norma se incorporarán las inspecciones al Comité de Ética en Investigación y a los Patrocinadores, tal como se realiza en los países de alta vigilancia sanitaria.

La ANMAT realizó 418 Inspecciones a investigadores clínicos en el período 1997/2007 Gráfico 4. En las mismas se comprueba que los centros y los equipos de investigación cumplimenten con toda la documentación exigida por ANMAT para la autorización de los protocolos, la veracidad de los datos informados en los CRF, las condiciones de almacenamiento de drogas, posibles irregularidades en la aplicación de un protocolo de investigación clínica: todos los pacientes tienen derecho a la vida y a la integridad física y moral, en ningún caso puedan ser sometidos a torturas o tratos inhumanos o degradantes, lo que debe ser garantizado por la autoridad sanitaria.

Gráfico 4



Luego de realizadas las inspecciones integrales se analizaron los resultados obtenidos, siendo el 85% acción indicada voluntaria (VAI), el 10% acción indicada oficial (OAI) y el 5% ninguna acción indicada (NAI). Gráfico 5.

Gráfico 5

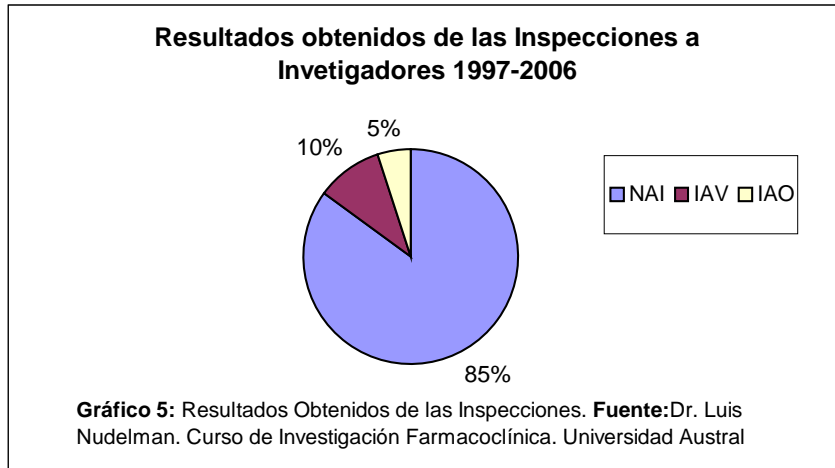
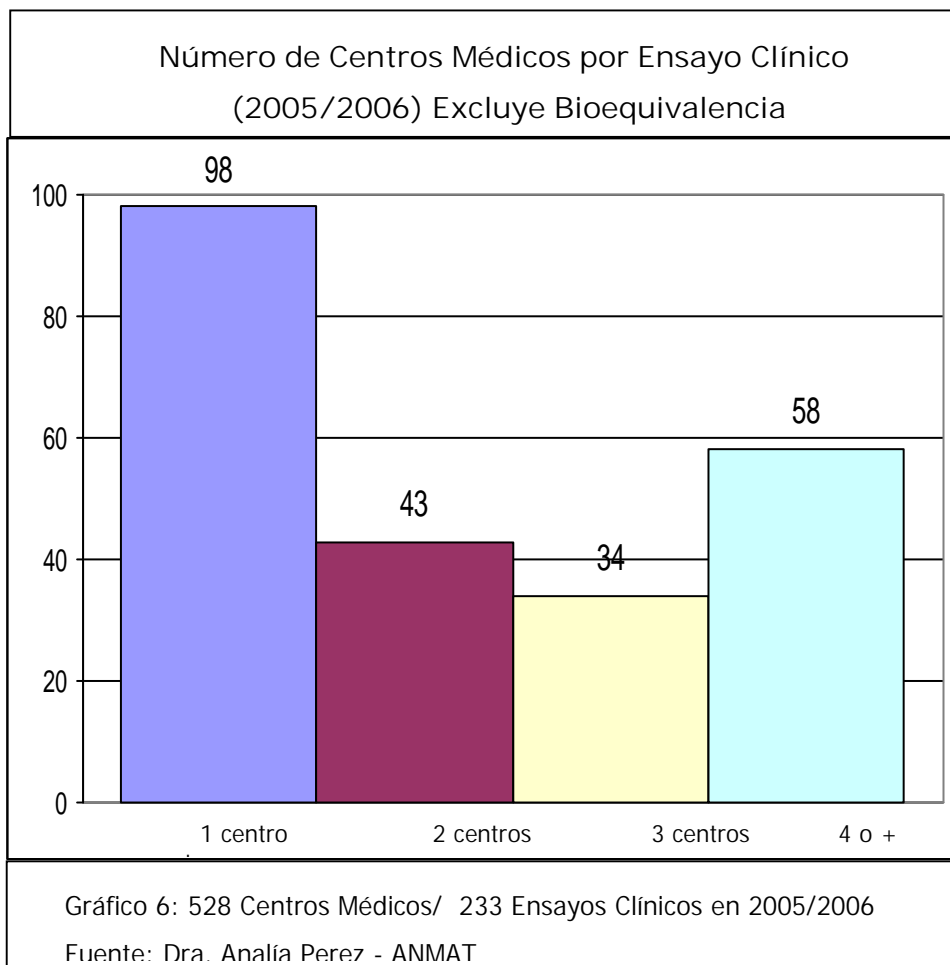
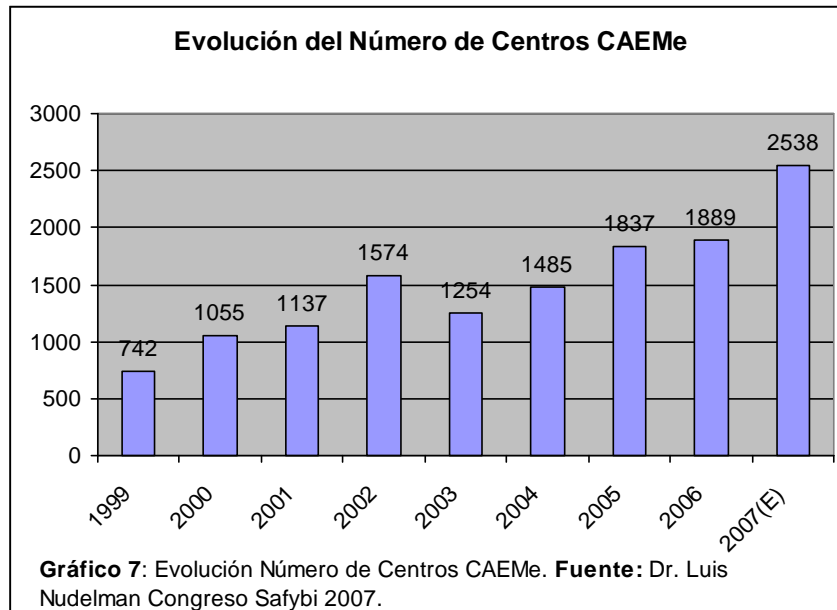


Gráfico 6



El 42,06% de los ensayos clínicos se llevaron a cabo en un Centro Médico (excluyendo los de bioequivalencia) Gráfico 6. El Gráfico 7 muestra la Evolución del Número de Centros según la fuente de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe).

Gráfico 7



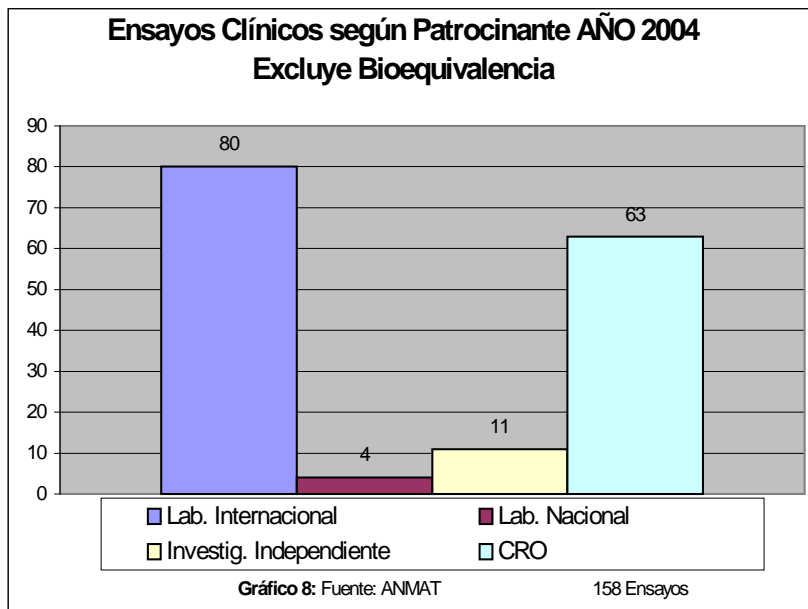
Es interesante destacar algunos elementos que dificultan la aprobación de investigaciones en seres humanos (observados por ANMAT), tales como:

- 1.- Factores políticos (objeciones de autoridades provinciales, objeciones de universidades, otros)
- 2.- Factores sociales (reparos por grupos vulnerables)
- 3.- Costos de las investigaciones versus pagos a investigadores y Centros Médicos
- 4.- Falta de especialización de investigadores propuestos
- 5.- Centro médico sin complejidad adecuada
- 6.- Plan de monitoreo inadecuado
- 7.- Objeciones, quejas de Centros Médicos no incorporados al trial
- 8.- Objeciones de Anmat: uso excesivo de placebo

En el Gráfico 8, se puede observar la distribución de los ensayos Clínicos de acuerdo a los Patrocinantes; es preciso marcar el crecimiento de las CRO (siglas en inglés) de las Organizaciones de Investigaciones por Contrato con fines de lucro que son contratadas por uno o varios servicios incluidos dentro del desarrollo de Protocolos de Ensayos Clínicos. Hoy las CRO están jugando un rol destacable en las presentaciones regulatorias ante ANMAT, según estadísticas difundidas por dicho organismo, que alcanzan del 60 a 70% de las presentaciones.

Por cuanto, es importante que dichas organizaciones tengan regulado su funcionamiento y alcance con la intención de proteger a la población que se expone a los ensayos clínicos, al igual que los investigadores que forman parte de la actividad científica nacional, ya que en muchos de los casos son reclutados por dichas organizaciones para llevar adelante la tercerización de los Ensayos Clínicos por parte de la Industria. Gráfico 8.

Gráfico 8



Dentro de los puntos detectados como lentos en la aprobación de protocolos (90 días) por la Comisión de Ensayos Clínicos de ANMAT, podemos mencionar:

- 1.- Presentación incompleta del ECLIN 1.0.1 (ver en Disposición 5330/97)
- 2.- Pedido exención de arancel
- 3.- Composición inadecuada del Comité de Ética Investigación (CEI)
- 4.- Problemas Comité Docencia o falta de aprobación provincial

5.- Responsabilidades del sponsor incompletas

6.- Responsabilidades del investigador parciales o incompletas, desvíos, daños, otros

7.- Condiciones de inclusión y exclusión no totalmente acorde a las normas y o diseños reconocidos.

Ahora bien, se observa en el Gráfico 9 la evolución de la inversión realizada por la Industria Farmacéutica en la Investigación Farmacoclínica; vale recordar que los datos se corresponden con lo informado por CAEMe en el último Congreso de la Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica (Safybi) 2007, no habiendo podido corroborar los datos obtenidos con los de la autoridad sanitaria para confirmar su veracidad, ni tampoco si la expresión del eje de la "y" con el valor monetario asignado (peso, dólar). A continuación el Gráfico 10 se observa la inversión de acuerdo a las Fases de Investigación pero dichos datos no pudieron ser corroborados con la autoridad sanitaria.

Gráfico 9

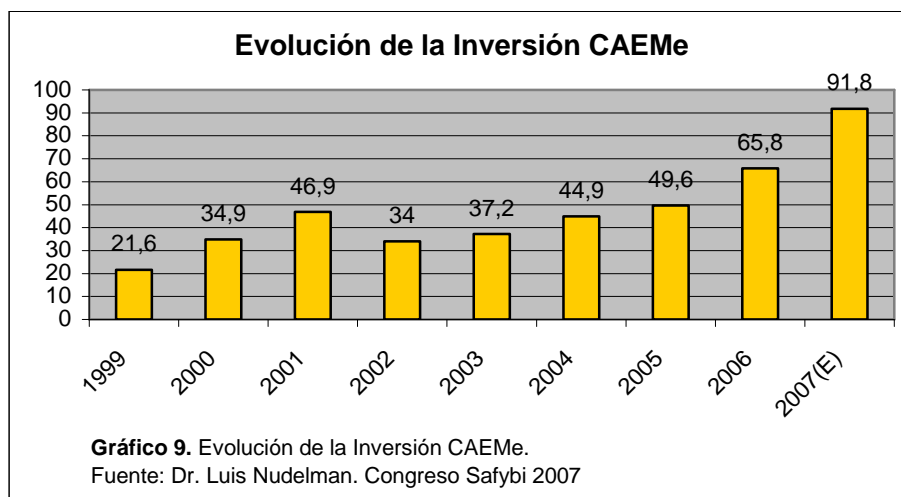
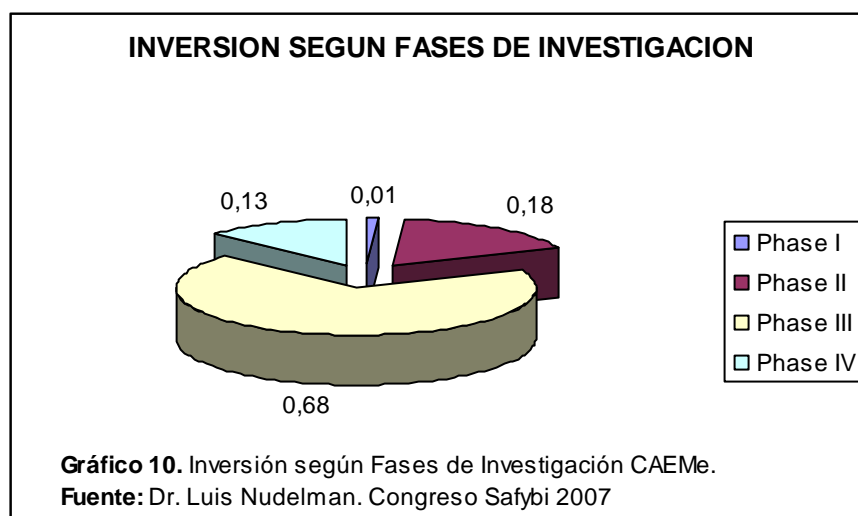
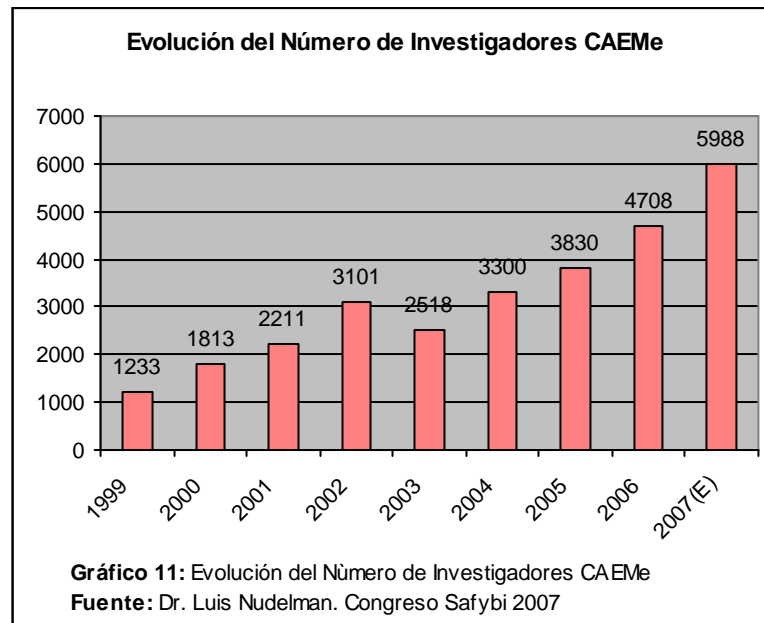


Gráfico 10



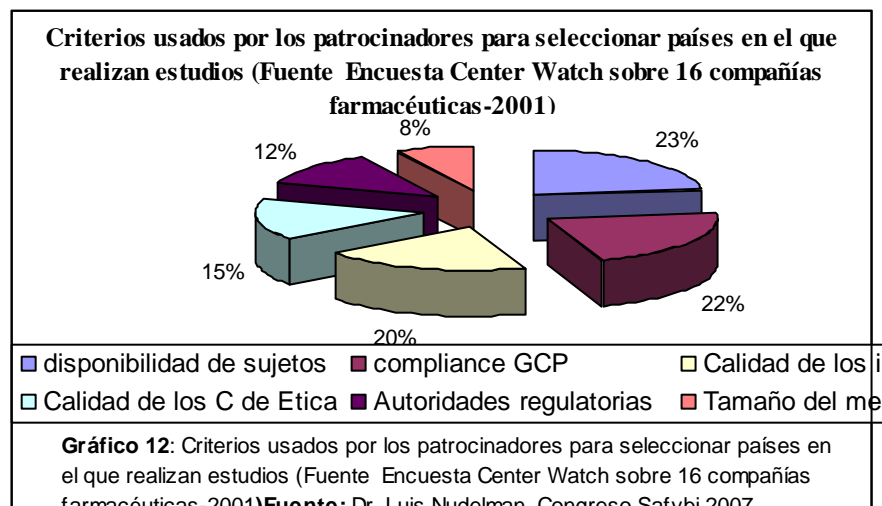
El Gráfico 11 muestra la evolución del número de Investigadores en Argentina, los datos fueron obtenidos del último Congreso de la Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica (Safybi) 2007 – CAEMe-, no habiendo podido corroborar los datos obtenidos con los de la autoridad sanitaria para confirmar su veracidad.

Gráfico 11



En el Gráfico 12 de acuerdo a la fuente de CAEMe se muestran los Criterios utilizados por los patrocinantes para seleccionar países donde desarrollar la Investigación Farmacoclínica.

Gráfico 12



A continuación, el Gráfico 13 muestra los estudios según clases terapéuticas y los porcentajes de los mismos, los datos son los reportados por los socios de CAEMe a la ANMAT en lo que va del año 2008 (401 estudios).

Gráfico 13



Para analizar con criterio basado en el método científico, se observa que las variables no son aleatorias, ya que no asumen valores con cierta probabilidad, es decir que, tomando como referencia la evolución de Ensayos Clínicos Aprobados por ANMAT en un quinquenio, existe evolución similar con la inversión e inspecciones a investigadores: En cambio, con el número de investigadores, la gráfica muestra un crecimiento relevante teniendo en cuenta que la cantidad de Ensayos Clínicos que se aprobaron conservaron cierta linealidad. Gráfico 14 Gráfico 15 y Gráfico 16.

Gráfico 14

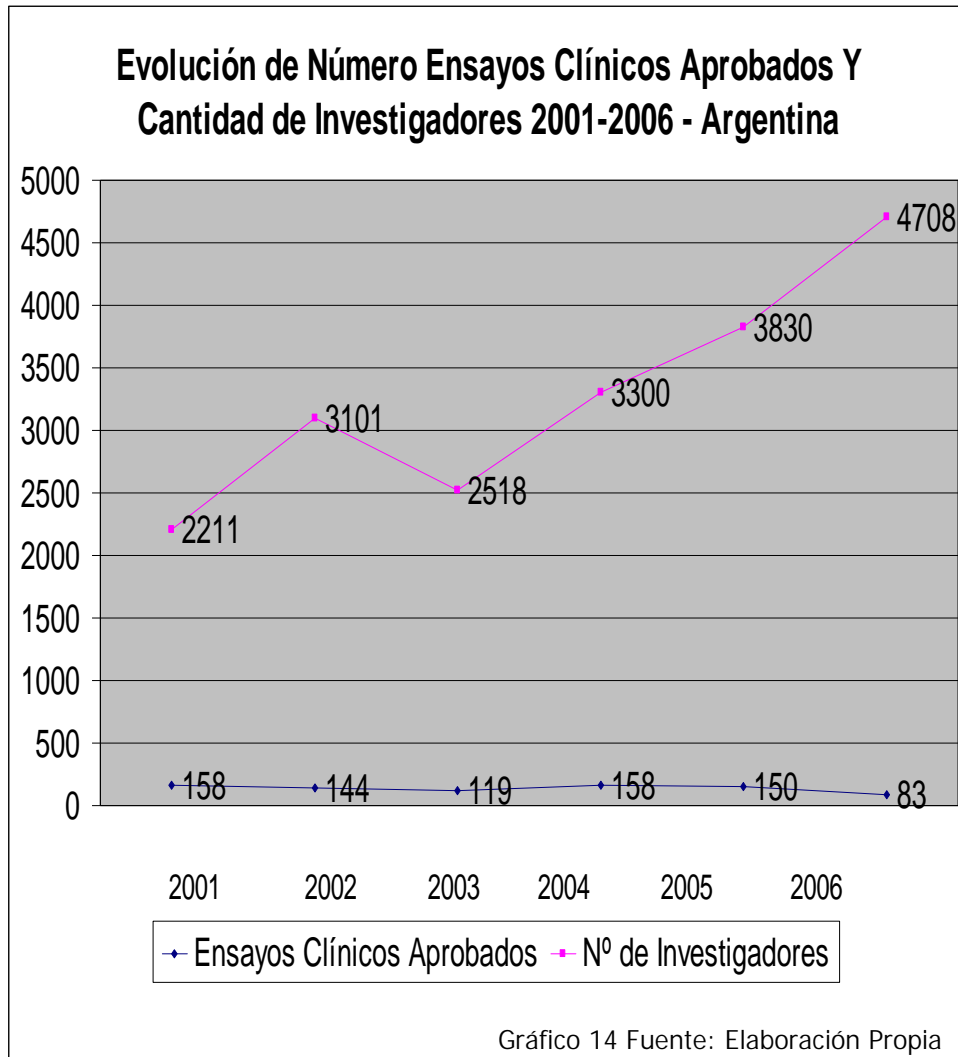


Gráfico 15

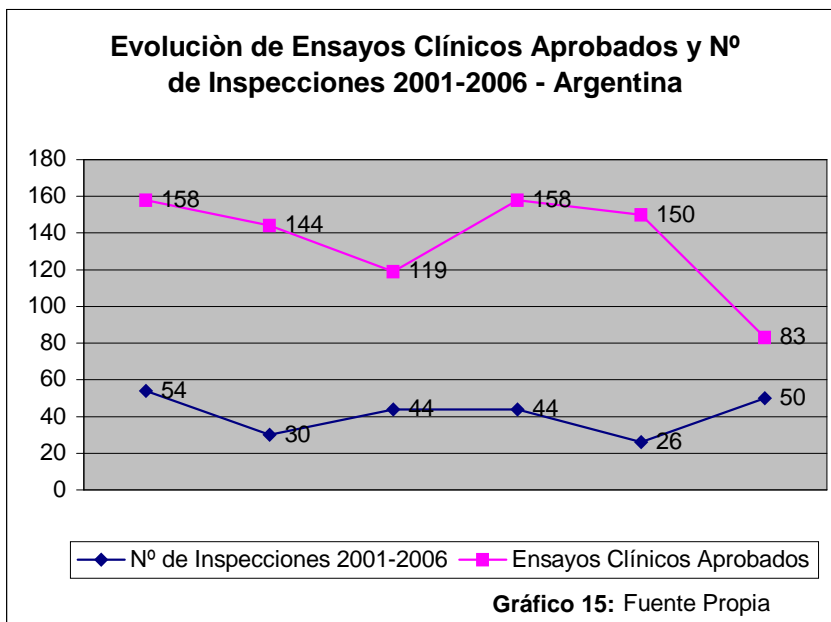
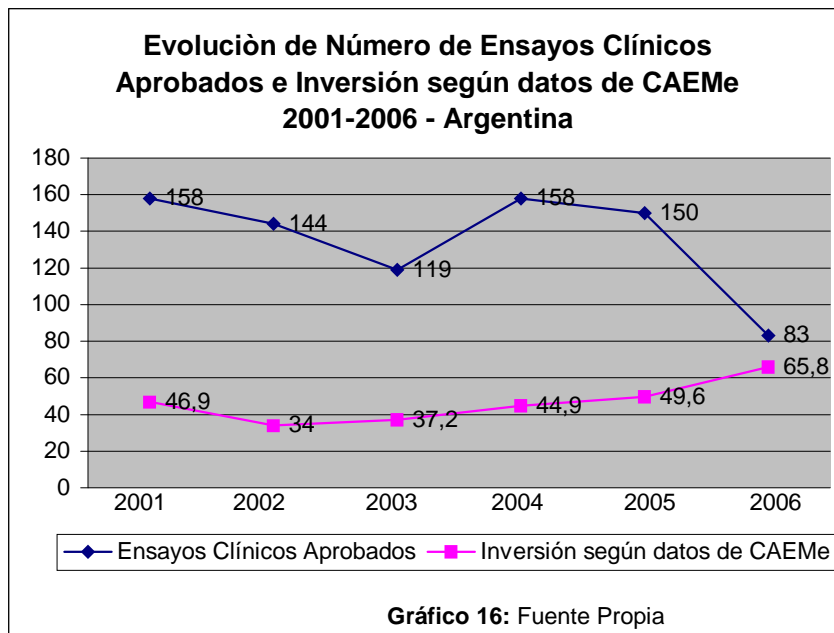


Gráfico 16



Al final del camino siempre está el paciente, quien quizás algunas veces no sabe bien de qué se trata la investigación, o que es parte de ella y que ni siquiera imagina los contratos y honorarios que genera su consentimiento. Además, una vez terminado el ensayo, los laboratorios no están obligados a difundir sus resultados al público; por esto, hacia el paciente y su entorno debe estar dirigida una concreta y peculiar protección por parte de los poderes públicos.

7. Conclusión

Para concluir, es interesante destacar que la calidad científica está dada por la aptitud de los investigadores para realizar la investigación, por la significación de la propuesta para el dominio científico de que se trate, por la corrección, evaluación y coherencia del diseño metodológico. Sin embargo, se debe distinguir entre fines y criterios de la evaluación. En relación con los fines, es preciso reconocerlos como instancias utilizadas para la toma de decisiones en materia de financiamiento, de acreditación de investigadores y equipos y de identificación de áreas de vacancia. Es importante que la evaluación se legitime socialmente y, para esto, es necesario que los fines sean consensuados entre los evaluadores, los evaluados y la población destinataria de los resultados.

En la legislación no se observa un reconocimiento de la importancia de distinguir entre Comité de Ética Clínica y Comité de Ética en Investigación, ni el discernimiento de sus funciones específicas. Dicho aspecto puede favorecer que algunas formulaciones de las leyes, aunque bien intencionadas, terminen como enunciados declamatorios, expresiones de deseo o aspiraciones ideales con escasa validez práctica. Los CEI son los menos difundidos y su importancia es fundamental a la hora de proteger a los sujetos de investigación y garantizar la viabilidad ética de los procedimientos. Por lo tanto contar con un Registro Nacional de los CEI es importante cuando se analiza un protocolo, ya que previamente debió ser avalado por un CEI y, al ser reconocido y autorizado para su funcionamiento, otorga un margen de seguridad adicional a la Autoridad Sanitaria. Parafraseando a Immanuel Kant (1979) puede decirse que "los objetivos valiosos sin medios éticamente correctos para concretarlos son vacíos, en tanto los medios éticamente correctos sin la guía de objetivos valiosos, son ciegos."

La posibilidad de contar con un Registro Nacional de Ensayos Clínicos, Registro y habilitación de las Organizaciones de Investigación por Contrato, la Participación de los Estados Provinciales en forma activa, la Evaluación de los Diseños de Protocolos realizados en otros países, todo puesto en vigencia por medio de una Agencia de Evaluación de Tecnologías permite pensar que es posible llevar adelante, en el contexto sanitario nacional, un Programa de Control y Monitoreo continuo y actualizado de la investigación farmacoclínica, así como disponer de una Base Única de Registros de Ensayos Clínicos Nacional agregando valor al trabajo científico nacional.

Más allá de los temas de investigación, subyace el dilema ético fundamental de la inequidad en la distribución de la riqueza en el mundo y de quiénes son los que se benefician con los productos surgidos de la investigación biomédica y de la salud. Por ahora, los principales beneficiados son la

industria farmacéutica y los países ricos, y también los ricos de los países pobres. Para que las investigaciones de salud logren beneficiar a las mayorías de pobres del mundo, es necesario no sólo que se dediquen a los problemas reales de esas poblaciones sino que los productos de la investigación se pongan al alcance las mismas, sin trabas económicas, políticas o culturales.

En este sentido, la intervención activa del Estado juega un rol clave, ya que de no mediar y regular el trabajo científico, el cual avanza en forma vertiginosa, la "nueva" cultura social, científica y profesional se convertirá en un problema sanitario relevante, ya que la población estará siendo expuesta sin control, convirtiendo así al conocimiento científico en un problema de negociación y consenso, no sólo entre los profesionales, sino también entre ellos y los grupos sociales e institucionales, interesados e implicados en los fenómenos que se investigan.

Referencias Bibliográficas

- CPMP Working Party on Efficacy of Drugs. Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol & Toxicol* 1990; 67:361-72.
- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice. Ginebra: ICH Secretariat, 1996
- Garre Contreras José Alfonso. La calidad como valor ético.. *Ética y Práctica Profesional*. España 2002.
- Food and Drug Administration. A notice of claimed investigational exemption for a new drug. Code of Federal Regulations, title 21, part 312. Washington DC: Government Printing Office, 1968.
- Pearson Enriqueta María, Abogada. Asesora de Anmat. Artículo Original. *Boletín para Profesionales. ANMAT*. Agosto 2000. Volumen VIII (n° 4): 49-64.
- Ribas Sala J, Codina Jané C. *Farmacia Hospitalaria. Planificación y Organización de un Servicio de Farmacia*. 1era Edición. EMISA. Madrid 1990
- Cabral de Barros. *Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos*. OMS 2001. *Las Políticas Farmacéuticas ¿al servicio de los intereses de la salud?* UNESCO. Brasilia. 2004.
- Sacristán José A y col. Grupo de Trabajo sobre Terminología. *Evaluación Clínica y Económica de Medicamentos – Farmacoeconomía. Glosario de términos frecuentes usados en Farmacoeconomía*. 2005
- *Revista de Medicina y Bioética*. Editorial Quirón. Volumen 36 N° 1/3 – 2005.
- La ANMAT y la Investigación Clínica Farmacológica. 1° Parte. *Consultor de Salud* N° 392 Institucional. Página 4. Julio 2006.
- Bottasso, O. *Lo esencial en investigación clínica*. *Homo Sapiens*. 2002
- Allison G. *The essence of decision*. Glenview, IL: Scott, Foresman Co.; 1972.
- Forrester J. *Planning in the face of power*. Berkeley: University of California Press; 1989.
- Forrest C (comp). *Centroamérica: Estrategias de desarrollo*. San José, Costa Rica: Editorial Universitaria; 1987.
- Joan N. *Fragile coalitions*. Washington DC: Overseas Development; 1989.

- Lindenberg M, Crosby B. Managing development: the political dimension. Hartford, Conn.; 1980.
- Olson M. The rise and decline of nations. New Haven: Yale University; 1989.
- Outomuro Delia y col. La investigación clínica en la argentina: aspectos éticos y legales. Editorial Quirón, Vol. 36 N° 1/3-. 2005
- Filgueira Lima Eduardo. Las reformas en la Seguridad Social: Las Obras Sociales Nacionales y la opción de cambio. CDESS. Abril de 2007
- González García Ginés, C. de la Puente y S. Tarragona. Medicamentos, Salud, Política y Economía. Isalud. Buenos Aires. 2005
- Ricardo Meneu, Vicente Ortún. Política y Gestión Sanitaria: La agenda explícita. AES. Barcelona España. 1996
- Silvia Rivera. Ética y Gestión de la Investigación Biomédico. Ediciones Paidós. 1era. Edición 2008.

Edición:
Secretaría de Ciencia y Técnica
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina
Julio 2011