

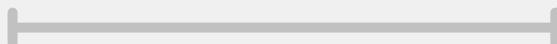
Especialización en Sistemas de Salud y Seguridad Social

Trabajo Final Integrador

Autora: Isabel Basurto

PROCESOS NORMATIVOS QUE INTERVIENEN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

2006



Citar como: Basurto, I. (2006). Procesos normativos que intervienen en la investigación clínica. [Trabajo Final de Especialización, Universidad ISALUD]. RID ISALUD.

NO HAY MISION MÁS DIFÍCIL, PELIGROSA E INCIERTA
QUE SER EL LÍDER EN LA INTRODUCCIÓN DE UN NUEVO ORDEN
–PORQUE LA INNOVACIÓN TIENE COMO FUERTES ENEMIGOS A
AQUELLOS QUE SE HAN BENEFICIADO DE LAS CONDICIONES
EXISTENTES Y COMO DEFENSORES DÉBILES AQUELLOS QUE
QUIZÁS SE BENEFICIEN DEL CAMBIO....

“El Desafío” – MAQUIAVELO – El Príncipe

INDICE

Resumen	Página 04
1.- Introducción	Página 05
2.- Objetivos Generales	Página 08
3.- Marco Teórico	Página 08
3.1.-Enfoque conceptual	Página 10
3.2.-Antecedentes históricos	Página 10
3.3.- Definiciones/ Glosario – Anexo I	Página 37
4.- Desarrollo	
4.1.- Ensayos Clínicos	Página 13
5.1.1.- Etapas de Ensayos Clínicos	
vinculados a Investigación en fármacos	Página 14
4.2.- Tipos de Comité de Ética	Página 20
4.3.- Comités de Ética: regulación normativa	
en la Argentina	Página 22
4.4.- Normas de Buenas Prácticas Clínicas	Página 26
4.5 Políticas de Intervención Social en la	
Investigación Clínica	Página 31
5.- Conclusión	Página 35
6.- Bibliografía	Página 36
Anexo I: Glosario	Página 37

RESUMEN

En las últimas décadas se observan avances científicos significativos en farmacología. Estos adelantos fueron posibles, en gran medida, por el desarrollo de la investigación científica, nuestro país no escapa a los mismos y se ha convertido en un país en el que los protocolos de investigación con seres humanos crecen día a día. Por esa razón, es interesante mostrar el marco legal que involucra a los Organismos de Control y los Comités de Ética de la Investigación con la intención de proponer y optimizar la legislación vigente para demarcar adecuadamente el rol vinculante de los "actores" involucrados en la investigación clínica.

Un fármaco debe, ya sea para obtener su aprobación para comercialización o bien para demostrar una nueva indicación en el caso de una droga ya aprobada, demostrar eficacia y seguridad a través de la realización de estudios clínicos controlados. Esta es actualmente, una exigencia de las diferentes regulaciones, no sólo en el ámbito nacional sino internacional. Estos estudios clínicos deben realizarse a su vez, observando los principios científicos y éticos reconocidos, con el objetivo de salvaguardar la integridad física y psíquica de los sujetos involucrados, tal como lo establece la declaración de los derechos de las personas de Helsinki de 1964 y sus revisiones posteriores.

Palabras Claves

Ética – Investigación – Comité – Legislación – Clínica

1.- INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se propone observar y describir algunos aspectos relevantes vinculados con la investigación clínica y relacionarlo con la realidad y las políticas sanitarias de nuestro país.

Es interesante expresar que conceptualmente se reconoce como investigación clínica aquella que resulta "innovadora", siendo los ensayos clínicos parte de la investigación clínica propiamente dicha, no obstante el presente trabajo identifica a los ensayos clínicos como parte de la *investigación clínica*.

La investigación clínica debe entenderse en un contexto social y global, en donde una de las principales funciones del clínico sea la de conseguir la mayor eficiencia científica y técnica para lograr de la forma más propicia responder a todas las cuestiones que se le presentan en el ejercicio de su actividad. No existe duda alguna de que el amplio desarrollo que la Medicina ha alcanzado en las últimas décadas se debe sobre todo, al empuje que la investigación clínica ha tenido en todas las áreas y al correcto proceder con que se han puesto de manifiesto los avances médicos.

Hoy nadie duda que la intuición y la autoridad carezcan de valor para sustentar el conocimiento científico y sólo es el método basado en la observación controlada y en la comprobación el que puede hacer avanzar ese conocimiento.

Recordemos que en los últimos años ha irrumpido con fuerza en numerosísimas publicaciones el concepto de la "medicina basada en pruebas".(1) Esta moda refleja en parte la importancia que de manera creciente reguladores e industria farmacéutica han concebido a los ensayos clínicos: se ha alcanzado un consenso global sobre la necesidad de demostrar la "eficacia" de los nuevos medicamentos por medio de ensayos clínicos controlados. De este modo, los organismos reguladores y autoridades sanitarias exigen ensayos clínicos como uno de los elementos necesarios para obtener el registro de un

nuevo medicamento. Como consecuencia, se realizan y publican muchos ensayos clínicos más que antes, y actualmente se pueden encontrar ensayos que sustentan la eficacia de la mayoría de los medicamentos disponibles en indicaciones específicas. Si hace unos años bastaba con examinar si había ensayos clínicos que demostraran la eficacia de un determinado fármaco antes de adoptarlo como uno de los de uso común (o de incluirlo en el formulario terapéutico del hospital), en la actualidad estas decisiones son más complejas, y se basan sobre todo en una consideración atenta de los objetivos, los métodos y los resultados de cada ensayo o de otros estudios destinados a evaluar eficacia, seguridad, conveniencia o comodidad y costo.

Es interesante destacar la función que cumplen "Las Normas de Buena Práctica Clínica", las mismas constituyen un conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos. De hecho, en la definición de buena práctica clínica no se suele mencionar la validez científica del protocolo, pues se considera incluida en la exigencia de que el ensayo respete los derechos de los pacientes: un protocolo de ensayo clínico no sería éticamente aceptable si no fuera científicamente correcto.

La realización de estudios clínicos en América Latina, como en el resto del mundo, debe seguir estrictos principios éticos y científicos. La diversidad observada en la región, hace imprescindible la adopción de requerimientos comunes para la realización de los estudios clínicos. En este sentido la Internacional Conference on Harmonization (ICH) han producido un conjunto de guías que unifican criterios sobre el tema. Las guías fueron desarrolladas en consideración a estándares de buenas prácticas clínicas en Comunidad Europea, EEUU y Japón.(2)

Por cuanto, la calidad de un ensayo clínico depende de un protocolo correcto, de unos formularios de registro de casos adecuadamente diseñados y de que el investigador clínico esté realmente interesado en la pregunta planteada en el ensayo clínico. Las normas de buena práctica clínica pueden contribuir a que se cumplan estas premisas, pero, fundamentalmente, se trata de un instrumento diseñado para demostrar que el ensayo se ha efectuado de acuerdo con las más estrictas exigencias científicas, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y asegurando la validez de los datos y de los resultados obtenidos.

2.- OBJETIVO

Observar la investigación clínica (1) independiente en Argentina con un criterio integrador, identificando y describiendo algunos aspectos claves que intervienen, tales como sanitarios, económicos, normativos, bioéticos, industria, mercado y legislación.

3.- MARCO TEÓRICO

Los acelerados y profundos cambios científicos y tecnológicos, el desarrollo de la genómica y la proteómica, la globalización, los cambios sociales y demográficos, el nuevo código de ética farmacéutica y deontología profesional, han puesto a los profesionales de la salud ante situaciones nuevas en las que es necesario hacer prevalecer los valores profesionales por encima de normas legales ó presiones sociales que alejan al profesional de la salud de su objetivo primario definido a desde épocas remotas en el Código de Hammurabi ó en el Juramento Hipocrático y que se resumen en algo tan sencillo y de sentido común como "es el respeto a la vida, a la salud y a la integridad de las personas.

Desde comienzos de la historia de la medicina, se considera todo acto médico como per se clínico (ya sea diagnóstico o terapéutico) y por tanto benéfico. En otras palabras la investigación clínica se basa en el principio de doble efecto: se investiga mientras se diagnostica o se cura y siempre con la intención de ayudar al paciente. La investigación "pura" sólo puede hacerse en animales y en cadáveres y se sigue evolucionando, durante la primera mitad del siglo XX se produce un cambio de paradigma: a la inversa de lo ocurrido en el período anterior, nada puede ser denominado clínico si primero no ha sido validado. Por lo tanto la investigación clínica en seres humanos (proceso de validación) tiene que ser per se y no per accidens. La provisionalidad del conocimiento científico, puesta en evidencia por las nuevas corrientes epistemológicas, obliga a revisar constantemente las teorías.

(1) se observa incluyendo los ensayos clínicos

Cuando el consejo de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) en Vancouver (1997) aprobó el código de Ética para farmacéuticos partiendo del principio ó declaración de que "una profesión es identificada por la voluntad de cada uno de sus practicantes individuales de ajustarse a las normas éticas y científico-profesionales que excedan los requerimientos mínimos legales". Los profesionales de la salud, avalan sus actuaciones con apoyos legales y éticos.

Puede decirse que la relación ó el límite entre lo ético y lo legal, o mejor, el eje de esa relación medible a través de las actuaciones de un grupo o comunidad de individuos expresa con gran aproximación la realidad ético-social de ese grupo. El desplazamiento de ese eje teórico hacia lo ético ó lo legal traduce bastante fielmente la calidad y clase del grupo.

Según lo afirmado por Arizcun Pineda que, un grupo social, o mejor, un grupo de profesionales que se esfuerza en mantener sus actuaciones dentro de unos preceptos éticos que ellos mismos han elaborado y aceptado de forma voluntaria, desplazando su responsabilidad más allá de la norma legal, es un grupo cuya singularidad e identificación será aceptada y valorada socialmente, manteniendo su supervivencia y futuro por encima de toda circunstancia de orden político y económico.(3)

Por el contrario, aquellas entidades cuyos límites de actuación se los marca la misma sociedad, abandonando su rango de acción ética, acabarán desapareciendo, diluyéndose en el anonimato ciudadano, sin más razón de ser que aquélla que se justifica por los aspectos técnicos de su ejercicio.

En general la imagen que la sociedad tiene de una profesión viene dada por la suma de actuaciones individuales de los profesionales que la integran y la declaración de principios, valores y deberes profesionales que esa profesión ofrece libre y de forma consensuada a la sociedad, a través de los códigos.(3)

¿ Que entendemos por profesional? Se ha podido definir como la persona que posee conocimientos aplicables a la solución de problemas individuales no estandarizables, que realiza su trabajo con la máxima competencia y que se siente identificado con los demás colegas de la profesión según expresaba

Gros.E en Trabajo y Sociedad, es decir el profesional no está solo y lo que hace afecta a todo su grupo, por eso recordar la frase de Bertrand Russell cuando dice que *no puede ser la autorealización individual, el principio supremo de la ética, ya que los profesionales constituyen un grupo social que deben asumir unos valores colectivos que garanticen sus actuaciones ante la sociedad.* (3)

3.1.-Enfoque conceptual

La mayor parte de la investigación clínica es llevada a cabo bajo estándares muy altos de objetividad, muchos señalan que cuando la industria farmacéutica auspicia un estudio influye en los resultados de los ensayos clínicos y de los estudios farmacoeconómicos.

Existen muchas formas de introducir sesgo en el ensayo clínico; no obstante ello, se llevaron a cabo diversos procesos de mejoras y revisiones continuas de los proyectos para acercar la brecha existente. Hoy más que nunca se insiste en la necesidad de respetar las normas éticas cuando se investiga.

Este proceso llevó a la constitución de los comités de ética en investigación, como organizaciones destinadas a la revisión de los proyectos, cuyo objetivo es verificar que todo estudio –que involucre la participación de seres humanos- sea éticamente permisible, procurando un adecuado balance entre el propósito de la ciencia de avanzar mediante la adquisición de conocimiento y experiencia para beneficio colectivo de la humanidad y de los derechos individuales de las personas involucradas que podrían, eventualmente, ser conculcados en el transcurso del proceso de la investigación.

3.2.- Antecedentes históricos

El primer intento de la era moderna de establecer normas éticas para la experimentación en el ser humano lo constituyó el llamado Código de Nuremberg, elaborado al final de la Segunda Guerra Mundial en respuesta a los

crímenes cometidos (en ocasiones bajo la apariencia de investigación clínica) en campos de concentración nazis. Este código, no obstante, hacía más hincapié en los intereses de la sociedad que en los del propio paciente y se refería a los riesgos de carácter vital, pero no a las molestias que puede sufrir un paciente al ser incluido en un ensayo clínico. Por este motivo, en 1964 la Asociación Médica Mundial adoptó la denominada Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en el ser humano, posteriormente modificada en Tokio en 1975 y ratificada en las reuniones de la Asamblea Médica Mundial de Venecia en 1983, de Hong Kong en 1989, de Somerset West (Sudáfrica) en 1996 y de Edimburgo en 2000. Los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki estriban en la necesidad de que el protocolo de un ensayo clínico sea aprobado por un Comité Ético y la necesidad de consentimiento previo, libre e informado del paciente incluido en el mismo.(4)

Ni el Código de Nuremberg ni la Declaración de Helsinki gozaron de fuerza legal en Europa. Pero no hay que olvidar que el Comité de Ministros del Consejo de Europa aprobó en 1990 una recomendación sobre "Investigación médica en el ser humano", que recoge los elementos básicos de la Declaración de Helsinki. La importancia de este documento intergubernamental tal vez no ha sido suficientemente apreciada.

Una mirada a lo largo de la historia de la investigación con seres humanos nos revela que la ética (al menos entendida como el *ethos* de una comunidad) ha estado presente de uno u otro modo. No obstante, también resultan numerosas las situaciones en las que las pautas morales son sistemáticamente transgredidas. De Nuremberg a la fecha se sucedieron en forma casi dialéctica los abusos y los criterios normalizados. Basta recordar entre los primeros el caso Uskegee, las denuncias de Beecher o los recientes estudios sobre sida en África y, entre los segundos a las declaraciones de

Helsinki 1964 (y reformas posteriores: 1975, 1983, 1989, 2000) y del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

En nuestro país la Disposición 5330/97, de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, constituye la Norma de aplicación para realizar los estudios de farmacología clínica de Fase I, II, III. Además la mencionada disposición detalla la documentación, responsabilidades, patrocinantes, autoridad de aplicación, la información preclínica y clínica y los aspectos que debe contemplar el protocolo de investigación.(5)

La responsabilidad de un **Comité de Ética en Investigación Clínica** (CEIC) al evaluar una investigación biomédica es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los que participan de la investigación, *tienen autoridad para aprobar, rechazar, solicitar modificaciones y suspender un estudio, debiendo informar claramente los motivos de la decisión.*(5)

Si bien en la actualidad los ensayos clínicos constituyen el método más común en el que se basa la mayor parte de las publicaciones sobre la eficacia de los nuevos medicamentos, desde una perspectiva clínica es preciso recordar que la mayoría de los ensayos se realizan para cumplir con un requisito regulador y que su objeto es establecer la eficacia "promedio" del fármaco. Pero un fármaco con eficacia demostrada desde un punto de vista regulador no es necesariamente eficaz en todos los pacientes que lo toman y puede no serlo e incluso dar lugar a un empeoramiento del estado clínico.

Nuestro país, si bien es pionero en Latinoamérica en la implementación de la Farmacovigilancia (1994) en los últimos años no ha ejercido una actividad relevante, destacable y muchos menos está siendo reconocida como una Fase IV de investigación clínica, tan importante o más que el resto de las fases de investigación.

3.3.- Definiciones/ Glosario

Anexo I

4.- DESARROLLO

4.1.- Ensayos Clínicos (6)

Los ensayos clínicos pueden clasificarse de manera diversa, siendo quizás la clasificación más conocida aquella que diferencia los distintos tipos de ensayos clínicos en base a:

- 1.- Su finalidad
- 2.- Relación con el investigador y centros hospitalarios
- 3.- Su metodología

No obstante y considerando la complejidad de conceptos que hay que valorar en los ensayos clínicos, podrían clasificarse en base a:

- 4.- El procedimiento seguido para la asignación del tratamiento
- 5.- El tipo de diseño

Podemos clasificar a los ensayos clínicos en base a su finalidad, donde se distinguen cuatro tipos de estudios:

- Estudio fase I
- Estudio fase II
- Estudio fase III
- Estudio fase IV

Dentro de las características fundamentales de los ensayos clínicos, deberían cumplir con las siguientes características:

1. Ser prospectivo
2. Emplear intervenciones
3. Utilizar un grupo control
4. Idealmente ser randomizado
5. Idealmente ser doble ciego
6. Llevarse a cabo en una muestra

A menudo se encuentra en la bibliografía médica resultados de "investigaciones" englobadas bajo la denominación de ensayos clínicos y sin embargo, no cumplen los requisitos indispensables para considerarlos como tales. En este grupo estarían incluidos:

- ✓ Informes de casos que corresponden a un caso en particular o a un número pequeño de ellos reportados por un investigador. Este podría ser el caso de una respuesta inusual a un fármaco, etc.

La utilidad de estos informes es muy dudosa, ya que la experiencia en casos aislados no nos va a permitir sacar conclusiones extrapolables a futuros pacientes.

- ✓ Series clínicas son aquellos casos en los que un investigador y su equipo informan sobre el tratamiento utilizado por un determinado número de pacientes, sufriendo del mismo proceso patológico y los resultados observados. En estos casos al no existir un grupo control de referencia, no podrán deducirse conclusiones objetivas, ya que no existe un elemento comparativo sobre el que demostrar una mayor eficacia.
- ✓ Revisiones bibliográficas. Consisten en una visión general de datos publicados originalmente sobre un tema particular. Dichas revisiones van siempre acompañadas de la visión personal del revisor y, por ello , su objetividad será siempre cuestionada.

4.1.1- Etapas de Ensayos Clínicos vinculados a Investigación en fármacos

En la vida de un fármaco se pueden diferenciar claramente dos etapas:

A) Vida o Etapa de medio protegido (Precomercialización)

Abarca la fase de precomercialización, donde la información reunida sobre el fármaco es inevitablemente incompleta respecto a las posibles reacciones y efectos no deseados de un medicamento.

Se desarrollan las siguientes fases:

+ Preclínica o Fase 0:

Un posible medicamento con una denominación química y genérica, debe demostrar en el laboratorio mediante pruebas biológicas (in Vitro) y en animales, su eficacia para ejercer acciones farmacológicas y su inocuidad relativa. Si esto hace suponer que puede ser útil, se permiten los estudios clínicos.

Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos

+ Fases Clínicas:

- Fase I:

Consiste en la primera administración a un pequeño número de voluntarios humanos (sanos o enfermos) con el objetivo de determinar la actividad farmacológica y farmacocinética.

- Fase II:

Se administra la droga a un número mayor de pacientes afectados de la enfermedad para la que está propuesta. Se busca evaluar su utilidad potencial (eficacia), su rango de dosis y sus efectos adversos.

- Fase III:

Se administra a un amplio número de pacientes (varios cientos hasta algunos miles) para comprobar su eficacia farmacológica y toxicidad global. El estudio debe ser controlado, es decir, el nuevo tratamiento se compara con la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento (administración de placebo) o con otras modalidades de tratamientos reconocidas.

Después de esta evaluación **la droga puede ser aprobada para la comercialización** ya que está garantizado un mínimo de eficacia y seguridad.

En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada (a).

La información, a menudo es incompleta o no se dispone sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos

especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas (b)

B) Vida o Etapa de medio real

Fase IV de comercialización

(a) En la comercialización se administra la droga a un gran número de pacientes no seleccionados y durante tiempo prolongado (millones de dosis y pacientes)

(b) La generalización de uso hace posible completar la información a través de las evidencias recogidas en las notificaciones.

Aparece entonces, la necesidad de un seguimiento de la droga, una vigilancia permanente de su utilidad y control de toxicidad que se logra en la llamada: Fase IV o de *farmacovigilancia*.

La importancia sanitaria de la farmacovigilancia queda claramente visualizada en la tabla 1 de Tognoni y Laporte donde se compara la eficacia (fase III) con la efectividad (fase IV) **TABLA 1**

	Ensayo Clínico Controlado (EFICACIA)	Práctica Clínica Habitual (EFECTIVIDAD)
Nº de pacientes	10²-10³	10⁴-10⁷
Problema estudiado	Bien definido	Mal definido; a menudo enfermedades asociadas.
Duración	Días-semanas	Días a años
Población	Se excluye a los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres, gestantes, niños, personas de edad, etc.	Potencialmente toda la población mayor heterogeneidad.
Otros tratamientos	A menudo se evitan	Es probable que se tome más de un fármaco a la vez
Dosis	Generalmente fijas	Generalmente variables.
Formas de uso	Generalmente continua	A menudo intermitente
Condiciones	Seguimiento riguroso Pacientes mayor informados	Seguimiento menos riguroso Pacientes menos informados

Tognoni/Laporte (5)

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

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

Un dato que llama la atención tiene que ver con la privatización de las actividades de pesquisa en los EEUU, cada vez más las investigaciones entregadas a la responsabilidad de las organizaciones privadas con fines de lucro, en sustitución a los adentros académicos (correspondía a un aumento de un 20% en 1992 a un 60% en 1998) (Henry,2002). En esas circunstancias, cabía esperar que fuera cuestionada la independencia de las empresas contratadas, con la divulgación de los resultados encontrados (Collier, 2002).(7)

Resaltan las discrepancias entre el número de productos estudiados y los que van siendo introducidos al mercado, basta con citar que solo en un año - 1970- en los EEUU, 703.900 sustancias nuevas (de síntesis o de origen natural) fueron testeados en cultivos y en animales, de las que solo mil evidenciaron interés en proseguir rumbo a los ensayos clínicos. En las tres etapas sucesivas de esos estudios, una proporción significativa de sustancias van siendo dejadas de lado (ver Cuadro 1, con los datos resultante de una muestra de 93 ensayos clínicos realizados entre 1970 y 1982) y de las que terminan entrando al mercado un número importante no representan, de hecho, innovaciones terapéuticas significativas (Scherer, 1997). Se calcula, en realidad que para lanzar uno o dos productos al mercado, se hace necesario investigar cerca de diez mil moléculas, un trabajo en el que se gastan entre diez y quince años (La industria farmacéutica, 2003). (7)

CUADRO 1 – *Mediana en meses de la duración de los ensayos clínicos de nuevos fármacos y porcentaje de abandono por fracaso, en 93 ensayos seleccionados.*

ETAPAS DEL ENSAYO CLÍNICO	MESES (MEDIANA)	RANGO DE ABANDONO POR FRACASO (%)
Etapas I: El medicamento se administra a un número pequeño de voluntarios sanos para comprobar la absorción, el metabolismo y la posible toxicidad.	15,5	25
Etapas II: El medicamento se administra bajo condiciones, cuidadosamente controladas, a unos pocos, y enseguida, a decenas de pacientes que sufren de la enfermedad que se quiere tratar.	24,3	52
Etapas III: El medicamento se administra, siguiendo el método doble-ciego a dos muestras que pueden incluir miles de personas portadoras de la enfermedad. Paralelamente se realizan tests de toxicidad de largo plazo.	36,0	36

Fuente: (10)

Sin embargo las circunstancias individuales de cada ensayo clínico hacen imposible establecer una regla general que sea aplicable a todos los estudios, cada ensayo clínico requiere una consideración cuidadosa teniendo en cuenta los aspectos más relevantes del mismo.(6)

4.2.-Tipos de Comité de Ética:

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

- a) comités que dependen de una instancia nacional, o supranacional, conocidos también con el nombre de "comisión" y
- b) comités que dependen de una instancia local (hospital, universidad, asociación médica), entre ellos debemos diferenciar:
 - a. comités de *ética clínica* y
 - b. comités de *ética en investigación*
- Comité Nacional de Ética es un lugar de discusión ética sobre temas precisos de bioética. La finalidad de estos comités o comisiones es la de ofrecer la instancia de la que depende (presidencia, ministerio, organismo gubernamental) asesoramiento o informes pormenorizados sobre temas precisos. Es anhelado que estos informes expresados por el comité se hagan públicos a fin de favorecer e impulsar a la sociedad debates democráticos sobre las cuestiones tratadas.
Su estructura puede ser *ad hoc* y responder a una necesidad precisa y limitada en el tiempo. En el ámbito internacional se identifican distintos tipos, es decir *ad hoc*, con estructura permanente o bien como coordinadores de distintos comités. En nuestro país el Ministerio de Salud y Acción Social creó por decreto del año 1998 la Comisión Nacional de Ética Biomédica pero posteriormente fue disuelto.
Es deseado que estas comisiones sean multidisciplinarias y pluralistas para evitar la toma de posición corporativa o politizada. (8)
- Los comités que dependen de una instancia local se distinguen por su *objeto y finalidad* en:
 - a. Comités de Ética en Investigación (CEI), tienen poder de veto y son obligatorias en numerosos países, por ley en Francia o

por uso y costumbre (EEUU, Canadá, Suiza, Bélgica). Los protocolos se evalúan en el marco de reglas expresadas en códigos internacionales sobre la experimentación humana. Estos comités se encargan de evaluar la aceptabilidad ética de los protocolos de investigación y su dictamen es decisivo en cuanto a la viabilidad o no de un estudio científico. Si bien existe aún cierta controversia en términos de hasta dónde el CEI debe extender su control, la mayoría de las normas indican que debe ejercer también algún tipo de monitoreo en el curso de la investigación.

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

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

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

ofrecen opinión prudente fundamentada, pero sus decisiones no son obligatorias.

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

4.3.- Comités de Ética: regulación normativa en la Argentina

A nivel Nacional:

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

* Decreto 426/98. Comisión Nacional de Ética Biomédica, es creada con el fin de contar con una entidad asesora en temas de bioética, entres sus razones y funciones no se menciona el área de investigación. Refiere que *"el avance tecnológico en las ciencias biológicas y médicas ocasiona... problemas éticos, morales y legales..."* y prevé estos problemas en torno a *"el proceso de toma de decisiones en materia de salud, con la asignación de recursos escasos y la interpretación operativa de los conceptos de equidad, solidaridad, eficacia y*

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

➤ **A nivel Provincial y Municipal(11)**

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

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

➤ **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)(5) (11)**

Teniendo en cuenta las recomendaciones y guías internacionales, ANMAT sancionó la Disposición Nº 5330/97 la cual establece el "Régimen de Buenas Prácticas en Estudios de Investigación en Farmacología Clínica", dicha norma prevé tanto los requisitos científicos que deben reunir los estudios, como

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

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

Por otra parte, la disposición establece la presentación de un modelo de consentimiento informado para la persona que participe en el estudio clínico. Este documento, que representa la base fundamental para la conducción del ensayo, debe estar redactado en un lenguaje adecuado a las circunstancias personales, culturales y sociales del participante, tratando de evitar el vocabulario técnico. La absoluta transparencia de este proceso garantiza la protección y respeto de los derechos de los voluntarios sanos o enfermos.

El consentimiento informado posee generalmente dos cuerpos:

1.- La información escrita que el profesional le brinda al paciente o voluntario sano, tendiente a que cuente con suficientes elementos de juicio para tomar una decisión inteligente en cuestiones que involucran la realización de procedimientos médicos en su propio cuerpo.

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

a- haber recibido explicaciones sobre la naturaleza de la investigación, sus efectos previsibles, los riesgos relevantes y los riesgos especiales o menos frecuentes.

b- que se le informaron métodos alternativos de tratamiento o investigación,

c- que pudo hacer las preguntas que estimó necesarias,

d- asimismo, es necesario dejar constancia de que el paciente está satisfecho con las explicaciones dadas y que las ha comprendido. El escrito debe ser firmado por el voluntario, un testigo y el profesional que tomó consentimiento, poniendo cada uno de ellos de su puño y letra la fecha, firma y aclaración, y un número de documento identificadorio.

Requisitos mínimos del consentimiento:

Debe figurar como mínimo:

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

- Que la firma del consentimiento informado no implica la renuncia del paciente ninguno de los derechos previstos en la normativa legal vigente.
- Deberá ser firmado por el paciente, en presencia de por los menos un testigo, quien asiste al proceso del consentimiento informado, firmado y fechando dicho documento.

En definitiva, se pueden apreciar que las exigencias de la disposición, como así también la actuación de los comités de ética y las recomendaciones contenidas en las normas y guías internacionales, han incidido positivamente en la formulación de los consentimientos informados. Ello deja entrever que los derechos del paciente y los aspectos éticos del protocolo ocupan un lugar fundamental a la hora de conducir una investigación en seres humanos (8)

4.4.- Normas de Buenas Prácticas Clínicas (9)

Las normas de buena práctica clínica son un conjunto de condiciones que se deben cumplir en un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos. De hecho, en la definición de buena práctica clínica no se suele mencionar la validez científica del protocolo, pues se considera incluida en la exigencia de que el ensayo respete los derechos de los pacientes: un protocolo de ensayo clínico no sería éticamente aceptable si no fuera científicamente correcto.

La primera parte de la definición indica que el experimento corresponde realizarse según un **protocolo científicamente adecuado**. Precisar lo que se entiende por "científico" es muy complejo, por lo que parece suficiente exigir que el protocolo responda a los principios establecidos por la *Food and Drug Administration* o instituciones similares para calificar el ensayo como "adecuado y bien controlado" (Argentina dispone de la legislación, pero aún no se cuenta

con todos los controles y/o monitoreos que se correspondan con un protocolo científicamente adecuado).

Estos principios son:

- los objetivos deben estar claramente definidos,
- el diseño experimental debe permitir una comparación válida con un grupo de control,
- el procedimiento de selección de pacientes debe asegurar que los sujetos padecen el proceso que se pretende estudiar,
- el método de asignación a las diferentes modalidades de tratamiento debe asegurar la formación de grupos comparables,
- se deben haber adoptado las medidas necesarias para reducir al máximo los sesgos de los sujetos y de los observadores,
- se debe disponer de métodos adecuados y bien definidos para registrar la respuesta de los pacientes, y
- los resultados del ensayo deben ser analizados adecuadamente.

A estas exigencias se pueden añadir otras dos:

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

La segunda parte de la definición se refiere a la **protección de los derechos de los pacientes** que participan en un ensayo clínico. El registro de un medicamento, es decir, la autorización de su comercialización, tiene por objeto proteger los derechos de la población en cuanto a la calidad, seguridad y

eficacia de los medicamentos con que será tratada en caso de enfermedad. Cuando se trata de productos o sustancias cuya seguridad y eficacia todavía no ha sido demostrada (como ocurre con los productos en fase de investigación clínica), la protección de los pacientes que serán tratados con ellos exige una atención todavía más cuidadosa. Además, el método del ensayo clínico implica de manera inherente unos problemas que exigen profunda atención a cuestiones de índole ética:

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

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

El **promotor** puede participar en un fraude si no establece los mecanismos necesarios para evitarlo, es decir, si no dispone de una estructura adecuada de garantía de calidad en investigación clínica. Hay que tener en cuenta, no obstante, que las primeras unidades de este tipo no se introdujeron

efectivamente hasta 1977. En el momento actual, no todas las compañías disponen de este tipo de unidades.

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

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

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

La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica ha incrementado sus actividades en este campo, denunciando casos de posible fraude ante el *General Medical Council* británico. Debe mencionarse que en estos casos las

sanciones pueden ser muy importantes, e incluso pueden llegar a la suspensión profesional.³

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

El problema de la falta de observancia de la prescripción induce a exponer un aspecto de las normas de buena práctica clínica que da lugar a un elevado porcentaje de irregularidades en caso de auditorías o de inspecciones por parte de las autoridades sanitarias: la supervisión de la distribución de las muestras de un producto en desarrollo clínico. En primer lugar, el investigador está obligado a registrar, con toda exactitud, la prescripción que efectúa a cada paciente incluido en un ensayo clínico y además debe efectuar un recuento de las unidades que éste debe devolverle una vez terminado el período de tratamiento. La finalidad de este registro estriba, lógicamente, en comprobar el grado de cumplimiento de la prescripción. Aunque en realidad parece que este método exagera ampliamente el grado de cumplimiento,² sigue siendo exigido porque se trata del procedimiento más simple de los disponibles para dicha finalidad, en todo caso mucho más simple que añadir marcadores biológicos a las muestras, efectuar determinaciones de niveles plasmáticos o utilizar dispensadores que registran electrónicamente cada abertura de frasco u otro contenedor que el paciente efectúe. Por otra parte, el investigador debe devolver al promotor todas las muestras que no han sido utilizadas; esta medida tiene por objeto asegurar que los productos en fase de desarrollo clínico sean administrados exclusivamente a pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Además, el promotor debe llevar un cuidadoso **registro de la distribución de las muestras** del producto en ensayo clínico. Para ello, debe disponer de un documento firmado por el farmacéutico del hospital, en el que

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

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

4.5 Políticas de Intervención Social en la Investigación Clínica (10)

Los progresos de la tecnología y la ciencia han impactado en las ideologías y en el conocimiento significando el desarrollo de concepciones diversas y con frecuencia contrapuestas a la sociedad, con la aparición de gran cantidad de autores para la defensa de cada alternativa y de instituciones dedicadas a la investigación. Las repercusiones de los avances en la sociedad abarcan una amplia gama de efectos sobre la cultura, la educación, la defensa, la población mundial, la urbanización, el medio ambiente, las fuerzas de trabajo, la política, etc.

La aparición de la computadora ha resultado una herramienta intelectual lo suficientemente poderosa para hacer eficaz conocimientos teóricos complejos. Una tecnología intelectual, es la sustitución de juicios intuitivos por algoritmos. Resulta discutible que éste sea el procedimiento adecuado para "ordenar la sociedad de masa", para "realizar el sueño de un alquimista social", sin embargo, es indudable que la aparición de los sistemas informáticos ha significado una reorganización profunda de las sociedades actuales, al margen de su valoración y significado último.

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

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

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

Sin embargo, a medida que este tipo de trabajo se convierte en más importante y necesario para la seguridad, bienestar y calidad de vida de las sociedades, también se incrementan las exigencias económicas que necesita. Cada vez con más fuerza, la iniciativa privada y las grandes empresas van acaparando buena parte de la actividad científica y de la configuración de las nuevas líneas de investigación. Y, en consecuencia, las características de la ciencia se acercan cada día más a las usuales de cualquier actividad empresarial y se alejan de aquellas otras que fundamentaron inicialmente la aparición del conocimiento científico.

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

Cabe señalar que se deberían establecer prioridades de investigación (acorde a las necesidades de la población) con criterios epidemiológicos; el financiamiento correspondería estar regulado por la autoridad sanitaria, los aportes y contribuciones devengadas de la investigación contribuirían al diseño y control de las políticas sanitarias, habiéndose previamente analizado los procesos que intervienen de investigación, de costo efectividad, de evaluación de tecnologías y análisis de los resultados relevados del trabajo científico.

Desde el punto de vista del sistema sanitario, es necesario garantizar los resultados obtenidos y su protección, transfiriendo a la población en forma positiva y prioritaria cualquier avance alcanzado, teniendo en cuenta los criterios de equidad y aplicabilidad de los beneficios logrados con el trabajo científico.

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

5.- CONCLUSIÓN

Para concluir, es interesante destacar que la calidad de un ensayo clínico depende de un protocolo correcto, de unos formularios de registro de casos adecuadamente diseñados y de que el investigador clínico esté realmente interesado en la pregunta planteada en el ensayo clínico, y por sobretodo con la intervención activa y social de todos los involucrados en un procedimiento de trabajo científico, abarcando desde el Estado hasta el Paciente y su Familiares.

Los motivos para no proseguir con la investigación de un nuevo principio activo pueden ir desde los efectos secundarios que surgieron o la falta de eficacia, hasta la toxicidad en animales o razones comerciales.

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

En este momento que nos toca vivir "atreverse a pensar" es una auténtica revolución. Todo se nos da hecho, elaborado, precocinado, en píldoras ... y sin embargo no todo nos hace profesionales honestos, seres humanos, hombre felices, ... no todo nos permite ejecutar nuestro proyecto de vida. El mundo quiere asumir nuestra responsabilidad y nos dice qué debemos ser, qué debemos hacer, qué debemos realizar.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- 1) CPMP Working Party on Efficacy of Drugs. Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. Pharmacol & Toxicol 1990;67:361-72.
- 2) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice. Ginebra: ICH Secretariat, 1996
- 3) La calidad como valor ético. José Alfonso Garre Contreras. Ética y Práctica Profesional. España 2002.Dr. D. Rogelio Altisent Trota. Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de familia.Diplomado en Bioética por la Universidad de Monah (Australia). Director del Instituto de Bioética y Ciencias de la Salud, Zaragoza. Miembro del Comité ético de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).
- 4) Food and Drug Administration. A notice of claimed investigational exemption for a new drug. Code of Federal Regulations, title 21, part 312. Washington DC: Government Printing Office, 1968.
- 5) Boletín para Profesionales. ANMAT. Agosto 2000. Volumen VIII (nº 4): 49-64.Artículo Original. Abogada Enriqueta María Pearson. Asesora de Anmat.
- 6) Ribas Sala J, Codina Jané C. Farmacia Hospitalaria. Planificación y Organización de un Servicio de Farmacia. 1era Edición. EMISA. Madrid 1990
- 7) Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. OMS 2001.Las Políticas Farmacéuticas ¿al servicio de los intereses de la salud? Cabral de Barros. UNESCO. Brasilia. 2004.
- 8) Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Boletín UE 9-1997 Mercado interior (8/8) (<http://europa.eu.int/abc/doc/off/bull/es/9709/p102015.htm>).
- 9) Metodología de la Investigación clínica. Capítulo 22. Ciencia y sociedad. España.2002
- 10)Evaluación Clínica y Económica de Medicamentos – Farmacoeconomía. Glosario de términos frecuentes usados en Farmacoeconomía. Grupo de Trabajo sobre Terminología. Coordinador: José A Sacristán y col. 2005.
- 11)Revista de Medicina y Bioética. Editorial Quirón. Volumen 36 Nº 1/3 – 2005.

Anexo I

Glosario (10)

Abierto, ensayo clínico (*open clinical trial*) Ensayo clínico no enmascarado en el que tanto el paciente como el investigador conocen la identidad de los fármacos empleados.

Aleatorización o asignación aleatoria (*randomization*) Procedimiento sistemático y reproducible por el cual los sujetos participantes en un ensayo clínico son distribuidos al azar en los distintos grupos de tratamiento.

Aleatorización ciega (*blind randomization*) Induce cualquier método de aleatorización en el que la asignación a los grupos de tratamiento es desconocida para el investigador.

Análisis coste-beneficio (*cost-benefit analysis*) Análisis en el que tanto los costes como los beneficios se expresan en unidades monetarias. El resultado puede expresarse como proporción (cociente coste/beneficio) o como valor neto (diferencia entre los beneficios y los costes).

Análisis coste-efectividad (*cost-effectiveness analysis*) Análisis en el que los costes se expresan en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades habitualmente utilizadas en la práctica clínica (p. ej. reducción de la tensión arterial, años de vida ganados). Dichas unidades son comunes en las distintas intervenciones comparadas.

Análisis coste-utilidad (*cost-utility analysis*) Análisis en el que los costes se expresan en unidades monetarias y los beneficios en AVAC (años de vida ajustados por calidad). El resultado, expresado como cociente coste/AVAC, puede utilizarse para comparar diferentes intervenciones.

Análisis de decisión (*decision analysis*) Técnica utilizada para ayudar en la toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre.

Análisis de minimización de costes (*cost-minimization analysis*) Análisis en el que los costes se expresan en unidades monetarias y los efectos sobre la salud son idénticos. Generalmente se utiliza para seleccionar la opción más barata.

Análisis de sensibilidad (*sensitivity analysis*) Análisis del impacto que tienen las variaciones en los valores de las variables más relevantes, en el resultado final del estudio.

Análisis incremental (*incremental analysis*) Coste y efectos sobre la salud adicionales que pueden obtenerse cuando se compara una opción con la siguiente más cara o agresiva.

Análisis marginal (*marginal analysis*) Coste y efectividad añadidos que pueden obtenerse de cada unidad adicional de servicio (p. ej. un día más en el hospital o una dosis extra de medicación).

Análisis por intención de tratar (*analysis by intention to treat*) Análisis estadístico de los resultados de un ensayo clínico que incluye a todos los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, independientemente del tratamiento recibido y de la duración del mismo.

Años de vida sanos equivalentes (*healthy years equivalent HYE*) Número hipotético de años vividos con una salud adecuada para la edad de la persona, que se consideraría equivalente al número real de años vividos con un determinado deterioro de la salud.

Años de vida ajustados por calidad o **AVAC** (*quality-adjusted life years: QALY*): Índice que combina mortalidad y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Así, los efectos de un tratamiento se expresarían como años de vida ganados, ajustados a la calidad de vida durante esos años. Se emplea en el análisis coste-utilidad.

Árbol de decisión (*decision tree*): Representación gráfica de las diferentes opciones que se consideran en el análisis de decisión.

AVAC Ver: años de vida ajustados por calidad

Beneficio neto (*net benefit*) Resultado de la diferencia entre los beneficios y el coste total, ambos medidos en unidades monetarias. Es la forma más común de expresar los resultados de un análisis coste-beneficio.

Cálculo del tamaño de la muestra (*sample size calculation*) Procedimiento estadístico utilizado para determinar el número de sujetos necesarios que deberán ser incluidos en un ensayo clínico para demostrar una posible diferencia con una probabilidad de error determinada.

Calidad de vida (*quality of life*) Engloba el conjunto de experiencias, estados, percepciones y esferas de pensamiento relacionados con la vida de un individuo o una comunidad. La calidad de vida puede incluir dimensiones culturales,

físicas, psicológicas, interpersonales, espirituales, financieras, políticas, temporales y filosóficas, tanto objetivas como subjetivas. La calidad de vida supone un juicio de valor en las experiencias de comunidades, grupos o individuos.

Calidad de vida relacionada con la salud: CVRS (*health related quality of life: HRQoL*) Calidad de vida influenciada por las intervenciones sanitarias.

Control histórico (*historical control*) Grupo de comparación basado en datos bibliográficos o datos no publicados de un grupo de sujetos sometidos previamente a la intervención en estudio.

Copago (*copayment*) Fracción que paga el paciente al proveedor, por un determinado servicio.

Coste/AVAC ganado (*cost/QALY gained*) Unidad de medida expresada en coste monetario por unidad de efecto, que sirve para comparar diferentes programas o intervenciones sanitarias. Se emplea en los estudios coste-utilidad.

Coste de la enfermedad, estudio de (*cost/burden-of-illness study*) Estudio que identifica y evalúa los costes directos (y a veces los indirectos) de una determinada enfermedad o factor de riesgo.

Coste de oportunidad (*opportunity cost*) Coste que supone utilizar determinados recursos para algún propósito, medido como su valor cuando se emplea en su mejor uso alternativo.

Coste incremental (*incremental cost*) Diferencia entre el coste de una intervención, programa o tratamiento y el de otro utilizado como control.

Coste marginal (*marginal cost*) Es el coste adicional por unidad extra de servicio (efecto sobre la salud) producido.

Coste medio (*average cost*) Coste total de una intervención (tratamiento o programa) dividido por el número total de unidades de resultado proporcionadas.

Costes fijos (*fixed costs*) Son aquellos que no varían en función de la cantidad de unidades producidas.

Costes indirectos (*indirect cost*) Costes derivados de la reducción de capacidad productiva de un individuo como consecuencia de una enfermedad o un tratamiento.

Costes intangibles (*intangible cost*) Costes derivados del dolor y del sufrimiento, como consecuencia de una enfermedad o un tratamiento.

Costes médicos directos (*direct medical costs*) Son aquellos costes fijos y variables asociados directamente con los cuidados de la salud (p. ej. medicamentos, hospitalización, salario del personal sanitario).

Costes no médicos directos (*direct nonmedical costs*) Costes no médicos asociados al suministro de servicios sanitarios (p. ej. transporte del paciente al hospital).

Costes variables (*variable costs*) Son aquellos costes que varían en función de la cantidad de unidades producidas.

CVRS (HRQoL) Ver: calidad de vida relacionada con la salud.

Disponibilidad a pagar (*willingness to pay*) Es la máxima cantidad de dinero que una persona estaría dispuesta a pagar: a) para alcanzar un determinado estado de salud preferido, o aumentar la probabilidad de alcanzar tal estado; b) para evitar un estado de salud no preferido.

Doble ciego, estudio (*double-blind*) Estudio enmascarado en el que ni el paciente ni el investigador conocen el grupo de tratamiento al que ha sido asignado el paciente. Exige asignación aleatoria ciega e iguales características de las muestras.

Efectividad (*effectiveness*) Efectos de una intervención en las condiciones habituales de uso. Se diferencia de la eficacia, entre otros factores, en que en ésta los sujetos del estudio están sometidos a un mayor control y los criterios de selección son más restringidos.

Eficacia (*efficacy*) Efectos de una intervención estudiados en condiciones experimentales (por ejemplo, ensayos clínicos con fármacos).

Eficiencia (*efficiency*) Efectos de una intervención en función de los recursos utilizados. Su determinación es el objetivo último de una evaluación económica.

Enmascaramiento (*blinding masking*) Conjunto de medidas o precauciones que se toman con el fin de que, a lo largo del estudio, bien el paciente, el investigador (simple ciego), o ambos (doble ciego), desconozcan la asignación a los grupos de tratamiento.

Ensayo clínico (*clinical trial*) Estudio sistemático experimental realizado tanto en sujetos sanos como en pacientes, con objeto de evaluar la eficacia y/o seguridad de uno o varios procedimientos terapéuticos, diagnósticos u otros, así

como para conocer los efectos producidos en el organismo humano (farmacodinamia) y/o su absorción, distribución, metabolismo y excreción (farmacocinética).

Ensayo clínico controlado (*controlled clinical trial*) Ensayo clínico comparativo y concurrente en el tiempo que incluye, al menos, dos grupos de sujetos. La asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento debe ser aleatoria.

Ensayo clínico explicativo (*explanatory clinical trial*) Ensayo clínico en el que la muestra es muy homogénea, de características muy definidas (criterios de selección estrictos) y en general pequeña, cuyo fin es valorar la eficacia de un tratamiento. La generalización de sus conclusiones debe realizarse con precaución. Se suele corresponder con los ensayos clínicos en fase II.

Ensayo clínico; fase I Es el primer paso en la investigación de un nuevo fármaco en el hombre. Se realiza, salvo excepciones (antineoplásicos u otros fármacos de toxicidad elevada), en individuos sanos y se obtienen datos preliminares sobre la tolerancia, farmacocinética y farmacodinamia.

Ensayo clínico; fase II Es el segundo estadio en la evaluación de un nuevo fármaco en el ser humano. Se realiza en un grupo reducido de pacientes, con criterios de selección, en general estrictos, que padecen la enfermedad o la entidad clínica de interés. Su principal objetivo es obtener información preliminar sobre la eficacia del fármaco, así como complementar los datos de seguridad obtenidos en la fase I.

Ensayo clínico; fase III Su objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco en la indicación estudiada, por comparación con las alternativas disponibles. Estos estudios constituyen el soporte para la solicitud de registro y la autorización de comercialización de un fármaco, a una dosis y para una indicación determinada. Por ello, deben ser controlados y aleatorizados y, a ser posible, de carácter doble ciego, e incluir un número suficientemente elevado de pacientes que permita demostrar la eficacia y seguridad comparativa entre los tratamientos del estudio.

Ensayo clínico; fase IV Comprende los ensayos clínicos que se realizan después de la comercialización de un fármaco. Pueden ser ensayos similares a los descritos en las fases I, II y III, si estudian algún tipo de efecto aún no valorado, por ejemplo, una nueva indicación, o bien los específicamente fase IV, incluidos en un programa de farmacovigilancia, que deben ser también controlados, aleatorizados y prolongados en el tiempo para evaluar eficacia y/o seguridad a largo plazo y en grupos heterogéneos de pacientes.

Ensayo clínico naturalista Ver: ensayo clínico pragmático.

Ensayo clínico pragmático (*pragmatic clinical trial*) Ensayo clínico en el que se pretende valorar la eficacia de un tratamiento en unas condiciones similares a como se utilizará en la práctica clínica, lo que generalmente exige incluir un gran número de pacientes. También se conoce como ensayo clínico "naturalista".

Equivalencia temporal (*time-trade off*) Técnica de obtención de preferencias de los estados de salud basada en el intercambio de la calidad y la cantidad de vida.

Error tipo I (*type I error*) Es la probabilidad de cometer un error al considerar que existe una diferencia estadísticamente significativa, cuando realmente no existe (falso positivo). También se define como la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es cierta. Convencionalmente, se acepta una probabilidad de error de hasta un 5% ($\alpha = 0,05$).

Error tipo II (*type II error*) Es la probabilidad de cometer un error al considerar que no existe una diferencia estadísticamente significativa, cuando en realidad existe (falso negativo). También se define como la probabilidad de no rechazar la hipótesis nula cuando ésta es falsa. Se acepta, como convención, una probabilidad de error de hasta un 20% ($\beta = 0,2$).

Escala analógica visual (*linear analogue instrument*) Escala lineal (horizontal o vertical) con unos límites que van desde el estado de salud menos preferible (p. ej. "muerte"), hasta el más preferible (p. ej. "salud completa"). El individuo debe marcar en qué zona de esta línea se encuentra.

Escala de utilidad (*utility scale*) Escala cardinal de estados de salud, definida por dos extremos o resultados fijos que se definen como 1= salud completa y 0 = muerte.

Estudio de casos y controles (*case-control study*) Estudio en el que, partiendo de la identificación de pacientes con una enfermedad determinada (casos), éstos se comparan con controles que son parecidos en otros aspectos, pero que no padecen la enfermedad. Se determina la *odds ratio* asociada al consumo de un determinado fármaco o fármacos en enfermedades raras y graves (p. ej. agranulocitosis y AINEs).

Estudio de cohortes (*cohort study*) Estudio en el que identifican dos grupos de sujetos, uno expuesto al fármaco o grupo de fármacos objeto del estudio y otro no expuesto a éstos. Ambos grupos son supervisados durante un período de tiempo generalmente largo y se registra la incidencia de diversas patologías. Se determinan los riesgos relativos y absolutos de varias patologías asociadas al consumo de fármacos.

Estudio experimental (*experimental study*) Estudio en el que las condiciones están bajo control directo del investigador (p. ej. asignación aleatoria a los distintos grupos de tratamiento).

Estudio observacional (*observational study*) Estudio en el que las condiciones no están sometidas a la intervención del investigador.

Estudio piloto (*pilot study*) Estudio que se realiza como paso previo a otros más amplios, con objeto de conocer datos que permitan un diseño más adecuado y poder establecer su viabilidad.

Formulario (*formulary*) Lista de fármacos reembolsables por un plan de seguros determinado; por un sistema de cobertura sanitaria; o preferido en una determinada área sanitaria (p. ej. hospital).

Horizonte temporal de un proyecto sanitario (*analytic horizon*) Es el período de tiempo en el que los costes y los efectos sobre la salud del proyecto tienen importancia y son objeto de medición y evaluación económica.

HRQoL (*health related quality of life*) Ver: calidad de vida relacionada con la salud: CVRS.

Indice de estado de salud (*health status index*) Instrumento de medida del estado de la salud que combina información de varios componentes (p. ej. salud física, mental y social) y se expresa en forma de un valor único.

Investigador Persona responsable del estudio clínico y de los derechos, salud y bienestar de las personas incorporadas al estudio clínico. El Investigador Principal debe tener cualificación y competencia de acuerdo con las leyes locales y regulaciones, evidenciadas por la información contenida en le currículum vital actualizado y otras acreditaciones

Instrumento de medida de la calidad de vida (*quality of life scale*) Instrumento de evaluación de la calidad de vida, desde el punto de vista del paciente, en relación con su enfermedad.

Instrumento específico de medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (*specific quality of life scale*) Instrumento que mide solamente determinadas dimensiones de la CVRS, importantes para la afección o atributo que se pretende estudiar y que son aplicables a pacientes específicos.

Instrumento genérico de medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (*quality of life general scale*) Instrumento que mide múltiples dimensiones de la CVRS, tales como el funcionamiento físico, social y

Poder estadístico (*statistical power*) Probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es falsa. Generalmente se acepta el 80% (1-8)

Precio de referencia (*reference pricing*) Tipo de reembolso que recibe un grupo de fármacos equivalentes desde el punto de vista de su actividad farmacológica o terapéutica, tomando como referencia el precio de uno de los fármacos (normalmente el más barato) de su mismo grupo.

Preferencia (*preference*) Concepto referido a la deseabilidad de un determinado estado de salud. Los términos "utilidad" y "valor" se refieren a casos especiales del término general "preferencia" .

Protocolo Documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo y describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará el estudio clínico.

Relevancia clínica (*clinical relevance*) Relación existente entre los datos obtenidos (o las diferencias alcanzadas) y su trascendencia en la clínica.

Significación estadística, nivel de (*significance level*) Riesgo que voluntariamente asume el investigador de equivocarse al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad ésta es verdadera. Es el mismo valor que el del error tipo I.

Simple ciego, estudio (*single blind*) Estudio donde el sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.

Tasa de descuento (*discount rate*) Tasa utilizada para convertir costes y beneficios futuros (horizonte mayor de un año) en su valor presente o actualizado. Los valores utilizados normalmente oscilan entre el 0 y el 10%.

Tecnologías Médicas El termino tecnologías médicas incluye fármacos, equipamientos médicos y dispositivos, procedimientos y técnicas médicas y quirúrgicas susceptibles de ser utilizados por los profesionales de la medicina para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de condiciones clínicas concretas, como también se incluyen los sistemas de soporte, organización y administración en la atención sanitaria. *Adaptada de: Office of Technology Assessment. Development of Medical Technology: Opportunities for assessment. Washington, DC: US. Government Printing Office, 1976. Publication OTA-H-34. Tomado de: Agencia de Evaluación de Tecnología Médica de Cataluña*

Testigo Un testigo independiente es una persona imparcial que no está influenciada por ninguna de las personas involucradas en el estudio clínico, que

asiste al proceso del consentimiento informado, firmando y fechando dicho documento.

Utilidad (*utility*) Es una medida de las preferencias por (o deseabilidad de) un determinado estado de salud, o un efecto específico sobre la salud, medido bajo condiciones de incertidumbre. En una acepción más amplia el término se emplea (especialmente en economía) de forma intercambiable con el término "preferencia" .

Valor (*value*) Es una medida cardinal de las preferencias por (o deseabilidad de) un determinado nivel de estado de salud, o un efecto específico sobre la salud, medido bajo condiciones de certidumbre.

Variable principal de valoración (*end-point*) Se refiere a la variable que será considerada como más importante en la evaluación final de los resultados. Debe ser relevante desde el punto de vista clínico y lo más objetiva posible.