

Especialización en Medicina Legal

Trabajo Final de Especialización

Autora: Laura Pomares

ASPECTOS MEDICOLEGALES DE LA INVESTIGACION EN SERES HUMANOS EN ARGENTINA

2018

Citar como: Pomares, L. (2018). Aspectos medicolegales de la investigación en seres humanos en Argentina. [Trabajo Final de Especialización, Universidad ISALUD]. RID ISALUD.

Agradecimientos

A la Universidad ISALUD que me ha formado en esta hermosa disciplina.

A mi familia, que siempre me acompaña en todos mis proyectos.

RESUMEN/ ABSTRACT

Resumen: Los estudios clínicos son necesarios para encontrar nuevas respuestas terapéuticas a las distintas enfermedades. Se han registrado importantes avances en farmacología en las últimas décadas, los cuales fueron posibles por el desarrollo de la investigación científica o los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos se basan en parte en los estudios realizados en seres humanos. La demostración de la eficacia y seguridad de una droga es una exigencia de las diferentes regulaciones nacionales e internacionales. Pero la demostración de los efectos de un medicamento solo puede realizarse a través de estos estudios clínicos controlados. Estos hechos ponen en evidencia la necesidad de contar con una normativa para la investigación clínica farmacológica que debe asegurar la solidez ética y científica del estudio, debiendo existir pautas de Buenas Practicas Clínicas que garanticen los principios éticos y morales respecto de las personas que participan en los ensayos clínicos como como el respeto, la beneficencia y la justicia. En esta monografía se abarca la historia del desarrollo de la investigación clínica y las disposiciones, leyes y normativas más importantes y actuales que regulan la investigación en seres humanos en Argentina.

Abstract: Clinical studies are necessary to find new therapeutic responses to different diseases. There have been important advances in pharmacology in the last decades, which were possible due to the development of scientific research or clinical trials. Clinical trials are based in part on studies conducted in humans. The demonstration of the efficacy and safety of a drug is a requirement of the different national and international regulations. But the demonstration of the effects of a drug can only be made through these controlled clinical studies. These facts highlight the need to have a standard for clinical pharmacological research that should ensure the ethical and scientific soundness of the study, and there should be guidelines for Good Clinical Practices that guarantee ethical and moral principles regarding the people who participate in the clinical trials such as respect, beneficence and justice. This monograph develops the history of the development of clinical research and the most important and current regulations, laws and regulations that regulate human research in Argentina.

“ASPECTOS MEDICOLEGALES DE LA INVESTIGACION EN SERES HUMANOS EN ARGENTINA”

INDICE

1. Introducción.....	6
1.1. Marco Metodologico.....	7
2. Planteamiento del Tema	
2.1. Objetivos Generales.....	8
2.2. Objetivos Específicos.....	8
3. Desarrollo.....	9
3.1. Principios básicos de la Investigacion Clinica y Buenas Practicas Clinicas.....	9
3.1.1. Proceso de aprobación de un protocolo clínico en Argentina.....	12
3.1.2. Proceso de Auditoria de un Ensayo Clinico.....	13
3.1.3. Desarrollo de un Ensayo clínico.....	14
3.2. Marco Teórico.....	15
3.3. Marco Legal de la Investigacion Clinica en Argentina.....	20
3.3.1. Antecedentes de Normatizacion y control.....	20
3.3.2. Disposicion ANMAT 6677/2010.....	24
3.3.3. Resolucion del Ministerio de Salud 1460/2011.....	39
3.3.4. Nuevo Codigo Civil y Comercial, Articulos 58 y 59.....	48
3.4. Contratos en Investigacion Clinica.....	52
3.5. Seguros en Investigacion Clinica.....	53
3.6. Rol del Medico Legista en el marco de la Investigacion Clinico- Farmacologica.....	55

4. Conclusiones.....	59
5. Referencias.....	60
6. Abreviaturas.....	62
7. Anexos.....	63

1. INTRODUCCION

La investigación en salud humana resulta importante para la sociedad por permitir mejorar la calidad de vida, la protección de la salud y la atención de la enfermedad de los individuos que la componen. Comprende tanto los estudios epidemiológicos como la investigación biomédica y los ensayos clínicos que evalúan una intervención preventiva, diagnóstica o terapéutica sobre la enfermedad¹.

Toda investigación que involucra seres humanos debe basarse en valores éticos fundados en el respeto por la dignidad de las personas, el bienestar y la integridad física y mental de quienes participan en ella².

Los protocolos de investigación han crecido en forma geométrica en America Latina en la última década³

Argentina no escapo a este fenómeno regional. Entre los años 2003 a 2005 el numero de centros de investigación se incremento un 47%, creciendo un 162% el numero de pacientes involucrados.

Sin duda Argentina resulta atractiva para el desarrollo de investigación clínica en seres humanos, ya que reúne una serie de condiciones que favorecen el desarrollo de esta actividad como ser: existencia de leyes y organismos reguladores, adecuada tecnología, buen nivel profesional, investigadores que manejan fluidamente el idioma ingles, grandes poblaciones concentradas en pequeñas áreas, baja dispersión racial.

A pesar del marco regulatorio existente, el desconocimiento acerca del tema por parte de los pacientes y de los profesionales de la salud es una de las principales dificultades para el progreso de la investigación clínica en Argentina, siendo apenas superado por trabas burocráticas y en ocasiones, la falta de recursos económicos. El desconocimiento se hace también patente en abogados y miembros de la justicia, cuando invocando el derecho a la vida y a la salud, se solicitan amparos y se dictan medidas cautelares obligando a la administración de tratamientos empíricos no regulados bajo ningún organismo de control³.

Es por ello que resulta oportuno tener conocimientos básicos sobre la historia y el desarrollo de la investigación clínica a nivel mundial y local, para profundizar luego en aspectos legales y regulatorios.

En este trabajo de investigación se desarrollara el tema sobre los **"Aspectos Medicolegales de la Investigacion en Seres Humanos en Argentina"**, abordando el tema desde la historia, las fases del desarrollo de un medicamento, hasta llegar a los aspectos legales, regulatorios y éticos de la investigación en seres

humanos, con el propósito de afianzar el conocimiento sobre esta disciplina y conocer el marco regulatorio en el cual debemos enmarcarnos para ejercer de manera ética la medicina.

1.1. Marco Metodologico

Esta investigación se basara en una revisión bibliográfica teorica, abarcando los aspectos legales actuales acerca de la investigación en seres humanos en Argentina.

Diseño: Se ha realizado una revisión sistematica de documentos y material bibliográfico dedicados a la evolución histórica y el marco legal de los estudios en seres humanos en Argentina y a nivel regional y mundial.

Estrategia de búsqueda: En esta revisión se han tenido en cuenta artículos/ bibliografia desde el año 2000 al presente. Se ha incluido bibliografía relevante para el objetivo de la revisión.

Extracción de datos: Se utilizaron bases de datos como PUB MED, Medline Plus, Scielo, buscadores como Google Scholar entre otros.

Palabras clave: Se han utilizado para la búsqueda material bibliográfico con las siguientes palabras clave: Ensayo Clinico/ Clinical trials- ANMAT- FDA- investigación en seres humanos/ human subjects research- Investigacion Clinica/ Clinical research- Aspectos Legales/ Legal aspects.

2. PLANTEAMIENTO DEL TEMA

La Investigación en Seres Humanos implica el seguimiento de normas de conducta que guíen y avalen el proceder bioético en todos los pasos de la Investigación Clínica. A nivel mundial dicha investigación está normatizada por Códigos de Bioética Universales que priorizan la autonomía del ser humano y la búsqueda de su bienestar por sobre el beneficio de la sociedad.

Este trabajo se centrará en la siguiente pregunta:

Como regula la legislación Argentina la Investigación en Seres Humanos, y que cambios se introducen a partir del nuevo Código Civil y Comercial?

2.1. Objetivo General:

- 1) Analizar los "Aspectos Medicolegales" de la Investigación en Seres Humanos en Argentina.

2.2. Objetivos Específicos:

- 1) Describir la historia y los principios básicos bioéticos universales sobre Investigación en Seres Humanos y Buenas Prácticas Clínicas.
- 2) Analizar la legislación vigente con respecto a la Investigación en Seres Humanos en Argentina y los cambios introducidos en el nuevo Código Civil y Comercial referidos a la investigación en seres humanos.
- 3) Determinar el rol del Médico Legista en el marco de la Investigación Clínica.

3. DESARROLLO

3.1. Principios básicos de la Investigación Clínica y Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

La Buena Práctica Clínica es un estándar de calidad ético y científico internacional, para el diseño, conducción, registro e informe de los ensayos que involucran la participación de seres humanos como sujetos¹. La adherencia a este estándar provee una garantía pública de la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes de tales ensayos de modo consistente con los principios que tienen su origen en la "Declaración de Helsinki" como se verá más adelante.

Ensayo Clínico: Los ensayos clínicos son estudios planificados cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento, dispositivo o técnica frente a otro⁴. Es un estudio sistemático científico realizado con un ingrediente farmacéutico activo (IFA) aplicado sobre seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el fin de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos y/o identificar reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los IFA con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

Para obtener conclusiones razonables resulta imprescindible la inclusión de un número determinado de personas, estimado al principio del estudio. La participación de personas en los ensayos obliga a abordar el conflicto moral característico de la investigación biomédica⁴.

Los ensayos en seres humanos deben ser siempre precedidos por **la "Investigación básica o preclínica"**, la cual se desarrolla en dos etapas: la investigación en laboratorio y la investigación en animales. Recién aprobada esta fase se inicia en "Ensayo Clínico" propiamente dicho que se estructura en las siguientes 4 fases (Tabla 1). Se estima que de 10.000 moléculas sintetizadas en un laboratorio, solo 1 molécula llega a la fase 4, en un tiempo que suele superar los 10 años⁵.

TABLA 1. Fases de desarrollo de un medicamento³.

	FASE 1	FASE 2	FASE 3	FASE 4
Personas	Voluntarios sanos	Con la enfermedad en estudio	enfermos	enfermos
Honorarios	si	no	no	no
Numero de personas	20 a 80	<300	1.000 a 3.000	Población enferma
Objetivo	Efecto y seguridad de la droga. Efectos secundarios. Dosis Toleradas. Farmaco-cinetica. Farmaco-dinamia.	Eficacia y seguridad de dosis. Tolerabilidad a corto plazo. Dosis optima. Farmaco-dinamia.	División aleatoria: Sujetos activos y de control (reciben placebo o tto. estandar). Doble ciego. Eficacia, seguridad y utilidad terapéutica. Determinar características de los pacientes. Duracion optima. Interacciones.	Farmaco-vigilancia. Post-comercializacion Efectos a largo plazo. Efectos secundarios. Nuevas dosis. Nuevas indicaciones. Costoefectividad
Duracion promedio	2 anos	Variable	3 anos	Variable

En todo ensayo clínico se persigue el bienestar del sujeto de la investigación, y es obligatorio seguir normas internacionales de BPC⁶.

Tres principios éticos básicos de similar fuerza moral el respeto a las personas (autonomía), la beneficencia y la justicia impregnan todos los principios de las BPC⁷ enumerados a continuación:

- Los ensayos clínicos deben realizarse sólo si los beneficios previstos para cada sujeto del ensayo y para la sociedad superan claramente a los riesgos que se corren.
- Aunque los beneficios de los resultados del ensayo clínico para la ciencia y la sociedad son importantes y deben tenerse en cuenta, las consideraciones fundamentales son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo.
- Un ensayo se realizará cumpliendo el protocolo que ha recibido previamente la aprobación o la opinión favorable del comité de revisión institucional (CRI) o del comité ético independiente (CEI).
- La aprobación de los ensayos clínicos de los productos experimentales estará respaldada por información preclínica y, cuando proceda, por información clínica adecuada. Esta prohibido investigar sin experimentación básica animal previa.
- Los ensayos clínicos deben ser sólidos desde el punto de vista científico y estarán descritos en un protocolo claro y detallado, evaluado y aprobado por un Comité de Etica en Investigacion y por la autoridad competente, antes de iniciar la incorporación de participantes.
- Consentimiento informado: Explicito, escrito y revocable. Se obtendrá de cada sujeto la autorización con conocimiento de causa previa a la participación en ensayos clínicos, con información sobre derechos y garantías de los participantes del ensayo.
- Médicos cualificados (investigadores) se encargarán de la atención médica de los sujetos del ensayo y de cualquier decisión médica tomada en su beneficio.
- En virtud de la educación, la formación y la experiencia, estos profesionales estarán adecuadamente cualificados para realizar su cometido en lo que respecta al ensayo y a los sujetos que participan en este.
- Se deberá informar al sujeto del ensayo si existe método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comprobable.
- El registro, la gestión y el almacenamiento de toda la información del ensayo clínico serán adecuados para que la notificación, la interpretación y la verificación del ensayo sean precisas.
- Se protegerá la confidencialidad de los registros que pudieran revelar la identidad de los sujetos, respetando las reglas de privacidad y de confidencialidad de acuerdo con los requisitos normativos aplicables.

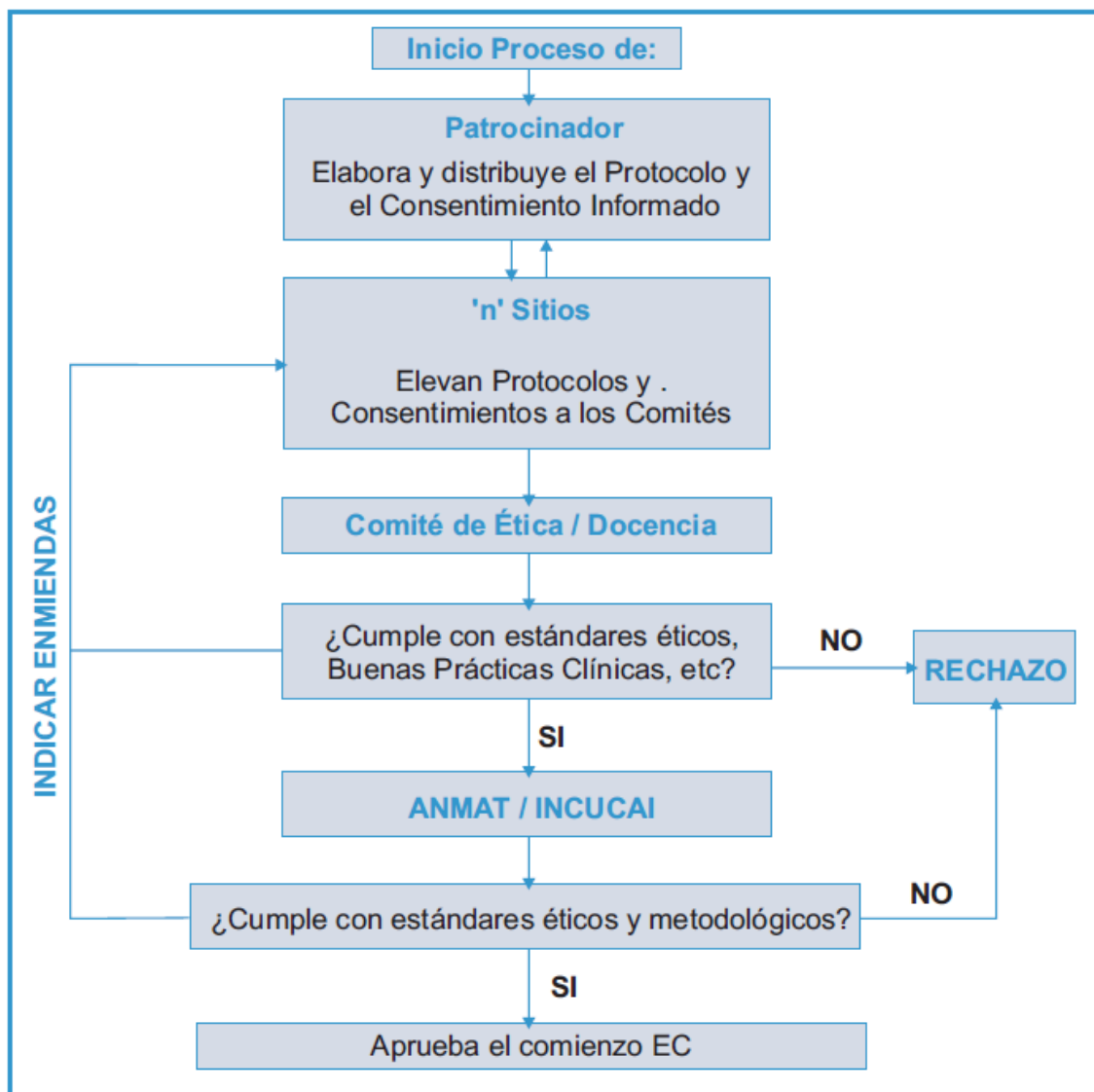
- Los productos experimentales se fabricarán, manejarán y almacenarán conforme a las buenas prácticas de fabricación (BPF) aplicables, y se utilizarán conforme al protocolo aprobado.
- Se implantarán sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del ensayo.
- El ensayo clínico no tiene costo alguno para el sujeto de investigación.

3.1.1. Proceso de Aprobación de un Protocolo Clínico en Argentina

En nuestro país, los estudios de medicamentos registrales, es decir, los que posteriormente estarán a la venta en las farmacias, son regulados e inspeccionados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)⁸ (Cuadro 1).

Casi el 80% de los estudios aprobados por la ANMAT son de fase 3 y 4, y las especialidades mas frecuentemente involucradas son las de cardiología, infectología, oncología, neurología y psiquiatría. Más del 60% de los ensayos clínicos en Argentina son patrocinados por laboratorios multinacionales. En aproximadamente 25% de los casos el patrocinio es de Contact Research Organizations (CRO), que son organizaciones contratadas por el patrocinador quien les tercia una o mas tareas vinculadas a la investigación. Los protocolos patrocinados por laboratorios nacionales e investigadores independientes apenas ronda el 10%. Los patrocinadores son personas físicas o jurídicas responsables del inicio, gestión y financiación de un estudio en farmacología clínica³.

Cuadro1. Proceso simplificado de Aprobación de un Protocolo Clínico³.

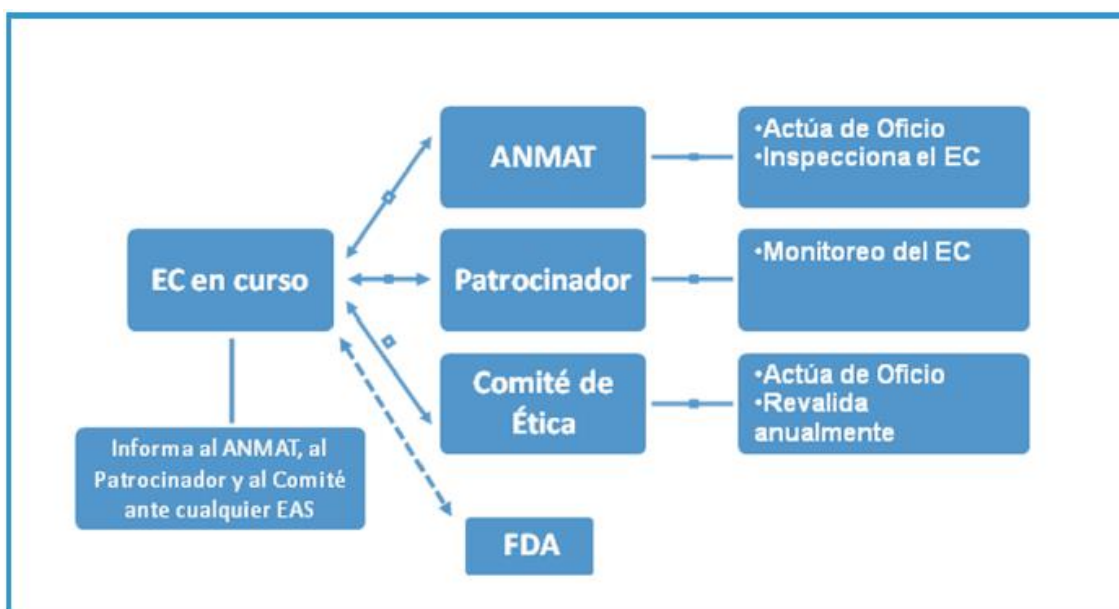


3.1.2. Proceso de Auditoria de un Ensayo Clínico³ (Cuadro 2)

Inspección: Es el procedimiento a través del cual la administración nacional lleva a cabo una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso que se considere que esté relacionado con el estudio clínico.

Inspector: persona designada por la autoridad sanitaria y/o reguladora competente para realizar inspecciones.

Cuadro 2. Proceso simplificado de auditoría de un ensayo clínico³.



3.1.3. Desarrollo de un Ensayo Clínico³

Todas las personas sanas o enfermas que reúnan todos los criterios de elegibilidad para participar del estudio en farmacología clínica propuesto pueden ser incluidas en el estudio. Los Criterios de elegibilidad comprenden:

1- Criterio de Inclusión: Es el conjunto de condiciones que debe reunir una persona para ser pasible de incorporarse a un determinado estudio en farmacología clínica.

2- Criterios de Exclusión: Conjunto de condiciones cuya presencia determina que esa persona no deba ser incluida en el estudio en farmacología clínica.

3- Criterios de Retiro o Discontinuación: Es el conjunto de condiciones que determinan que un participante sea retirado del estudio, habiendo comenzado su participación en el mismo por razones de seguridad.

Todas las personas que participan de un estudio en farmacología clínica deben saber que el mismo se lleva a cabo porque existe una razonable presunción de beneficio a la salud por la intervención en estudio. Esto no asegura que recibirá algún beneficio por participar, incluso podría producirse un perjuicio⁸.

Los estudios en farmacología clínica se llevan a cabo en instituciones públicas o privadas que han sido previamente presentadas por el patrocinador y autorizadas por la ANMAT.

3.2. Marco Teorico

En este trabajo se discutirán las leyes, decretos, reglamentos y códigos más importantes relacionados con el marco legal de la Investigación en Seres Humanos, haciendo incapié en las normas y leyes más actuales a nivel de nuestro país, como las siguientes:

- Disposición ANMAT 6677/2010.
- Resolución del Ministerio de Salud Pública de la Nación 1480/2011.
- Nuevo Código Civil y Comercial (Artículos 58 y 59).

Solo a modo de mención existen además normas universales y otras normas locales, que han guiado el desarrollo de la investigación en seres humanos en todo el mundo⁹:

a) Normas Universales

1. Código de Nuremberg (1948).
2. Declaración de Helsinki (1964).
3. Declaración Universal de Derechos del Hombre, Ginebra (ONU, 1948)
4. Informe Belmont (1978).
5. Declaración Universal sobre Genoma y Derechos Humanos (UNESCO, 1997)
6. Declaración Universal sobre Protección de datos genéticos (UNESCO, 2003)
7. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO, 2005)
8. Convención sobre los derechos del Niño (Naciones Unidas, 1990)
9. Guías Operacionales para Comités de ética que evalúan investigación Biomédica. Ginebra 2000. (OMS)
10. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Ginebra 2002. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la OMS (CIOMS).
11. Tratados Internacionales sobre Derechos Humanos, incorporados en art. 75, inc. 22 CN.

b) Normas Locales

1. Ley 17.132 del ejercicio de la Medicina, Odontología y Actividades de Colaboración (1967).
2. Código de Ética para el Equipo de Salud de la Asociación Médica Argentina (AMA), capítulo 23, 2001.
3. Documento de las Américas sobre Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2005.
4. Ley 11.044 sobre Investigación en Salud de la Provincia de Buenos Aires, "Protección a las personas que participan en Investigaciones Científicas, decreto reglamentario 3.385/2008.
5. Ley 26.529: Derechos del Paciente, Historia Clínica y Consentimiento Informado (2009).
6. Ley 3301/2009 CABA, "Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud".
7. Disposición ANMAT 6677/2010 "Regimen de Buenas Prácticas Clínicas para estudios de Farmacología Clínica".
8. Ministerio de Salud de la Nación, Resolución Ministerial 1480/2011 que aprueba la Guía para Investigación con Seres Humanos.
9. Nuevo Código Civil y Comercial, Libro I, Parte General, Título 1, Persona Humana, Capítulo 3, Derechos y Actos Personalísimos, Artículo 58 y 59, Investigación en Seres Humanos (2013).

En toda investigación clínica deben respetarse los derechos y libertades esenciales que son inherentes a la naturaleza humana, y consagrados en la Constitución Nacional y en los Tratados Internacionales de Derechos Humanos con Jerarquía Constitucional en nuestro país. Debe siempre salvaguardarse la dignidad de las personas intervinientes, asegurando sus derechos personalísimos en especial el respeto a su autonomía, su integridad física y moral¹⁰.

Las primeras guías éticas internacionales para investigación fueron el **Código de Núremberg** (1947) y la **Declaración de Helsinki** (Asociación Médica Mundial, 1964, última actualización 2008), fijando el modelo ético aún vigente para la realización de estudios con seres humanos. En 1979, el **Informe Belmont**¹¹ (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) estableció los principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos. En

1982, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés) formuló las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos⁹.

La **Buena Práctica de Investigación Clínica** (BPIC) es un conjunto de requerimientos éticos y científicos establecidos para el diseño, conducción, registro e informe de los ensayos clínicos llevados a cabo para sustentar el registro de productos farmacéuticos para uso humano, con el propósito de garantizar que se protegen los derechos y la integridad de los participantes y que los datos y los resultados obtenidos son confiables y precisos. Esta normativa fue desarrollada en 1978 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, y luego convalidada en 1996 entre este país, la Unión Europea y Japón en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés)¹².

Los principios éticos aplicados a los estudios clínicos se establecieron por primera vez en lo que se conoce como **"Código de Nuremberg" (ANEXO I)**¹³ declarado por el Tribunal Internacional de Nuremberg en 1947, que resultó del juicio a los jerarcas Nazis al final de la segunda Guerra mundial, luego de comprobar la experimentación médica inhumana realizada con prisioneros de los campos de concentración. El Código de Núremberg fue publicado el 20 de agosto de 1947, tras la celebración de los Juicios de Núremberg (entre agosto de 1945 y octubre de 1946). En él se recogen principios orientativos de la experimentación médica en seres humanos, porque durante el juicio varios de los acusados argumentaron que los experimentos diferían poco de los llevados a cabo antes de la guerra, pues no existían leyes que categorizaran de legales o ilegales los experimentos.

Los 10 puntos principales que trata el Código de Nuremberg son:

- 1) Consentimiento Voluntario.
- 2) Beneficio de la sociedad.
- 3) Los resultados de los experimentos previos justificaran la realización del experimento.
- 4) Se debe evitar todo sufrimiento físico y mental innecesario.
- 5) No debe realizarse el experimento si se supone que pueda ocurrir la muerte o genere un daño incapacitante.
- 6) El grado de riesgo no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.

- 7) Protección del sujeto.
- 8) El experimento debe ser realizado por personas científicamente calificadas.
- 9) Durante el experimento el sujeto humano debe ser libre de interrumpirlo.
- 10) Durante el curso del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminarlo en cualquier fase.

Posteriormente sobrevivieron a lo largo del siglo XX y principios del XXI otras declaraciones y documentos de derechos humanos y ética en la investigación como la **"Declaración de Helsinki"** de la Asociación Médica Mundial^{8, 14} (1964), que fue promulgada en Finlandia, y se considera actualmente un cuerpo de "Principios Éticos" que deben guiar a la comunidad médica y otras personas que se dediquen a la investigación en seres humanos. Es considerada el documento más importante en la ética de la investigación y ha permanecido actualizada a través de revisiones periódicas, la última llevada a cabo en Brasil en el 2013. La Declaración desarrolla los diez puntos del Código de Nuremberg y a ellos les suma la Declaración de Ginebra (1948), un estatuto de deberes éticos para los médicos. La Declaración especifica más detalladamente la investigación clínica, reflejando cambios en la práctica médica desde el término "experimentación humana" usado en el Código de Nuremberg.

Resumen de los Principios básicos de la Declaración de Helsinki:

- Respeto por el individuo.
- Derecho a la autodeterminación.
- Derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado).
- El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario.
- El bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad.
- Las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.
- Reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos.
- Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo.
- La investigación se debe basar en un conocimiento cuidadoso del campo científico, una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, la probabilidad razonable de un beneficio en la población estudiada y que sea conducida y

manejada por investigadores expertos usando protocolos aprobados, sujeta a una revisión ética independiente y una supervisión de un comité correctamente convocado y previamente asesorado.

- El protocolo deberá contemplar temas éticos e indicar su relación con la Declaración.
- Los estudios deberán ser discontinuados si la información disponible indica que las consideraciones originales no son satisfactorias.
- La información relativa al estudio debe estar disponible públicamente.
- Las publicaciones éticas relativas a la publicación de los resultados y la consideración de potenciales conflictos de intereses.
- Las investigaciones experimentales deberán compararse siempre en términos de los mejores métodos, pero bajo ciertas circunstancias un placebo o un grupo de control deberán ser utilizados.
- El interés del sujeto después de que el estudio finaliza debería ser parte de un debido asesoramiento ético, así como asegurarle el acceso al mejor cuidado probado.
- Cuando se deban testear métodos no probados se deben probar en el contexto de la investigación donde haya creencia razonable de posibles ventajas para los sujetos.

3.3. Marco Legal de la Investigacion en Seres Humanos en Argentina

3.3.1. Antecedentes de Normatizacion y Control

En la decada del 50' fueron coincidentes los primeros trabajos de aplicacion del Metodo Cientifico a la Investigacion Clinica en Europa por distintos investigadores (ingleses, franceses, austriacos), siendo en nuestro pais impulsada esta metodologia por el Prof. Bernardo Houssay, quien junto a sus discipulos dieron los primeros pasos para realizar en forma sistematica, ordenada y etica investigaciones clinicas sobre voluntaries y sobre pacientes. En 1955 el Dr. Houssay publica un libro denominado "La Investigacion Cientifica", que fue una de las primeras publicaciones referidas al tema en Argentina.

Posteriormente se destaca otro investigador Mario Bunge quien en 1978 publica "La Ciencia, su Metodo y su filosofia", que fundamenta los principios sobre los cuales se sustenta la investigacion basica y aplicada³.

Finalmente se menciona al que constituye el primer libro completo sobre Metodologia de la Investigacion Clinica en el mundo de habla hispana, obra de los Dres. Pablo Bazerque y Jose Tessler, quienes en 1982 publicaron "Metodos y Tecnicas de Investigacion Clinica".

Sobre la base de estos antecedentes el Ministro de Salud en 1985 encarga a una Comision medica la redaccion de las normas que van a regir las Investigaciones Clinicas en Argentina, pues hasta ese momento no existian regulaciones locales. Esta primer comision da forma a lo que se publico como Disposicion 3916/85 y que se denomino "Normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones en Farmacologia Clinica", que contemplaba lineamientos principales para protocolos de ensayos clinicos y su desarrollo.

En nuestro pais el organismo de control de medicamentos, alimentos y tecnologia medica es la **ANMAT (Administracion Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Medica)**, que es un organismo descentralizado de la Administracion Publica Nacional creado en agosto de 1992, mediante decreto 1490/92⁸.

La primer disposicion de la ANMAT referida a investigacion clinica fue a traves de la disposicion 3916/94 y 1138/95 puesta en vigencia por el Dr. Bazerque, a partir de la cual se constituyo la Comision Evaluadora de Ensayos Clinicos, integrada entre otros

por los autores, y que comenzo a recibir solicitudes para tramitar en forma legal la autorizacion para ensayos clinicos en el pais. Estas normas argentinas fueron puestas en vigencia simultaneamente con la aparicion de las guias de la OMS para la realizacion de Ensayos Farmacoclinicos, llamadas **"Buenas Practicas Clinicas (GCP, Good Clinical Practice)"** que fueron publicadas en Noviembre de 1993¹⁴.

En 2002, la Organización Mundial de la Salud emitió un Manual de BPIC (Handbook for Good Clinical Research Practice) y en 2005, la Organización Panamericana de la Salud editó la guía de BPIC conocida como **"Documento de las Américas"**, la cual sirvió de base para la "Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos" del Ministerio de Salud de la Nación (Resolución 1490/07), destinada a regular los ensayos clínicos en su ámbito de aplicación⁶. Posteriormente, dicha Guía se revisó con el objetivo de ampliar su alcance a todas las investigaciones en salud humana, como veremos mas adelante.

Deacuerdo al avance mundial en el tema las normativas de la ANMAT tuvieron modificatorias a travez de varias disposiciones, llegando a la actual 6677/2010 como desarrollaremos mas adelante.

La ANMAT canaliza actualmente la autorizacion para la realizacion de Ensayos Clinicos en Argentina. Colabora en la protección de la salud humana, garantizando que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos a disposición de los ciudadanos posean eficacia (que cumplan su objetivo terapéutico, nutricional o diagnóstico) seguridad (alto coeficiente beneficio/riesgo) y calidad (que respondan a las necesidades y expectativas de la población). Para ello, se encarga de llevar adelante los procesos de autorización, registro, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos de su competencia en todo el territorio nacional.

La ANMAT depende técnica y científicamente de las normas y directivas que le imparte la Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud, con un régimen de autarquía económica y financiera. En 2011, fue distinguida como "Autoridad Reguladora de Referencia Regional para Medicamentos" por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Productos regulados por la ANMAT⁸:

- Medicamentos
- Alimentos

- Productos médicos
- Reactivos de diagnóstico
- Cosméticos
- Suplementos dietarios
- Productos de uso doméstico (domisanitarios)
- Productos de higiene oral de uso odontológico
- Productos biológicos.

La investigación clínica constituye un paso básico para que los medicamentos, y los nuevos tratamientos, lleguen a quienes los necesitan. Además, debe tenerse en cuenta que sin investigación no habría propuestas mejoradoras para la prevención y tratamiento de las enfermedades. Ante la obvia necesidad de investigar y para asegurar la transparencia y la observación de los valores éticos mencionados, es que internacionalmente se ha dispuesto que las propuestas de investigación deben ser autorizadas por las agencias reguladoras y fiscalizadoras que evalúan si se respetan las garantías que las normas éticas y la legislación exigen.

En definitiva, la investigación clínica permite generar conocimiento de alta calidad para desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las disponibles y que contribuyan a la prevención, el alivio y la curación de las enfermedades y a la mejoría de la calidad de vida de las personas.

Finalmente, debe también garantizar que los resultados que de ella se deriven sean de calidad y útiles para los fines ya expresados por lo que debe desarrollarse en un contexto de máxima transparencia.

La regulación argentina delega en la ANMAT (Decreto 150/1992, Resolución del Ministerio de Salud 1480/2011), el control de las investigaciones clínicas experimentales en medicamentos, alimentos y productos médicos. En razón de ello, la ANMAT emite disposiciones que regulan la actividad de investigación y que hoy están representadas por la Disposición 6677/2010 y la Disposición 969/1997.

La gestión para la evaluación y eventual autorización para la realización de una investigación clínica, es un proceso complejo y laborioso, en el que intervienen diversas áreas técnicas y legales, que deben emitir su opinión con respecto a la pertinencia y calidad de la propuesta y también la ANMAT asume el compromiso de

controlar el desarrollo del estudio hasta su finalización, teniendo la facultad de suspenderlo de considerárselo necesario.

La preocupación prioritaria de la ANMAT es el cuidado de población, en lo que atañe a su salud y específicamente, en facilitar la disponibilidad de insumos médicos eficaces y seguros. En este marco, la investigación clínica constituye uno de los mecanismos idóneos y fundamentales para lograrlo.

Abordaremos por lo expuesto las tres normativas de mayor importancia referidas a legislación sobre investigación en seres humanos en nuestro país:

- 1) Disposición ANMAT 6677/2010 "Regimen de Buenas Practicas Clinicas para estudios de Farmacologia Clinica".
- 2) Ministerio de Salud de la Nacion, Resolución Ministerial 1480/2011, "Guía para Investigación con Seres Humanos".
- 3) Nuevo Código Civil y Comercial, Libro I, Parte General, Título 1, Persona Humana, Capítulo 3, Derechos y Actos Personalísimos, Artículo 58, Investigación en Seres Humanos y Artículo 59 Consentimiento Informado para Actos Médicos e Investigaciones en Salud (2013).

Como se verá más adelante el Médico Legista se encuentra capacitado a nivel médico legal para dar respuesta a muchos de los puntos principales de las normativas, principalmente ejerciendo el control del cumplimiento de las normas de ética médica en todos los pasos del desarrollo de un protocolo de investigación.

3.3.2. Disposicion ANMAT 6677/2010 “Regimen de Buenas Practicas Clinicas para estudios de Farmacologia Clinica”¹⁵.

La regulación argentina delega en la ANMAT el control de las investigaciones clínicas experimentales en medicamentos, alimentos y productos médicos. En razón de ello la ANMAT emite disposiciones que regulan la actividad de investigación, que hoy están representadas por la Disposicion 6677/2010.

En el año 2010 la ANMAT aprobó el “**Regimen de Buena Practica Clinica para Estudios de Farmacologia Clinica**” que derogo antiguas disposiciones al respecto¹⁶.

Con respecto a la disposicion, la misma se divide en secciones a saber:

SECCION A: GENERALIDADES¹⁵

El documento define a la Buena Practica Clinica como un estandar de Calidad etico y cientifico internacional para el diseño y conduccion, registro e informe, de los ensayos que involucran la participación de seres humanos como sujetos.

Fundamentan de esta manera la necesidad de contar con un mecanismo estatal de regulación y fiscalización que garantice el mayor nivel de protección posible para los participantes. Es en este punto donde el rol del Medico Legista podria ofrecer un rol primordial.

Se entenderán comprendidos los siguientes estudios:

- a. Estudios de Fases I, II y III.
- b. Estudios de productos ya registrados en ANMAT que evalúen una nueva indicación, nueva concentración si es mayor a la ya registrada, nueva posología o nueva forma farmacéutica con propósito de registro.
- c. Los los estudios de farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia.

La Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) de la ANMAT tiene las siguientes funciones y facultades en relación a la autorización y fiscalización de los estudios de farmacología clínica en el ámbito de su competencia:

- a. Evaluar el protocolo y la información del estudio y emitir un informe técnico, con el fin de recomendar al Director Nacional de la Administración su autorización, objeción o rechazo.

- b. Requerir una modificación al protocolo antes o durante la ejecución del estudio.
- c. Aprobar, objetar o rechazar a los investigadores y/o los centros de investigación propuestos para llevar a cabo el estudio.
- d. Incorporar a la base de datos de la administración los estudios clínicos presentados, consignando su grado de avance en el caso de los estudios autorizados.
- e. Realizar una inspección previa a la autorización del estudio a un centro de investigación, cuando lo considere pertinente.
- f. Intervenir, luego de la autorización del estudio, a través del Servicio de Comercio Exterior dependiente de la DEM, para autorizar el ingreso o egreso de materiales del estudio en el país.
- g. Autorizar las enmiendas al protocolo y/o al consentimiento informado, las incorporaciones o cambios de investigador y/o de centros de investigación y la importación o exportación de materiales de los estudios en el ámbito de competencia de esta Administración.
- h. Evaluar los informes periódicos y finales de los investigadores.
- i. Realizar un análisis de los resultados obtenidos toda vez que lo considere necesario.
- j. Controlar el cumplimiento de la normativa mediante convocatoria y/o inspección al investigador, patrocinador u organización de investigación por contrato (OIC) de un estudio de farmacología en el ámbito de su competencia.
- k. Convocar, examinar y/o interrogar a los participantes incluidos en el estudio como parte de la evaluación de rutina del estudio, cuando exista información que indique un peligro para su salud, surjan elementos de duda sobre el cumplimiento de la normativa vigente y/o cuando la autoridad de aplicación lo considere pertinente y oportuno.
- l. Suspender el estudio en un centro de investigación por o por razones de seguridad de los participantes.

Principios Generales¹⁵

La ANMAT dispone acerca de los estudios de investigación lo siguiente¹⁶:

- En todo estudio de farmacología clínica, los intereses y el bienestar de cada participante del estudio deben prevalecer por sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

- Los estudios de farmacología clínica deberán respetar los principios éticos y científicos aceptados, y la integridad física y mental de los participantes de la investigación, así como su intimidad y la protección de sus datos personales en cumplimiento con la Ley N° 25.326 o la que la sustituya.
- Deben estar precedidos por estudios preclínicos.
- Deben describirse en un protocolo claro y detallado y deberán haber sido evaluados y aprobados por un **Comité de Ética en Investigación (CEI)** y autorizados por esta Administración, antes de iniciar la incorporación de participantes en un centro de investigación.
- Los estudios de farmacología clínica deben ser conducidos por investigadores que posean la formación y capacitación apropiadas para la tarea
- Los investigadores deberán obtener un **consentimiento informado** libre y voluntario de los potenciales participantes o de sus representantes, antes de su incorporación en el estudio.
- Los tratamientos y procedimientos relacionados con el estudio deben ser gratuitos para todos los participantes.

SECCION B: REQUISITOS DE DOCUMENTACION PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE ESTUDIOS EN FARMACOLOGIA CLINICA¹⁵

Esta sección de la disposición establece y describe todos los documentos que la ANMAT requiere para la revisión inicial y continua de un estudio de farmacología clínica. El patrocinador del estudio de farmacología clínica es el responsable de presentar toda la documentación establecida en este punto.

Dos puntos a destacar en el documento son los siguientes:

Eventos adversos

- Procedimientos de registro y comunicación de eventos adversos.
- Procedimiento de apertura de enmascaramiento en caso de emergencia, si corresponde.

Aspectos éticos

- Especificación de que la investigación será revisada por un CEI.
- Procedimientos para obtención del consentimiento informado.
- Protección de la confidencialidad de la información y de la identidad de los participantes.
- Detalles de la cobertura y compensación por daño disponibles para los participantes.
- Justificación de pagos o compensaciones por gastos disponibles para los participantes.
- Previsión de acceso al finalizar el ensayo a la intervención identificada como beneficiosa en el ensayo o a una alternativa apropiada o a otro beneficio adecuado.
- Justificación del uso de placebo, en caso de usarse.
- Justificación de la realización de la investigación en un grupo vulnerable, si fuera el caso.
- Posibles conflictos de intereses.

CONSENTIMIENTO INFORMADO¹⁵:

El documento de información para obtener el consentimiento de un participante potencial o su representante en los casos legalmente previstos, debe contener los siguientes elementos:

- a. El título de la investigación y el objetivo o propósito de la investigación, datos del patrocinador en el país: nombre o denominación y razón social, y domicilio, el número aproximado de participantes que se planea incorporar, aspectos experimentales del estudio, tratamientos del estudio, la forma y probabilidad de asignación a cada tratamiento.
- b. Todos los procedimientos a los que se someterá el participante, el cronograma de visitas a las que se espera que asista y la duración prevista de su participación.
- c. Constancia de que todos los productos y procedimientos relacionados a la investigación serán gratuitos para el participante.
- d. Los beneficios razonablemente esperados de la participación en la investigación. Cuando no se prevea un beneficio clínico para el participante, esto debe expresarse específicamente. Los riesgos o molestias previstos para el

participante y, en casos de embarazo o lactancia, para el embrión, feto o lactante. Descripción de los mecanismos de prevención y protección del embarazo.

- e. Procedimientos o tratamientos alternativos al estudio y sus beneficios potenciales.
- f. Los compromisos que asume el participante si aceptara participar.
- g. La compensación disponible para el participante por gastos que ocasione su participación. En casos de que el pago por la participación estuviere permitido, su monto y mecanismo.
- h. Asistencia y cobertura médica a cargo del patrocinador para el participante en caso de daño, lesión o evento adverso relacionados con el estudio.
- i. Constancia de la contratación de un seguro o la constitución de otra forma de garantía en el país para la cobertura de los riesgos o potenciales daños o perjuicios que pudieran derivarse de la participación en el estudio.
- j. Una constancia de que la participación en la investigación es voluntaria y que el candidato puede rehusarse a participar o abandonarla en cualquier momento, sin tener que expresar las razones de su decisión y sin ninguna pérdida de beneficios a los que tiene derecho.
- k. Una constancia de que sus datos de identificación se mantendrán en forma confidencial.
- l. Permiso que el participante debe otorgar a los representantes del patrocinador, el CEI y la autoridad reguladora para acceder a sus registros médicos.
- m. Debe tener una página de firmas, con espacio para firma, aclaración y fecha del participante, representante legal y/o testigo, si corresponde, y del investigador que condujo el proceso.

El proceso de consentimiento informado deberá ser conducido por el investigador o un subinvestigador capacitado y autorizado para ello en la planilla de delegación de funciones.

En el caso de que un potencial participante no pudiera otorgar por sí el consentimiento informado, el mismo deberá obtenerse de quienes resulten ser sus representantes de acuerdo con la legislación argentina en la materia. Se debe solicitar igualmente el asentimiento del participante luego de informársele acerca del estudio, en la medida que su entendimiento lo permita, y su decisión de participar o no debe ser respetada.

En los casos de vulnerabilidad educativa, cultural, social o económica del participante potencial de un estudio, en el proceso de consentimiento informado debe participar un testigo independiente del investigador y de su equipo, quien deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento como constancia de su participación. En los centros que atiendan mayoría de pacientes vulnerables, el CEI podrá establecer que este requisito aplique a todos los casos.

En situaciones agudas que requieran una intervención médica inmediata, podrá usarse un resumen de la información escrita para el participante, aprobada por el CEI y por ANMAT. La información oral debe suministrarse en presencia de un testigo independiente, quien deberá firmar, junto al investigador, el resumen escrito de la información y la página de firmas del consentimiento. El participante o su representante deben firmar también la página de firmas y recibir luego un original de la misma y una copia del resumen de la información.

El consentimiento informado debe obtenerse antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio.

El proceso de obtención del consentimiento se deberá documentar en la historia clínica del participante.

En los casos en que el consentimiento lo otorgue un representante legalmente aceptable del participante, o que se haya requerido un testigo para el proceso, se deberá documentar en la historia clínica el motivo de tal situación y el cumplimiento de los requisitos aplicables a la misma. En la historia clínica debe constar, además, tanto la presencia como la ausencia de una condición de vulnerabilidad del participante potencial.

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SERIAS E INESPERADAS (RAMSI)¹⁵:

- El patrocinador debe informar a ANMAT toda RAMSI relacionada al producto en investigación en un plazo de 10 días hábiles administrativos a partir de haber tomado conocimiento de ella. Las RAMSI causadas por un producto comparador ya registrado en ANMAT para comercialización en el país o aquellas relacionadas a placebo deberán comunicarse sólo al Sistema de Farmacovigilancia ANMAT.

SECCION C: GUIA DE BUENA PRACTICA CLINICA PARA ESTUDIOS EN FARMACOLOGIA CLINICA (ANMAT)¹⁵

Esta sección del documento establece los procedimientos que deberán seguir investigadores y patrocinadores de estudios de farmacología clínica, con el objetivo de permitir la fiscalización por parte de la ANMAT.

Requisitos del INVESTIGADOR:

- El investigador es la persona responsable de la conducción de un estudio de farmacología clínica en un centro de investigación.
- Debe ser idóneo por formación y experiencia para conducir un estudio de farmacología clínica, según conste en su currículum vitae y constancias anexas.
- Puede delegar algunas de sus funciones, pero no sus responsabilidades a los miembros del equipo.
- El investigador y la institución sede estarán sujetas al monitoreo, auditoría o inspección del estudio clínico por parte del CEI, del patrocinador y de las autoridades competentes.

PATROCINADOR¹⁵:

- El patrocinador del estudio es la persona física o jurídica que inicia, administra, controla y financia el estudio; y asume todas las responsabilidades establecidas en el país donde se desarrolla la investigación.
- Es responsable de seleccionar investigadores calificados por formación, capacitación y experiencia; y centros de investigación que cuenten con todos los recursos que se necesiten para el adecuado desarrollo del estudio de farmacología clínica.
- Debe proporcionar al investigador todos los documentos necesarios para conducir adecuadamente el estudio y es responsable de capacitar al investigador y su equipo sobre los procedimientos del estudio, productos en investigación y los requisitos aplicables.
- Podrá transferir algunas o todas sus funciones relacionadas con el estudio a una organización de investigación por contrato (OIC), siempre y cuando ésta se encuentre legalmente constituida en el país, y sin perjuicio de la responsabilidad legal que compete al patrocinador por el cuidado de los participantes y la integridad de los datos.

COMITÉ DE ETICA INDEPENDIENTE¹⁵:

- Antes de iniciar la investigación, el investigador debe contar con la aprobación escrita de un CEI. Para tal fin, el investigador debe remitirle toda la documentación que éste solicite, incluyendo protocolo y enmiendas, documentos del consentimiento informado y enmiendas, otra información a ser suministrada a los potenciales participantes, método de incorporación de participantes, última versión de la monografía del producto en investigación y toda otra información referida a los productos o procedimientos experimentales.
- En caso de que la institución no cuente con CEI propio el estudio deberá ser evaluado por un CEI de otra institución. La autoridad de la institución sede debe autorizar la delegación de esta tarea.
- El objetivo primario de la revisión de un estudio de farmacología clínica por un CEI es proteger la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes. El CEI debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de los aspectos éticos, científicos y operativos de los estudios propuestos, fundamentada en el estado corriente del conocimiento científico.
- La composición del CEI deberá ser multidisciplinaria, multisectorial y balanceada en edad, sexo y formación científica y no científica. El número de miembros debe ser adecuado para cumplir su función, preferentemente impar y con un mínimo de cinco miembros titulares y al menos dos miembros suplentes o alternos para casos de ausencia de los titulares.
- Los CEI institucionales deben incluir un miembro externo que no posea vínculos con la institución y que represente los intereses de la comunidad asistida.
- El CEI tiene autoridad para aprobar, solicitar modificaciones, desaprobar, interrumpir o cancelar una investigación en salud humana. Debe informar sus dictámenes por escrito al investigador, incluyendo las razones de la decisión y debe dejar constancia de sus reuniones, deliberaciones y decisiones, incluyendo a los miembros que participaron de ellas y el resultado de sus votaciones.
- El CEI debe elaborar y actualizar procedimientos operativos estandarizados (POE) para reglamentar su composición y funcionamiento.

PROTECCION DEL PARTICIPANTE DEL ESTUDIO¹⁵:

El investigador y el patrocinador deben asegurar que cada participante tendrá acceso a su propia información y a los resultados del estudio cuando se encuentren disponibles y que su derecho a la confidencialidad estará protegido en todo momento.

La exposición a un producto en investigación durante el embarazo implica riesgos para el embrión o feto. El patrocinador y el investigador deberán asegurar el acceso a los métodos anticonceptivos necesarios para los participantes del estudio.

El uso de control placebo debe justificarse adecuadamente en sus aspectos metodológico y ético. El uso de placebo en enfermedades terminales sólo se aceptará en caso de ineficacia a todos los tratamientos existentes.

El investigador y el patrocinador deben asegurar que el participante recibirá la atención médica apropiada en caso de daño relacionado con la investigación.

Los participantes que requirieran continuar su tratamiento al finalizar el estudio deberán tener acceso a la intervención que haya resultado beneficiosa o a una intervención alternativa o a otro beneficio apropiado, aprobado por el CEI y por el plazo que este haya determinado o hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio.

ACUERDOS Y FINANCIAMIENTO¹⁵:

El documento de la ANMAT menciona que el patrocinador es responsable de cubrir todos los costos de la investigación, incluyendo tratamientos y procedimientos del estudio. En los estudios clínicos con beneficio terapéutico, el patrocinador podrá efectuar pagos a los participantes por los inconvenientes sufridos y el tiempo empleados. Sin embargo, tales pagos no deberán ser desproporcionados.

El patrocinador deberá asegurar la cobertura de la atención médica y la contratación de un seguro o la constitución de otro tipo de garantía en el país, en caso de daño ocasionado a los participantes por el estudio.

El financiamiento de la investigación debe estar documentada en un acuerdo escrito y firmado entre el patrocinador, el investigador y/o la institución sede.

El CEI debe revisar cualquier acuerdo financiero y pago previsto para los participantes.

El investigador debe declarar sus potenciales conflictos de intereses financieros al CEI, antes de iniciar la investigación y en cualquier momento que ellos ocurran.

La aprobación o autorización del estudio no exoneran al patrocinante, al investigador o a la institución de ninguna responsabilidad legal que estos posean en caso de daños que sufra el participante como consecuencia de su participación en el estudio.

PRODUCTO DE INVESTIGACION¹⁵:

El patrocinador debe asegurar que todos los productos en investigación sean fabricados según buenas practicas de fabricacion (BPF).

El patrocinador es responsable del manejo del producto en investigación desde que sale de producción o de Aduana hasta que se entrega en el centro de investigación y desde que retira el producto no usado o vencido hasta su destrucción. El investigador es responsable del manejo local del producto, bajo la supervisión solidariamente responsable del patrocinador.

Si el estudio utiliza un método de enmascaramiento, el patrocinador debe establecer un procedimiento de decodificación para situaciones de emergencia y el investigador debe hacer lo posible por preservar el enmascaramiento, excepto que sea necesario identificar el producto por razones de seguridad del participante

INFORMES Y COMUNICACIONES¹⁵:

El investigador debe comunicar de inmediato al patrocinador y al CEI todos los eventos adversos serios (EAS), incluyendo anomalías de laboratorio relevantes, según los procedimientos y plazos que aquél establezca. En cuanto esté disponible, deberá proveer toda la información adicional que permita determinar la relación del EAS con el producto en investigación.

El investigador debe informar al CEI acerca del avance del estudio con una frecuencia mínima anual.

El patrocinador debe comunicar las RAMSI relacionadas a un producto en investigación a todos los investigadores de todos los estudios en curso del producto en un plazo de 14 días luego de haber tomar conocimiento de ellas. Los investigadores deben informar estas RAMSI al CEI correspondiente en los plazos que éste haya establecido.

El patrocinador es responsable de comunicar a ANMAT las RAMSI y otra información de seguridad de un producto en investigación en un plazo de 10 días hábiles administrativos a partir de haberse notificado de ellas, y de presentar oportunamente los informes del estudio.

REGISTRO DE DATOS CLINICOS¹⁵:

El patrocinador debe establecer los procedimientos apropiados para la obtención y el registro de los datos clínicos de los participantes, incluyendo el sistema de codificación que permitirá preservar la confidencialidad de su identidad.

El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos. El investigador es responsable de preservar la confidencialidad de la identidad de cada participante.

DOCUMENTOS ESENCIALES DEL ESTUDIO¹⁵:

El archivo de los documentos del estudio deberá establecerse desde su inicio, tanto en el centro de investigación como en las oficinas del patrocinador.

El investigador y el patrocinador deben conservar los documentos del estudio en un lugar seguro, bajo llave y con acceso limitado al personal autorizado; y de tomar las medidas necesarias para prevenir la pérdida o destrucción accidental de los mismos.

Todos los documentos del estudio deben conservarse durante diez años a partir de la fecha de la última visita del último paciente incorporado en el centro.

MONITOREO¹⁵

El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo. El Médico Legista se encontraría ampliamente calificado para cumplir este rol.

El monitor debe verificar si:

- Los derechos y el bienestar de los seres humanos están protegidos en todo momento.
- La investigación se conduce de acuerdo al protocolo y los requisitos del CEI y la autoridad reguladora competente.

- El investigador y su equipo se encuentran capacitados para realizar su tarea y cuentan con los recursos adecuados.
- Se han obtenido la aprobación del CEI y la autorización de la autoridad competente.
- Se ha obtenido el consentimiento informado escrito de todos los participantes antes de ser incorporados a la investigación.
- La provisión y las condiciones de almacenamiento de los productos en investigación son adecuados y suficientes.
- Los productos en investigación se administran a los participantes apropiados y según las condiciones que establece el protocolo.
- El investigador dispone de todos los documentos e insumos necesarios para conducir la investigación apropiadamente.
- Los participantes incorporados a la investigación cumplen los criterios de elegibilidad.

Luego de la visita de monitoreo, el monitor debe informar al investigador por escrito los errores y desvíos detectados e indicar las medidas apropiadas para evitar su repetición, además deberá presentar un informe escrito al patrocinador después de cada visita al centro de investigación. El informe debe incluir fecha, lugar, nombre del monitor, nombre del investigador y de los miembros del equipo presentes y un detalle de los documentos revisados y de los hallazgos, desviaciones, acciones tomadas o pendientes y las recomendaciones que se proponen para garantizar el cumplimiento.

AUDITORIA¹⁵:

El patrocinador debe implementar un proceso de auditoría como parte del sistema de garantía de calidad del estudio con el objeto de asegurar que todas las actividades del mismo se han llevado a cabo con exactitud de acuerdo al protocolo, sus POE y los requisitos normativos y reguladores. Deberá designar auditores calificados por capacitación y experiencia e independientes del estudio clínico y del manejo de sus datos para realizar las auditorías.

Los informes de auditoría deberán ser proporcionados a ANMAT si ésta los solicitase o cuando haya evidencia de un incumplimiento grave o en el curso de un procedimiento legal.

SUSPENSION O CANCELACION DEL ESTUDIO¹⁵:

Un estudio puede ser suspendido o cancelado por el investigador, la institución sede, el patrocinador, el CEI o por la ANMAT. En tales casos, el motivo debe justificarse y comunicarse a las demás instancias.

El patrocinador deberá suspender la investigación en un centro en el que haya verificado desvíos graves o reiterados al protocolo que hayan afectado la seguridad de los participantes, e informarlo a la ANMAT.

Los participantes deben ser informados de inmediato de la suspensión o cancelación del estudio y deben recibir una atención médica acorde a sus necesidades. El patrocinador debe proveer un tratamiento alternativo para los participantes, por el plazo que establezca el CEI.

Si el patrocinador suspende o cancela el desarrollo clínico de un producto experimental, debe notificarlo y justificarlo a todos los investigadores e instituciones sedes y a ANMAT.

SECCION D: INSPECCIONES DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA¹⁶

Las inspecciones de los estudios están principalmente destinadas a los investigadores y a los centros de investigación. Sin embargo, ANMAT podrá determinar la necesidad de realizar inspecciones a otras instancias involucradas en la actividad, tales como el patrocinador y las organizaciones de investigación por contrato (OIC).

Los inspectores de ANMAT están facultados para ingresar al centro de investigación y para acceder directamente al producto en investigación, archivos de documentos del estudio y registros clínicos de los participantes.

El proceso de inspección comprende la selección del estudio y del inspector, preparación de la Inspección, comunicación, conducción, informe y resultado de la inspección. Las inspecciones podrán realizarse antes de comenzar el estudio, durante su desarrollo o luego de su finalización. El Director de Evaluación de Medicamentos de ANMAT seleccionará el o los inspectores que conducirán la inspección. Un Medico Legista se encontraria tambien calificado para cumplir esta function por sus amplios conocimientos legales.

Las inspecciones serán previamente anunciadas al patrocinador y/o investigador principal con una antelación de al menos 15 días corridos, para asegurar la disponibilidad del equipo de investigación y de la documentación al momento de la inspección. El anuncio previo de inspección podrá exceptuarse en caso de haberse decidido la visita a causa de información relevante recibida en los informes de seguridad y/o periódicos o por una denuncia por conducta inapropiada del investigador. El anuncio de inspección se realizará por carta documento, indicando la fecha y la hora previstas y toda la documentación que deberá estar disponible al momento de la inspección.

Los inspectores deberán:

- Constatar el cumplimiento del protocolo y enmiendas autorizados por ANMAT.
- Verificar que se han protegido los derechos y la seguridad de los participantes.
- Evaluar la calidad e integridad de los datos.

Los documentos obtenidos o generados a partir de las inspecciones a investigadores clínicos estarán disponibles sólo para ANMAT y, cuando corresponda, para los investigadores y el patrocinador involucrados en ellas. Los inspectores deberán identificar y revisar los documentos fuente y otros documentos esenciales del estudio, podrán evaluar también las instalaciones del centro de investigación o de instituciones externas donde se realicen procedimientos relacionados con el estudio. Además podrán entrevistar a los participantes del estudio, si lo considerasen necesario.

Si durante la inspección se identificaran desvíos graves a la normativa o un grave riesgo para los participantes, los inspectores podrán interrumpir la continuidad del estudio. Al finalizar la inspección, los inspectores elaborarán un acta en el que deberá constar el tipo de revisión y su alcance en términos de los registros específicos que se revisaron, las observaciones y hallazgos y los problemas resueltos y no resueltos durante la inspección.

Una vez que se han resuelto todos los temas pendientes, los inspectores deberán elaborar un informe técnico final de la inspección en formato papel y electrónico con una descripción clara y objetiva de los hallazgos de la inspección, basada en el acta de inspección. En el informe técnico deben constar las observaciones realizadas durante la inspección y describir en detalle la naturaleza y el alcance de la inspección y las respuestas brindadas por las partes al acta de inspección, de manera ordenada.

El informe técnico debe concluir con una propuesta de Resultado de Inspección y de las medidas que se estime procedentes según tal Resultado.

El resultado de la inspección podrá ser comunicado a la parte inspeccionada durante la reunión de cierre de inspección, a través de una convocatoria a la Dirección de Evaluación de Medicamentos o por notificación en Mesa de Entradas de ANMAT.

Los Resultados de una Inspección son los siguientes:

- a. Ninguna Acción Indicada (NAI): No se encontraron condiciones o prácticas objetables en el transcurso de la inspección.
- b. Indicación de Acción Voluntaria (IAV): Se observaron condiciones o prácticas durante la inspección que exigen acciones correctivas por parte del investigador o del patrocinador, pero que no requieren ninguna acción por parte de ANMAT.
- c. Indicación de Acción Oficial (IAO): Se requieren acciones por parte de ANMAT.

En caso de una IAO, la Dirección de la DEM estará facultada para tomar las siguientes medidas preventivas:

- a. Suspensión temporal del reclutamiento del estudio en el centro.
- b. Suspensión temporal del estudio inspeccionado en el centro.
- c. Restricción al investigador para realizar nuevos estudios.

Cualquier incumplimiento al régimen de la ANMAT podrá dar lugar al inicio de un sumario, sin necesidad de requerir información adicional de la parte inspeccionada.

3.3.3. Ministerio de Salud de la Nación, Resolucion Ministerial 1480/2011 "Guia para Investigacion con Seres Humanos"¹⁷.

En sintonía con la resolucion de la ANMAT del año 2010, el Ministerio de Salud de la Nación el 21 de septiembre del 2011 publica la **Resolucion Ministerial 1480/2011**.

A través de dicha resolución el Ministerio de Salud considera que la investigación en salud humana resulta importante para la sociedad por permitir mejorar la calidad de vida, la protección de la salud y la atención de la enfermedad de los individuos que la componen y que toda investigación que involucra seres humanos debe basarse en valores éticos fundados en el respeto por la dignidad de las personas, el bienestar y la integridad física y mental de quienes participan en ella.

En consecuencia resulto imprescindible abordar metódica y sistemáticamente tanto las cuestiones éticas, como la validez y significación científica que surgian a partir de toda investigación en seres humanos, formulando las directivas que recepten los principios éticos a los que debia ajustarse la actividad de la investigación clínica.

La Resolucion considera que los CEI conformados de manera multidisciplinaria en el ámbito oficial jurisdiccional o en las instituciones que llevan a cabo investigación para la salud constituyen el eje central de la vigilancia de la protección de los participantes en tales investigaciones.

La Guia que elaboro el Ministerio de Salud de la Nación se complementa con la Guia de la ANMAT.

Ademas se crea a traves de la Resolucion el **REGISTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD** con el objeto de sistematizar,consolidar y poner en acceso público la información referente a las investigaciones en salud humana.

De manera similar a la disposicion de la ANMAT, la Resolucion Ministerial se divide en varias secciones. Tomaremos en esta revision solo los puntos mas importantes que complementan la resolucion de la ANMAT:

SECCION A: ASPECTOS ETICOS¹⁷

En esta sección se presentan pautas éticas para la investigación en salud humana destinadas a orientar a los investigadores durante la planificación y ejecución de los estudios y a miembros de comités de ética en investigación para la evaluación de los proyectos. Las investigaciones en salud sobre seres humanos deben ajustarse a los

tres principios éticos básicos: autonomía, beneficencia y justicia. Sería un importante avance que en los CEI participe un Médico Legista.

La autonomía es la capacidad de autodeterminación de una persona para tomar una decisión de manera voluntaria, en función únicamente de los propios valores, intereses y preferencias, y siempre que cuente con la información necesaria para evaluar las opciones. Una persona autónoma puede otorgar su consentimiento informado sin necesidad de otra protección que la de recibir la información que necesite para deliberar libremente. Por otra parte, aquellos individuos que posean una autonomía disminuida o inexistente se encuentran en una situación vulnerable para defender sus propios intereses y requieren, por lo tanto, de protecciones especiales. Una autonomía se considera disminuida en los casos de desventaja cultural, educativa, social o económica, por ejemplo, minorías étnicas o personas analfabetas, subordinadas, refugiadas, indigentes o con necesidades básicas insatisfechas. En los ensayos clínicos, una protección adicional para ellos es la participación de un testigo independiente durante el proceso de consentimiento para garantizar el respeto por sus derechos e intereses. La ausencia de autonomía ocurre cuando un individuo está legal o mentalmente incapacitado para dar un consentimiento voluntario, tal como sucede en los menores de edad y en aquellos que padecen un trastorno mental transitorio o permanente. En tales casos, el consentimiento debe obtenerse de un representante legalmente reconocido del potencial participante, siempre respetando la voluntad de este último, en la medida que su capacidad lo permita.

La beneficencia se refiere a la exigencia ética de lograr los máximos beneficios posibles y de reducir al mínimo la probabilidad de daño. Esto implica que los riesgos de una investigación deban ser razonables frente a los beneficios previstos.

De este principio se desprende otro principio: el de “no maleficencia”, que protege contra daños evitables a los participantes en un estudio.

La justicia distributiva requiere que todos los beneficios y las cargas de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, especialmente si se trata de personas dependientes o vulnerables. Los estudios deben planificarse de modo que los conocimientos que se buscan beneficien al grupo representado por los participantes.

Respeto por las comunidades. Cuando un investigador planifica o conduce una investigación en comunidades de cultura diferente a la suya, debe respetar los valores culturales y éticos de la comunidad anfitriona. Las investigaciones en comunidades vulnerables deben responder a sus necesidades y prioridades de salud.

Validez científica. Una investigación se considerará válida desde el punto de vista científico cuando los métodos propuestos se adecuan a los objetivos de la investigación y al campo de estudio. Sin validez científica, las investigaciones no pueden generar conocimiento válido, producir ningún beneficio ni justificar la exposición de los participantes a los riesgos de las mismas. Los estudios no válidos ocasionan, además, un desperdicio de recursos.

Investigadores idóneos. Las investigaciones en salud humana deben realizarse o supervisarse sólo por investigadores que demuestren instrucción, capacitación y experiencia suficientes.

Evaluación Ética y Científica: Los antecedentes, objetivos, diseño, tamaño y selección de la muestra, mecanismos de selección de participantes, métodos de medición de las variables, análisis estadístico, detalle de la intervención propuesta, si corresponde, y los aspectos éticos, financieros y administrativos de una investigación en salud humana deben detallarse de manera clara y exhaustiva en un protocolo del estudio. El protocolo del estudio y la información destinada a los posibles participantes deben someterse a evaluación y aprobación de un CEI antes de iniciar el estudio. El CEI debe ser independiente de patrocinadores e investigadores. El investigador deberá informar al CEI periódicamente acerca de la marcha del estudio y, en forma inmediata, los hallazgos o acontecimientos relevantes que impliquen riesgos no previstos para los participantes de la investigación. Los cambios que se propongan en el estudio y que puedan afectar la seguridad de los participantes o su decisión de seguir participando deben ser evaluados y aprobados por el CEI antes de su implementación.

Los CEI deben prestar especial atención a los proyectos de investigación que involucren niños, mujeres embarazadas o que amamantan, personas con enfermedades mentales o algún tipo de discapacidad, miembros de comunidades no familiarizadas con los conceptos médicos y personas con libertad restringida para tomar decisiones. También deben prestar atención a los mecanismos de selección para evitar inequidades basadas en la edad, condición socioeconómica, grado de invalidez u otras variables, a menos que sean criterios de inclusión.

Los CEI deben estar compuestos de manera tal que se garantice una evaluación adecuada de los proyectos de investigación. Entre sus miembros debe haber profesionales de la salud y expertos en metodología, en ética de la investigación y en derechos de participantes, además de personas legas en ciencias pero capacitadas para considerar una gama de valores comunitarios, culturales y morales

Consentimiento Informado: La decisión de un individuo o su representante de participar en una investigación debe ser voluntaria y libre de influencia indebida, incentivo indebido o coerción. Para tomar una decisión libre, cada potencial participante o su representante legal deben recibir la información de manera clara y precisa acerca del propósito, procedimientos, beneficios y riesgos previsibles y fuentes de financiamiento de la investigación, y de sus derechos a acceder y a rectificar sus datos y a rehusarse a participar o a abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificarse y sin exponerse a ninguna represalia.

En el caso de las personas que no pueden otorgar un consentimiento voluntario por razones físicas, mentales o legales, éste deberá obtenerse de un representante autorizado por leyes aplicables, por ejemplo, el padre o la madre en el caso de los menores de edad. El representante conserva la potestad de retirar de la investigación al participante si fuera necesario por su seguridad o si esa fuera la decisión que mejor representa sus valores y preferencias. El respeto por las personas que no pueden otorgar por sí mismas un consentimiento requiere que se les brinde igualmente la oportunidad de decidir si participan o no de la investigación, luego de ser informadas según su capacidad de comprensión.

Las personas que padecen trastornos mentales transitorios o permanentes, tales como el estado de coma o la enfermedad de Alzheimer, y que no poseen representante designado por un Juez, plantean una situación particular. Desde el punto de vista ético, estas personas no debieran ser privadas del beneficio de obtener nuevos conocimientos o de desarrollar nuevos tratamientos para la condición que padecen. En acuerdo con el Art. 7º de la Ley Nacional de Salud Mental Nº 26.657 y con el Art. 4º de la Ley Nacional de Derechos del Paciente Nº 26.529, un familiar hasta el cuarto grado de consanguinidad, el cónyuge o el conviviente del paciente son quienes mejor podrían responder por sus intereses y por la decisión que él o ella tomarían si estuvieran en pleno uso de sus facultades, por lo tanto, son ellos quienes deben

representar al potencial participante para la obtención de un consentimiento informado fehaciente.

El testigo del proceso de consentimiento. La figura del testigo independiente del investigador es una garantía adicional a la evaluación del CEI de que el investigador respetará los valores e intereses durante la obtención del consentimiento de un potencial participante vulnerable a un posible incentive indebido o coerción. Este requisito aplica exclusivamente a los estudios de farmacología clínica con fines de registro o regulación sujetos a la supervisión de ANMAT, en los siguientes casos:

- a. Cuando se prevé la participación de poblaciones en situación de vulnerabilidad por razones culturales, educativas, sociales o económicas.
- b. En el caso de situaciones urgentes que requieran el uso de un consentimiento abreviado.

El testigo debe firmar el formulario de consentimiento como constancia de su participación¹⁷.

Objeción deliberada y asentimiento de los menores de edad. En general, debiera buscarse la cooperación voluntaria o asentimiento de un menor para participar en una investigación, luego de brindarle la información adecuada a su grado de madurez. Los niños que fuesen inmaduros para asentir con entendimiento pueden ser capaces de manifestar una 'objeción deliberada', es decir, una expresión de desaprobación o negación al procedimiento propuesto, la cual debiera respetarse, a menos que el niño necesite un tratamiento no disponible fuera del contexto de la investigación, la intervención en estudio implique una probabilidad de beneficio terapéutico y no haya una terapia alternativa aceptada. El CEI deberá determinar la edad a partir de la cual se requerirá el asentimiento del menor, en función de las características de cada estudio¹⁷.

Anuencia de la comunidad. Cuando se planifican investigaciones sobre comunidades o grupos de personas vinculadas por razones étnicas, geográficas, sociales o por intereses comunes, se debe procurar la conformidad de un representante de la comunidad, por ejemplo, incluyéndolo en la evaluación del CEI. El representante deberá elegirse según la naturaleza y tradiciones de la comunidad, y los investigadores y miembros de CEI deberán asegurarse que estas personas inequívocamente representan los intereses de aquélla. En las comunidades en las que

suelen tomarse decisiones colectivas, los investigadores deben considerar la conveniencia de obtener la aprobación de los dirigentes comunitarios, previamente a las decisiones individuales¹⁷.

Incentivo indebido. En ocasiones, puede ser difícil distinguir claramente entre una motivación legítima y la oferta de un estímulo excesivo o inapropiado. Los beneficios potenciales y reales de la investigación, por ejemplo, la obtención de un conocimiento, son incentivos apropiados. En investigaciones sin beneficios potenciales para la salud de los participantes, por ejemplo, cuando se trate de voluntarios sanos, éstos podrán recibir un pago, cuyo tipo o monto deberán ser aprobados por el CEI. En cambio, cuando la investigación plantea un beneficio potencial para la salud de los participantes, sólo es aceptable una retribución por gastos o lucro cesante¹⁷.

Uso de datos médicos y muestras biológicas. Los pacientes tienen derecho a saber si sus datos o muestras serán usados para una investigación por lo que los investigadores deberán obtener su consentimiento previamente. En caso de obtenerse muestras biológicas como parte de la investigación, el consentimiento informado deberá incluir la siguiente información:

- a. Los posibles usos, directos o secundarios, de muestras biológicas obtenidas en el estudio.
- b. El destino de las muestras biológicas al finalizar el estudio, por ejemplo, su destrucción o el almacenamiento para uso futuro. En este último caso, se debe especificar cuáles serían los usos futuros posibles y dónde, cómo y por cuánto tiempo se almacenarán las muestras, y que el participante tiene derecho a decidir sobre esos usos futuros.
- c. Una declaración de que las muestras o los datos derivados no serán comercializados.
- d. En caso de plantear un posible desarrollo de un producto comercial a partir de las muestras biológicas, si se prevé ofrecer al participante beneficios monetarios o de otro tipo por ello.

Consentimiento en investigación genética o proteómica. Antes de obtenerse muestras para una investigación genética o proteómica, los potenciales participantes deben ser informados sobre la finalidad de la investigación, sus riesgos y consecuencias, que poseen el derecho de decidir a conocer o no sus datos genéticos y que, si lo desean, tendrán acceso a ellos, a menos que se hayan dissociado

irreversiblemente de su identificación o que la información obtenida no tenga consecuencias relevantes para su salud¹⁷.

Beneficios y riesgos de la Investigación: El término “riesgo” se refiere a la posibilidad de que ocurra un daño. Por su parte, las expresiones “bajo riesgo” y “alto riesgo” describen la magnitud de la probabilidad de ocurrencia del daño en términos de frecuencia y de severidad. Un riesgo se considera bajo cuando es similar o equivalente a los riesgos de la práctica médica de rutina. Cuando planifican una investigación, los investigadores deben tratar de identificar todos los riesgos posibles para los participantes. Luego de la identificación de los riesgos, los investigadores deberán elaborar un plan para minimizar sus efectos¹⁷.

Confidencialidad de la Información: Los investigadores deben tomar todas las precauciones posibles para proteger la privacidad y la confidencialidad de la información de los participantes, conforme a la Ley Nacional 25.326 de Habeas Data, por ejemplo, omitiendo los datos que pudiesen identificar a los individuos o limitando su acceso sólo a personas autorizadas. No deberían usarse datos personales identificables cuando un estudio pueda hacerse sin ellos. Cuando fuese necesario registrar los datos de identificación personal, los investigadores deben justificar esa necesidad ante el CEI, y explicar cómo se protegerá su confidencialidad y cuáles serán las limitaciones de tal protección, por ejemplo, que los registros de investigación serán revisados por personal del patrocinador o de la autoridad reguladora. Un mecanismo usual de protección es la eliminación de los datos de identificación cuando se consolidan los resultados para el análisis estadístico¹⁷.

Conflictos de Intereses: Se considera un conflicto o competencia de intereses en la investigación cuando el juicio profesional relacionado con un interés o deber primario del investigador, tales como el bienestar de los participantes o la validez de la investigación, puede ser influido por un interés secundario, por ejemplo, la obtención de fondos o el reconocimiento profesional. El interés de proteger a los participantes y obtener un conocimiento válido debe siempre prevalecer sobre cualquier otro interés. Los CEI deben prestar atención al riesgo de conflicto de intereses y no aprobar propuestas en las que haya evidencia de que el juicio profesional de los investigadores pueda ser afectado por una incompatibilidad de intereses. Los investigadores deberán declarar al CEI y a los potenciales participantes de la investigación sus Fuentes de financiación y los posibles conflictos de intereses, particularmente en el caso en que un

patrocinador comercial o de otro tipo prevé usar los resultados de la investigación para el registro o la promoción de un producto o servicio¹⁷.

Manejo de datos y resultados: La información obtenida en una investigación en salud humana debe registrarse y archivar de manera tal que permita su adecuada interpretación y verificación. Cuando se publica el resultado de una investigación, se debe mantener la exactitud de los datos y de su interpretación. En las publicaciones se deberán declarar las fuentes de financiación, relaciones laborales y otros posibles conflictos de intereses. Los artículos que no cumplan con los estándares éticos no deberían ser aceptados para publicación.

Los documentos esenciales deben conservarse en un lugar seguro para proteger la confidencialidad de la información y permitir su preservación y su acceso directo para verificación, si fuera requerido por el CEI o la autoridad competente. Al tratarse de datos de salud de personas, los documentos esenciales de un estudio deberán cumplir los requisitos legales de conservación de información médica. Se recomienda enfáticamente la publicación de los resultados, tanto positivos como negativos, de las investigaciones, para facilitar su transparencia y para evitar que se repitan estudios ya realizados y se someta a nuevos participantes a un riesgo innecesario. Para garantizar la integridad de la información científica y promover los más altos estándares de conducta profesional, los investigadores deberían presentar sus resultados en publicaciones o en conferencias científicas evaluadas por pares antes de comunicarlos a los medios públicos o las asociaciones de defensa de pacientes¹⁷.

Consideraciones Especiales para Ensayos Clínicos: Los beneficios y riesgos de una nueva intervención deben compararse con aquella que haya demostrado ser la mejor hasta el momento.

- El uso de **placebo** sólo es aceptable cuando no exista una intervención alternativa de eficacia probada o cuando esta técnica sea necesaria por razones metodológicas o científicas válidas y los riesgos de daño o de padecimiento sean menores.
- **Grupos controles.** El diseño de grupos controles se justifica sólo cuando exista una verdadera incertidumbre en la comunidad científica acerca de cuál de los tratamientos del estudio es el mejor, dado que no es ético someter a los participantes al riesgo de recibir un tratamiento de inferior eficacia. En ensayos clínicos que midan frecuencia de mortalidad o de eventos de salud graves,

evalúen intervenciones de alto riesgo o incluyan gran cantidad de individuos, es recomendable contar con un consejo de monitoreo de datos y seguridad independiente para evaluar los datos interinos.

- **Distribución al azar.** De la misma manera que para el uso de grupos controles, los ensayos en los que la asignación de un tratamiento experimental se determina por medio del azar pueden realizarse solo cuando haya verdadera incertidumbre acerca de cuál sea el mejor de ellos. En tal caso, se debe informar a los participantes acerca de esa incertidumbre entre las alternativas en estudio y que el propósito del ensayo es conocer cuál es la más beneficiosa.
- **Acceso al tratamiento.** Al finalizar la investigación, todos los participantes deberían compartir los beneficios obtenidos de la misma, por ejemplo, mediante el acceso a la intervención que haya resultado más beneficiosa, a una intervención alternativa u a otro beneficio apropiado. En particular, en los ensayos clínicos patrocinados por una compañía farmacéutica que hayan demostrado que un producto experimental es beneficioso, el patrocinador deberá continuar su provisión a los participantes hasta que su acceso se garantice por otro medio.

SECCION B: ASPECTOS OPERATIVOS

Esta sección de la Resolución Ministerial describe una serie de requisitos operativos para la obtención del consentimiento informado, la evaluación ética y científica de los proyectos de investigación, la supervisión de los comités de ética en investigación y la planificación y conducción de ensayos clínicos, describen aspectos similares y en concordancia con la disposición de la ANMAT.

- Consentimiento informado.
- Comités de Ética Independiente.
- Procedimientos para realizar Ensayos Clínicos.

3.3.4. Nuevo Código Civil y Comercial, Artículos 58 (Investigación en Seres Humanos) y Artículo 59 (Consentimiento Informado para Actos Médicos e Investigaciones en Salud)¹⁸.

En el año 2013 y luego de las disposiciones y resoluciones previamente descriptas, el Nuevo Código Civil y Comercial (CCyC) incorpora en el Libro I, Parte General, Título 1, Persona Humana, Capítulo 3, Derechos y Actos Personalísimos, el **Artículo 58** normativas respecto a la **Investigación en Seres Humanos**¹⁹.

El artículo 58 del CCyC regula la investigación en seres humanos, constituyendo una extensión de la protección de la dignidad humana prevista en el artículo 51, atento a que la participación de un ser humano en una investigación médica genera una situación potencial de vulnerabilidad en la cual sus derechos deben ser claramente protegidos. Regular la investigación en seres humanos en este capítulo destinado a los derechos personalísimos es fundamental a los efectos de proteger, principalmente, la dignidad, integridad, autonomía y salud de las personas. Así, al ubicar la investigación en seres humanos en este marco, la legislación muestra la interrelación que guarda el tema con los derechos humanos.

Hasta la sanción del nuevo Código Civil y Comercial (CCyC) no existía en nuestro país una ley con alcance nacional que regule la investigación en seres humanos, sino disposiciones de carácter local y reglamentaciones específicas de las autoridades de contralor generalmente circunscriptas a ciertos tipos de investigación. Esta falta de precisiones sobre el tema había dado lugar a que se lo considerara de incumbencia provincial, como un derecho no delegado, lo que en la práctica hubiera ocasionado problemas por la multiplicidad de soluciones que se podrían generar. Ahora, con el nuevo Código, la legislación sobre investigación con seres humanos queda en claro que pertenece a la órbita nacional.

Entonces, por su alcance, el artículo 58 va a regular en todo el país los requisitos indispensables, mínimos y esenciales para la investigación en seres humanos. Se trata de regular un núcleo duro que sirva de base mínima de protección y permita armonizar la normativa existente a nivel nacional y la legislación de todas las jurisdicciones en beneficio de la protección de los derechos de los sujetos.

Lo que dicta la norma sobre Investigación en Seres Humanos es lo siguiente:

La investigación médica en seres humanos mediante intervenciones, tales como tratamientos, métodos de prevención, pruebas diagnósticas o predictivas, cuya eficacia o seguridad no están comprobadas científicamente, sólo puede ser realizada si se cumple con los siguientes requisitos:

- a. Describir claramente el proyecto y el método que se aplicará en un protocolo de investigación.
- b. Ser realizada por personas con la formación y calificaciones científicas y profesionales apropiadas.
- c. Contar con la aprobación previa de un comité acreditado de evaluación de ética en la investigación.
- d. Contar con la autorización previa del organismo público correspondiente
- e. Estar fundamentada en una cuidadosa comparación de los riesgos y las cargas en relación con los beneficios previsibles que representan para las personas que participan en la investigación y para otras personas afectadas por el tema que se investiga.
- f. Contar con el consentimiento previo, libre, escrito, informado y específico de la persona que participa en la investigación, a quien se le debe explicar, en términos comprensibles, los objetivos y la metodología de la investigación, sus riesgos y posibles beneficios; dicho consentimiento es revocable.
- g. No implicar para el participante riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios que se espera obtener de la investigación
- h. Resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal
- i. Asegurar que la participación de los sujetos de la investigación no les resulte onerosa a éstos y que tengan acceso a la atención médica apropiada en caso de eventos adversos relacionados con la investigación, la que debe estar disponible cuando sea requerida.
- j. Asegurar a los participantes de la investigación la disponibilidad y accesibilidad a los tratamientos que la investigación haya demostrado beneficiosos.

Resumendo los puntos claves del Artículo 58:

Investigación en seres humanos: El artículo en análisis habla expresamente de investigación médica en seres humanos, de modo que se limita a este tipo de

investigaciones, que se diferencian de otras que, aunque vinculadas con la salud de las personas humanas, no se realizan en seres humanos o personas humanas.

Tipos de investigación: Atento al avance de la ciencia y conforme se desprende de la expresión "tales como", los métodos o tipos de investigación no están enumerados de forma taxativa, sino que comprenden diferentes intervenciones, tratamientos, métodos de prevención, pruebas diagnósticas o predictivas, cuya eficacia o seguridad no están comprobadas científicamente. La limitación no está en el tipo de investigación, sino en el cumplimiento de los requisitos previstos por la norma. Así, aunque no se mencionan expresamente, también quedan comprendidas, por ejemplo, las investigaciones que tienen un propósito de indagación etiológica, es decir, las que procuran determinar la causa de una enfermedad.

Requisitos: El art. 58, a través de sus incisos, consagra los requisitos y principios centrales, fundamentales y mínimos que legitiman la investigación en seres humanos.

- **Inciso c:** Exige contar con la aprobación previa de un comité acreditado de evaluación de ética en la investigación debiendo entonces este constituirse y regularse. De esta manera, se institucionaliza en la órbita del derecho civil a los comités de ética de investigación, llamados a dar su aprobación previa a tales investigaciones. Además, el inciso exige que este comité esté acreditado, de modo que debe existir una instancia superior que haya aprobado su constitución.
- **Inciso e:** Requiere que medie una cuidadosa comparación de los riesgos y las cargas en relación con los beneficios previsibles que representan para las personas que participan en la investigación y para otras personas afectadas por el tema que se investiga, conforme lo dispuesto en el punto 18 de la Declaración de Helsinki.
- **Inciso f:** Exige contar con el consentimiento previo, libre, escrito, informado y específico —no se admite entonces, el consentimiento por representación— de la persona que participa en la investigación, a quien se le debe explicar, en términos comprensibles, los objetivos y la metodología de la investigación, sus riesgos y posibles beneficios. Dicho consentimiento es revocable. Estas exigencias se justifican por la complejidad de la materia, atento a las aristas bioéticas que la envuelven. A su vez, la revocabilidad del consentimiento

refuerza los derechos de los sujetos intervinientes, al autorizarlos a retirarse de la investigación en cualquier momento del ensayo.

- **Inciso g:** Se funda en la Declaración de Helsinki que prevé "En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses".
- **Inciso H:** Exige resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal, en consonancia con los inc. c y d del art. 2° de la ley 26.529 y del art. 8° de la ley 25.326 —Ley de Protección de Datos Personales.
- **Inciso I:** Consagra el principio de no onerosidad para los sujetos de la investigación y privilegia los derechos del participante. Establece, para el promotor de la investigación, la obligación de asegurarle la atención médica pertinente y apropiada en todo momento, no solo durante, sino también una vez finalizada la investigación, cuando se trate de efectos adversos relacionados con ella.
- **Inciso J:** Prevé la pauta de aprovechamiento compartido de los beneficios, contenida en la DUBDH de la Unesco²⁰ cuyo art. 15 prescribe la "asistencia especial y duradera a las personas y los grupos que hayan tomado parte en la actividad de investigación y reconocimiento de los mismos; y acceso a una atención médica de calidad". Indudablemente, los sujetos de investigación merecen que se les asegure el acceso al beneficio post-ensayo, pero la responsabilidad de esta garantía no puede recaer sobre el investigador, sino sobre quien se beneficiará de la patente del medicamento.

El Artículo 59, "Consentimiento Informado para Actos Médicos e Investigaciones en Salud" consagra puntos de las disposiciones y normativas de la ANMAT y el Ministerio de Salud, determinando al igual que las disposiciones anteriores que ninguna persona con discapacidad puede ser sometida a investigaciones en salud sin su consentimiento libre e informado, para lo cual se le debe garantizar el acceso a los apoyos que necesite y que nadie puede ser sometido a exámenes o tratamientos clínicos o quirúrgicos sin su consentimiento libre e informado, excepto disposición legal en contrario¹⁸.

Si la persona se encontrare absolutamente imposibilitada para expresar su voluntad al tiempo de la atención médica y no la ha expresado anticipadamente, el consentimiento puede ser otorgado por el representante legal, el apoyo, el cónyuge, el conviviente, el pariente o el allegado que acompañe al paciente, siempre que medie situación de emergencia con riesgo cierto e inminente de un mal grave para su vida o su salud¹⁹.

En ausencia de todos ellos, el médico puede prescindir del consentimiento si su actuación es urgente y tiene por objeto evitar un mal grave al paciente²⁰.

Por todo lo anteriormente visto sería de fundamental importancia contar con un Médico Legista en prácticamente todos los aspectos de la Investigación Clínica, desde la difusión y puesta en conocimiento de las normativas más actuales hasta la participación en muchos de los lugares claves de control de un protocolo.

3.4. Contratos en Investigación Clínica³

En los ensayos clínicos participan numerosos actores que se vinculan entre sí o por contratos³:

- Patrocinador
- Organización de Investigación por Contrato
- Centro de investigación
- Investigador- Monitor- Inspector
- Comité de Ética en Investigación

Se entiende por contrato a un acuerdo escrito, fechado y formado entre dos o más partes involucradas, que establece cualquier arreglo sobre la delegación, y distribución de labores y obligaciones, y si fuera el caso, sobre asuntos financieros. El protocolo puede servir de base para un contrato.

Algunos factores a tener en cuenta cuando se analizan estos contratos son:

- Jurisdicción: Debe garantizarse que en el caso de que se deban solucionar conflictos o incumplimientos por vía judicial se haga en tribunales locales. En muchos contratos figura que en el caso de controversias las mismas se dirimirán en tribunales extranjeros, generalmente donde tiene domicilio legal el patrocinador.

- Idioma: Algunos contratos se presentan en ingles, sin una version en castellano. Hay que evaluar que no existen malas traducciones y que la version en espanol es la que debe primar y no la version en ingles.
- Gratuidad: Debe garantizarse en el contrato la gratuidad para todos los participantes del estudio.
- Seguros: La mayoría de las normativas exigen la acreditación con carácter previo a la aprobación del protocolo, de la contratación de un seguro de carácter asistencial e indemnizatorio.
- Confidencialidad: Se debe garantizar el secreto médico de todos los intervinientes en el estudio.
- Seguimiento Post-ensayo: Debe garantizarse que el contrato cumpla con lo establecido en la Disposición ANMAT para lo cual los participantes que requieran continuar su tratamiento al finalizar el estudio deberán tener acceso a la intervención que haya resultado beneficiosa, o a una intervención alternativa apropiada, por el plazo que haya aprobado el CEI, hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio.

La ANMAT impone sanciones a quienes incumplen con las disposiciones antes mencionadas y castiga severamente al fraude. Para graduar el monto de la sanción se tienen en cuenta los antecedentes del imputado, la gravedad de la falta y la proyección de la falta desde el punto de vista sanitario.

3.5. Seguros en Investigación Clínica³

La actividad en investigación exige las mayores previsiones que tiendan a minimizar los riesgos que pudieran sufrir los pacientes incluidos en el ensayo clínico y por otra parte proveer una forma idónea y adecuada de reparar daños en caso de que ocurran. La normativa específica brinda una importancia fundamental al seguro que tienda a dar protección a la persona incluida en la investigación. Muchos investigadores desconocen importantes aspectos vinculados a su responsabilidad profesional y a su cobertura de seguros. Las pólizas habituales de responsabilidad profesional por "Mala Praxis" expresamente excluyen los reclamos que pudieran iniciar los pacientes sometidos a un ensayo clínico.

En otros casos los investigadores consideran que su actividad se encuentra cubierta por la cobertura de seguros de sus patrocinadores internacionales. Esto muchas veces no es real. Es muy característico que las coberturas provistas por los patrocinadores sean brindadas por compañías de seguros que no están radicadas en el país. Estas pólizas no pueden ser citadas en garantía por el hecho de que carecen de valor legal en Argentina. La Ley 12.988 bajo lo que el derecho de seguros llama **"Principio de Reserva de Mercado"** expresamente prohíbe asegurar fuera del país a personas, bienes o cualquier interés asegurable de jurisdicción nacional, fijándose sanciones por su incumplimiento. Por otra parte, si bien generalmente esas coberturas cubren los daños provocados por el producto de investigación, suelen excluir los daños ocasionados por error, omisión, impericia o negligencia del investigador principal o de sus agentes o empleados en la ejecución del protocolo. Por último la mayoría de estos programas mundiales tienen altas franquicias deducibles en dólares, quedando los investigadores desprotegidos patrimonialmente.

Cuando se evalúa una cobertura de seguros para investigación clínica, se deberán evaluar los siguientes detalles:

- No todas las fases de la investigación son cubiertas por las aseguradoras.
- En algunos casos se brinda al asegurado cobertura para una cantidad determinada de ensayos clínicos o para un único ensayo.
- Durante la cobertura se debe notificar al asegurador agravación de riesgos o denuncias de eventos.
- La cobertura puede amparar solo los reclamos por daños producidos por la droga en investigación, solo los originados por la culpa en el desarrollo del protocolo (impericia, imprudencia, negligencia) o bien ambos riesgos.
- Las pólizas tienen vigencia anual, deben ser renovadas mientras dure el protocolo.
- La modalidad más utilizada es la conocida como "Base reclamo" (claims made) que consiste en dar cobertura ante hechos ocurridos durante el período de vigencia de la póliza, cuyo reclamo se produzca también durante igual período de vigencia, o durante una prórroga (sin costo) obligatoria de dos años (según disposiciones vigentes) o bien contratada por más tiempo al solo efecto de recibir reclamos tardíos.
- Las pólizas de responsabilidad civil para Ensayos Clínicos no son seguros que reembolsen directamente los gastos incurridos a partir de una complicación (ej.

internaciones, cirugías). Para que la cobertura opere debe haber un reclamo fehaciente de un tercero por daños y perjuicios.

Principales exclusiones de este tipo de contratos³:

- Reclamos por daños ocasionados por drogas no contempladas en el protocolo.
- Reclamos cuyo origen se deba a una condición intrínseca del paciente o de la evolución propia de la enfermedad.
- Reclamos derivados de la pérdida de chances del paciente por participar del ensayo clínico.
- Daños que sean consecuencia del incumplimiento del paciente de las prescripciones realizadas.
- Daños sufridos por pacientes que participen en más de un ensayo, aunque sean supervisados por el mismo patrocinador o investigador.
- Reclamos por daños cometidos fuera de los lugares denunciados como centros de investigación.

En cuanto a la necesidad de contar con una cobertura asegurativa en Investigación Clínica, se puede afirmar que si bien no en todas las normativas se hace referencia al término "Seguro", si se utilizan otras expresiones que hacen alusión a ellos como "cobertura", "compensación", "formas de garantía".

Tanto en la disposición ANMAT 6677/2010 como en la Resolución del Ministerio de Salud se aclara que el patrocinador deberá asegurar la cobertura en atención médica y la contratación de un seguro (ANMAT) o acceso a atención médica (MSAL) en caso de daño ocasionado a los participantes del estudio.

3.6. Rol del Médico Legista en el marco de la Investigación Clínica

La creciente participación de médicos en asuntos legales hace que el conocimiento de estos aspectos en la práctica de la Medicina de Investigación tenga especial relevancia. Teniendo en cuenta los conocimientos, la formación médica y su relación con el ámbito legal, el Rol del Médico Legista en el ámbito de la Investigación Clínica-Farmacológica puede tener múltiples intervenciones (Cuadro 3)²¹:

1. Como integrante del Comité de Ética Independiente podría ocupar un rol fundamental:

- a. Ponderando los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo de investigación propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios.
- b. Evaluando la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
- c. Evaluando en los sujetos de investigación o en cualquier otro actor participante del protocolo, denuncias de abusos o notificación de los hechos adversos que puedan alterar el curso normal del estudio, decidiendo por la continuidad, modificación o suspensión de la investigación, debiendo, si es necesario, adecuar el término del consentimiento.
- d. Coordinando aspectos relacionados con los derechos del paciente incluyendo consentimiento informado, secreto médico, confidencialidad, el derecho de rehusarse a recibir tratamiento y el trato a menores e incompetentes, evaluando la relación médico-paciente, tratamientos de emergencia y correcto resguardo de los expedientes médicos.

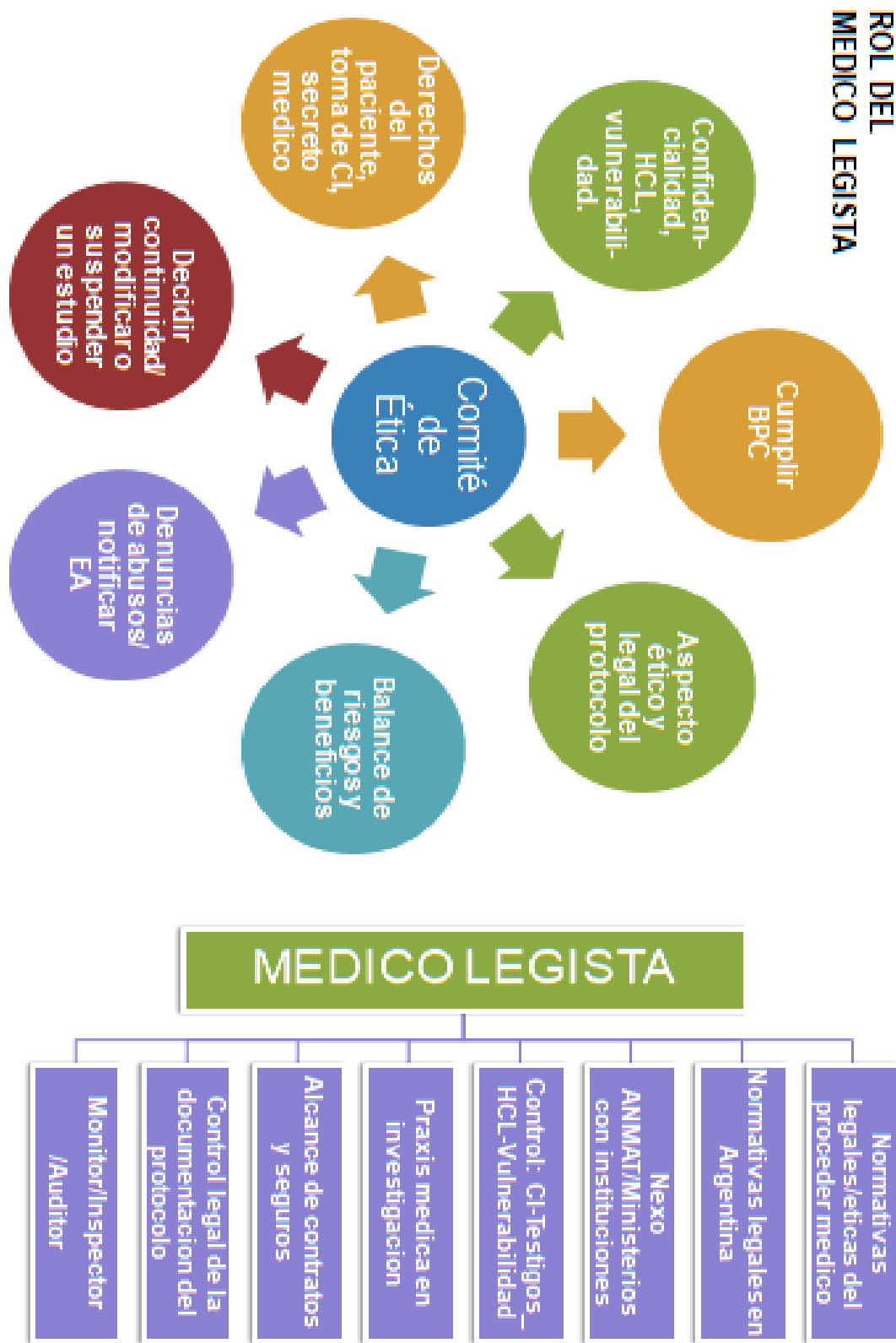
2. Como Médico Legista propiamente dicho puede cumplir también numerosas funciones:

- a. Velar por el cumplimiento de las normativas legales en la institución, relacionadas al proceder médico.
- b. Asesorar no sólo sobre cuestiones legales en el ámbito médico, sino también en el conocimiento de Normativas Oficiales Argentinas y de las reglamentaciones nacionales e internacionales relacionadas con los adelantos en investigación médica y otras ciencias que la involucran (estudio del genoma, farmacogenómica, investigación en seres humanos, etc.) y, sobre todo en la ética y derechos humanos.
- c. Fomentar el conocimiento de cómo las instituciones (ANMAT, Ministerio de Salud) influyen en el ejercicio de la medicina generando normativas, para satisfacer los requerimientos en el ámbito de la salud y en la

observación de la práctica médica y saber los alcances que tienen en la toma de decisiones en casos específicos

- d. Controlar las normativas y protocolos de funcionamiento con respecto a la firma del Consentimiento Informado, los testigos, resguardo de la Historia Clínica, confidencialidad de los datos, evaluación de la vulnerabilidad de los pacientes invitados a participar de una investigación.
- e. Cumplimiento de las normativas del ejercicio legal de la medicina para no incurrir en procedimientos de mala praxis médica de los investigadores del estudio.
- f. Evaluar el alcance de los contratos y seguros de salud en el marco de la investigación clínica.
- g. Control de todas las normas de Bioética en un Centro de Investigación y comunicación de algún proceder irregular ante la Anmat y el Ministerio de Salud.
- h. Control legal de la documentación presentada por los patrocinantes antes de comenzar un estudio de investigación.
- i. Mantener comunicación entre los Comités de Docencia que controlan el proceder científico de los protocolos y los Comités de Ética para proteger el bien jurídico que son los derechos de las personas incluidas en los estudios.
- j. Proveer al entorno médico clínico de los conocimientos legales acerca de la Normas y Recomendaciones para la Prescripción de Medicamentos.
- k. Participar como integrante de los protocolos clínicos ya sea como monitor o inspector de la ANMAT o instituciones afines.

Cuadro 3. Diversos roles del Medico Legista en Investigacion Clinica



4. CONCLUSIONES

La investigación en seres humanos, como se ha expresado a través del presente trabajo, se ha transformado en una necesidad vital para el desarrollo y descubrimiento de nuevos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades. Los médicos deberán estar concientes de que la medicina para poder aliviar más el sufrimiento humano necesita investigar.

La investigación biomédica en seres humanos, a pesar de las dudas y debates que persisten en torno a ella, es de importancia incuestionable.

Sin embargo para desarrollar Ensayos Clínicos es prioritario que exista una legislación que regule y controle a todos los actores que intervienen en una investigación clínica, ya que si estas investigaciones se llevan a cabo apropiadamente, los beneficios pueden ser de un enorme e incalculable valor para la humanidad.

Actualmente en Argentina existen normativas y disposiciones que abarcan todos los aspectos clave de la investigación biomédica y que deberán utilizarse como base y modelo a seguir, para que la investigación cumpla con los tres principios de la bioética fundamentales: la autonomía, la beneficencia y la justicia.

El rol del Médico Legista, formado y capacitado para atender todos los aspectos éticos y legales concernientes a todos los puntos del desarrollo de un protocolo de investigación, desde el control y autorización del centro de investigación, control de la correcta selección de los participantes del estudio, consentimiento informado, testigos, documentación, aspectos de praxis médica, será de fundamental importancia para salvaguardar la seguridad de todas las personas que participan de un ensayo clínico.

Por último se deberá además hacer hincapié en asegurarse y garantizar la protección y la seguridad de los pacientes por medio de contratos y seguros amparados y autorizados por la legislación argentina.

5. **REFERENCIAS**

¹ Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. Mentz RJ, Hernandez AF, Berdan LG, Rorick T, O'Brien EC, Ibarra JC, Curtis LH, Peterson ED. Circulation. 2016 Mar 1;133(9):872-80.

² Good clinical practice in clinical interventional studies. Pieterse H, Diamant Z. Eur Clin Respir J. 2014 Dec 12;1.

³ Vitolo Fabian, Moles Andres. Investigacion Clinica: Aspectos éticos, legales y asegurativos. Biblioteca Virtual Noble. Mayo 2012. Pag. 1-18.

⁴ Rodriguez Arias David y col. Etica y experimentacion con seres humanos. Coleccion Etica Aplicada. Desclee de Brower. Bilbao, Espana, 2008.

⁵ Good Clinical Practice Training: Identifying Key Elements and Strategies for Increasing Training Efficiency. Arango J, Chuck T, Ellenberg SS, Foltz B, Gorman C, Hinrichs H, McHale S, Merchant K, Seltzer J, Shapley S, Wild G. Ther Innov Regul Sci. 2016 Jul;50(4):480-486.

⁶ Documento de las Americas. GPC. IV CONFERENCIA PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGlamentación FARMACÉUTICA - República Dominicana - 2-4 Marzo 2005 Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC).

⁷ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Final Concept Paper Addendum for ICH E6: Guideline for Good Clinical Practice dated 2 June 2014 www.ich.org.

⁸ www.anmat.gov.ar/investigacionclinica

⁹ Pautas Eticas Internacionales para la Investigacion Biomedica en Seres Humanos Ginebra 2002. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Medicas en colaboracion con la Organizacion Mundial de la Salud. CIOMS. www.cioms.ch

¹⁰ Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP). Guidance for implementation.

¹¹ The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. J Am Coll Dent. 2014 Summer;81(3):4-13.

¹² International conference of Harmonisation. www.ich.org

¹³ Codigo de Nuremberg. Traduccion adaptada de Mainetti J.A. (1989). Etica Medica Quiron, La Plata, Argentina.

¹⁴ World Health Organization (WHO). Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Technical report Series No. 850. Geneva: WHO; 1993.

¹⁵ http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Dispo_6677-10.pdf

¹⁶ http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf.

¹⁷ Sumario del Boletín Oficial N 32239. Fecha de Publicación 21/9/2011. Página 14. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos, Presidencia de la Nación. www.infoleg.gob.ar

¹⁸ Nuevo Código Civil y Comercial de la Nación. 4ta Edición. Editorial Hammurabi. Marzo 2017.

¹⁹ WIERZBA, S. (2015). Disposiciones sobre la propia salud en el Código Unificado - Consentimiento informado y Directivas Anticipadas. En BERGEL, S.; FLAHERTY, L.; HERRERA, M.; LAMM, E.; WIERZBA, S. Bioética en el Código Civil y Comercial (pp. 103-124). Buenos Aires: La Ley.

²⁰ Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Octubre 2005.
www.portalunesco.org

²¹ Importancia de la Medicina Legal en la Práctica médica. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 57, N.º 5. Septiembre-Octubre 2014

8. ABREVIATURAS

ANMAT: Administracion Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Medica.

BPC: Buena Practica Clinica.

BPF: Buena practica de fabricacion.

CCyC:Codigo Civil y Comercial.

CEI:Comite de etica independiente.

CRO: Contac research organizations.

DEM: Direccion de Evaluacion de Medicamentos.

EA: Evento Adverso

EAS: Evento adverso serio.

FDA: Food and Drug Administration.

GCP: Good Clinical Practice.

IFA: Ingrediente Farmaceutico Activo.

OIC: Organizaciones de investigacion por contacto.

ONU: Organizacion de las Naciones Unidas.

POE: Procedimientos operativos estandar.

RAMSI: Reaccion medicamentosa seria e inesperada.

9. ANEXOS

ANEXO I: CÓDIGO DE NÚREMBERG

Tribunal Internacional de Núremberg, 1947

Experimentos médicos permitidos

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

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

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

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

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

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

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

7) Se deben tomar las precauciones adecuadas y disponer de las instalaciones óptimas para proteger al sujeto implicado de las posibilidades incluso remotas de lesión, incapacidad o muerte.

8) El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. En todas las fases del experimento se requiere la máxima precaución y capacidad técnica de los que lo dirigen o toman parte en el mismo.

9) Durante el curso del experimento el sujeto humano debe tener la libertad de poder finalizarlo si llega a un estado físico o mental en el que la continuación del experimento le parece imposible.

10) En cualquier momento durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo si tiene razones para creer -en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso- que la continuación del experimento puede provocar lesión incapacidad o muerte al sujeto en experimentación.
