

## **ESPECIFICACIONES ACERCA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA** **FARMACOLÓGICA**

*Dr Bazerque*

La investigación clínica es un caso muy particular de la investigación científica fáctica y tiene para nuestra cultura, y especialmente para nuestro país, grandes repercusiones inmediatas para la salud, sociales y económicas, que es muy necesario tener en cuenta. Por sus indudables y peculiares implicancias éticas, científicas y de trabajo en equipo, es crucial una adecuada formación de las personas que la llevan a cabo. Ese es el objetivo principal de esta maestría y su razón de ser.

La medicina es una disciplina compleja, es parte de la cultura humana y está influenciada por todas sus manifestaciones. Pero su notable progreso en el cuidado de la salud en los últimos doscientos años se debe a la investigación científica y a la aplicación de la tecnología de ella derivada. A partir de Virchow y Claudio Bernard la medicina moderna se ha hecho científica y sistemática. Ha comenzado una verdadera revolución a partir de la segunda mitad del siglo XX reemplazando el solo sentido común por la validación de las ciencias. Gracias a sus avances la esperanza de vida humana casi se ha duplicado. En 1928, un ser humano podía aspirar a vivir unos 45 años con mucha suerte. Hoy, la expectativa de vida en muchos países desarrollados supera los 80 años. En la Argentina, se ubica en torno de los 72-75 años (las mujeres viven más años que los varones, en promedio).

El sólo sentido común hizo progresar y sigue siendo muy valioso para la medicina, pero es necesario acompañarlo y limitarlo con la validación de los hechos, someterlo a la metodología de las ciencias fácticas naturales, al arbitraje del “control” y cuando es posible del placebo en su sentido más amplio. La investigación científica suele torturar al sentido común. Nos dice que el sol no “sale” por oriente y “recorre” todo el cielo hasta “ocultarse” por poniente, sino que somos nosotros que estamos sobre una bola que se mueve, que gira. Sostenerlo le costó caro a Galileo y mucho más a Giordano Bruno.

Las tecnologías de la medicina deben basarse gradualmente sobre la investigación científica. Y en las ciencias de la salud, el último paso, es la investigación clínica, que además decide la tecnología.

Pero la investigación clínica tiene características muy particulares, debido a que se realiza en seres humanos y a que involucra su salud. La primera consideración ineludible es la de una ética estricta y transparente, que incluye el seguimiento de una metodología científica impecable, y que necesita de las normas legales que la deben regir. Todo esto va en desmedro de la libertad y la originalidad de la investigación: nada puede estar por encima del respeto por el bienestar y la autonomía de las personas (sanas o enfermas) sobre las que se realiza la investigación clínica, ya sean los intereses de la ciencia o los del resto de la humanidad.

Otra de sus características distintivas es su complejidad que hace indispensable el planeamiento previo, la organización detallada, y su realización por equipos, que deben funcionar eficientemente, regidos por procedimientos operativos estándar y controlados en el cumplimiento de las normas éticas y científicas. Consideraremos por separado estas dos características esenciales.

La investigación clínica tiene que ver con una de las dos premisas contundentes fundamentales en el área de la salud. Una establece su necesidad: el progreso de la medicina, el objetivo de lograr el máximo nivel de salud por parte de todas las personas (OMS), tiene como sustento y apoyo la investigación (Declaración de Helsinki, AMM, 1964). La otra es su complemento indispensable: la necesidad absoluta de cumplir con estándares éticos de respeto por las personas que intervienen en esa investigación. Para

ello, se necesita, no solamente la aceptación de una ética universal, sino también que se haga explícita en normas, en acuerdos que todos respeten, que sus procedimientos operativos estándar estén escritos y aceptados. En el siglo XX se ha recorrido un largo y esforzado camino en esa dirección.

A partir del Consenso de Nürenberg, en el año 1947, y en sucesivos encuentros internacionales, se establecieron claramente las condiciones éticas en que deben realizarse las investigaciones clínicas en seres humanos. Nació la “bioética” (Van Rensselaer Potter, 1971) que se aplicó especialmente a la biomedicina. El libro clásico *Principios de ética biomédica*, (Beauchamp y Childress, 1979), aparecido poco después que de la redacción del Informe Belmont (Comisión Nacional para la Protección de Personas de USA) establecía los principios generales de la ética médica.

En la ética de los resultados, o de las consecuencias, o de la responsabilidad [Max Weber], se destaca la llamada “ética aplicada” a situaciones concretas. Tiene el mérito especial de poner a prueba sus conclusiones con los hechos de la realidad. El funcionamiento de los llamados “comités de ética”, constituye un ejemplo notable en esa búsqueda del “bien común”. Intentan, mediante una argumentación colectiva, elaborar modelos que permitan vivir mejor sin dejar por ello de respetar las libertades individuales y la dignidad de la persona.

El paso siguiente fue escribir las normas para los procedimientos estándar en investigación clínica. El primer paso fue el Código de Nuremberg en 1947, que estableció las normas básicas. Entre ellas el punto crucial del requisito del consentimiento voluntario expreso de los participantes. Debe ser hecho con pleno conocimiento de los riesgos y beneficios, con total capacidad y conciencia y con absoluta libertad, incluida la de abandonar el estudio cuando lo considere conveniente.

### **IMPORTANCIA DE LA ORGANIZACIÓN DETALLADA Y EL PLANEAMIENTO PREVIO**

La investigación científica, por sus características esenciales, debe ser planificada y organizada. Sus avances se apoyan en sistemas previamente establecidos y en el caso del método experimental necesita ir de planteos teóricos coherentes a comprobaciones prácticas. Todo ello requiere un orden, un plan. Los estudios clínicos farmacológicos se realizan sobre seres humanos en base a protocolos bien definidos y aprobados por comités científicos y éticos, y por las autoridades regulatorias. Deben tener claramente planteados los problemas y asegurarse que son lógicamente consistentes antes de buscar su contrastación experimental. Después, es necesario el planeamiento del experimento mismo, que exige conocer detalladamente qué se va a hacer y cómo se va a llevar a cabo.

Cuando el experimento consiste en una investigación clínica, la complejidad de la selección de los sujetos experimentales, y de las observaciones a realizar, y las implicancias éticas y legales de su realización, hacen que el planeamiento previo y la organización del experimento sean elementos indispensables. Los ensayos deben hacerse en pasos sucesivos, con la toma de riesgos mínimos en cada uno, desde la primera prueba en humanos a la demostración de la eficiencia comparativa de la innovación con los tratamientos clásicos. Estos pasos están reglados en las llamadas Fases de la investigación clínica.

El método experimental exige que las observaciones se registren inmediatamente, en el momento de realizarlas; nada debe depender de algo tan falible como la memoria humana. En la investigación clínica esto se hace crucial dada la complejidad de los datos a observar y la posibilidad de la intervención de diferentes observadores. Es necesaria la confección previa de planillas o formularios en que se consignan los datos que deben recogerse, la frecuencia y el momento en que se harán, e incluso la forma en

que se obtendrán. Muchas veces, es necesario que la investigación sea multicéntrica para que el tamaño de la muestra permita diferencias significativas entre los tratamientos. Además, se derivan estudios a CROs, (Clinical Research Organizations, por su sigla en inglés), que son los centros especializados en realizar investigación clínica encargada por laboratorios.

De esta manera se diluyen las participaciones personales. Se puede contribuir a la investigación clínica desde muchas funciones diferentes en los equipos que la realizan. Desde el diseño hasta la estadística, el control del cumplimiento ético, o el apoyo bibliográfico. Además, hasta hace poco, la confidencialidad de los estudios farmacéuticos no permitía hacer público el enunciado de su título y objetivo. Actualmente los entes regulatorios obligan a hacerlo, en listados accesibles por Internet.

### **SITUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LATINOAMÉRICA Y EN NUESTRO PAÍS.**

Nuestro país en particular y la región latinoamericana en general, presentan diversas fortalezas y debilidades para constituirse en una región atractiva y participar en ensayos clínicos multinacionales. En general el aporte de la investigación clínica en los últimos 10 años, ha mostrado distintos beneficios, técnicos y financieros.

En lo técnico ha favorecido nuestra capacidad científica para participar en investigaciones bien diseñadas, ha ayudado a nuestros profesionales a intercambiar conocimientos y experiencia con los medios académicos internacionales, incrementando el número y la calidad de sus publicaciones científicas, y contribuyendo, en parte, a mejorar los estándares de calidad de toda la asistencia médica.

En lo financiero ha aportado entrenamiento de equipos de investigación clínica y equipamiento. Si esto es bien orientado posibilita o facilita la realización de investigación clínica relacionada con problemas sanitarios que son de interés más particular para nuestra región. Pero para eso hace falta que la financiación se emplee no solamente para la justa remuneración del equipo de investigación, sino también parcialmente para las instituciones que la sostienen y, además, para cubrir los costos o cobertura de eventos adversos relacionados con el estudio y la eventual asistencia médica de los participantes luego de finalizado el ensayo clínico. Por eso es indispensable establecer un claro mecanismo del manejo de los recursos económicos.

La Argentina ha estado entre los países de avanzada en lo que hace a la regulación y control de estudios clínicos a través de la disposición 5330/97 de la Administración Nacional de Medicamentos, Tecnología, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), solo un año después de que se acordasen las Guías de Armonización de Buenas Prácticas Clínicas (ICH). Recientemente, se ha incorporado el “Documento de las Américas” consistente en guías sobre investigación clínica que recientemente produjo la Organización Panamericana de la Salud.

El sistema regulatorio de la Argentina es diferente al de otros países, tanto centrales como de la región. Es mucho más preventivo y activo en el cuidado de los pacientes. A diferencia de la FDA estadounidense, la ANMAT no aprueba un paquete de investigaciones que incluyen todas las fases. Sino que se realiza una por una. De modo que debe pedirse autorización, presentar el protocolo, consentimientos informados y muchos otros datos antes de la aprobación de cada una. A diferencia de la FDA y la agencia europea EMEA, una vez que se aprueba la realización de un ensayo clínico, se hacen inspecciones para comprobar si los investigadores y los centros de investigación están realizando los estudios de acuerdo con el protocolo aprobado. Esta tarea deberían realizarla los Comités de ética debidamente habilitados y controlado por la ANMAT.

A partir del año 1994 se produjo un aumento constante de las investigaciones de nuevos fármacos, incrementándose no solamente el número de protocolos sino también la

complejidad de los mismos, efectuándose en la actualidad desde ensayos de fases tempranas hasta investigaciones biotecnológicas. Por ejemplo la investigación clínica de medicamentos nuevos en investigación (Investigational New Drugs, IND) de la FDA tuvo ensayos en Latinoamérica en el período 1991-93, 29 en México, 16 en Brasil y 6 en la Argentina; en 1997-99 fueron 187 en México, 187 en Brasil y 271 en la Argentina.

La Argentina es uno de los países latinoamericanos en los que más está creciendo la investigación clínica; esto se debe a varios factores, tres de ellos muy importantes: la calidad científica y ética de los investigadores, el profesionalismo de las auditorías de la ANMAT, y el apoyo de las autoridades gubernamentales provinciales. Se ha convertido en un centro mundialmente reconocido en investigación clínica. Sus investigadores son cada vez más apreciados por su nivel profesional y ético, y por el marco regulatorio en el que se desempeñan. Existen buenos comités de ética en instituciones y hospitales, y hay buenos niveles de discusión bioética, pero todavía falta un registro oficial de comités de ética y una certificación formal de que funcionan correctamente, para que puedan hacer un seguimiento antes, durante y después del ensayo.

ANMAT comenzó con el registro de este tipo de actividades en 1994. Hasta 2006, se habían aprobado un total de 1.894 protocolos de investigación clínica. 1.083 protocolos corresponden a empresas farmacéuticas internacionales, 286 a CROs, 198 a empresas locales y 104 a investigadores independientes (como universidades y hospitales).

Una encuesta de CAEMe (Cámara Argentina de Empresas de Medicamentos) realizada en mayo de 2007 sobre la investigación clínica en nuestro país proporciona datos concretos:

1. Se estaban realizando 472 ensayos casi todos multicéntricos y multipaís de 19 laboratorios internacionales. La mayor parte, 69%, corresponde a Fase III, 18% a Fase II., 1% a Fase I y 12% a Fase IV.
2. En 2001, la cantidad de centros de investigación contratados, alcanzaba a 1.137. En 2007 superaron los 2.500. Se habían más que duplicado en seis años. Se ha dado en diversas ciudades de la Argentina, y si bien Buenos Aires es sede de la mayoría de las investigaciones, Córdoba, Mendoza, Rosario y La Plata, entre otras localidades se han ido sumando.
3. La cantidad de pacientes que participan de estos estudios en la Argentina ha crecido en forma significativa. Se han multiplicado por 5, entre 1998 y 2007. Para el último período se estima que la cantidad de pacientes alcanza a 50.512.
4. En 10 años, la inversión en investigación clínica realizada por laboratorios internacionales en la Argentina pasó de 19,4 a más de 100 millones de dólares.
5. En cuanto a los investigadores contratados, pasaron de 961 en 1998 a 4.708 en 2006 y en 2007 más de 6.000 profesionales. Entre 2003 y 2007, el número de investigadores participantes en estudios financiados por los laboratorios internacionales creció un 138%. A estas cifras (de centros y profesionales) hay que sumarle las contrataciones de CROs que se hacen directamente desde exterior.
6. Se estimó que el número de centros de investigación y de CROs en la Argentina creció un 34,4% respecto del año anterior (2006). El impacto económico y en materia de transferencia de tecnología y generación de empleo fue muy importante.
7. Un 37% del total de la inversión en ensayos clínicos argentinos proviene de los laboratorios de origen estadounidense, un 20% de Gran Bretaña, 16% de Suiza, 13% de Francia y 10% de Alemania.

La Argentina se ha convertido en un centro regional en expansión a la hora de realizar investigaciones clínicas, sólo comparable con Brasil y México en América latina. Además de constituir una fuente importante de empleo y de inversión de capitales, el estudio local de fórmulas terapéuticas implica una sustancial transferencia de tecnología

de punta, ya que los centros participantes se benefician con la incorporación de los conocimientos disponibles en países más avanzados y la adquisición de tecnologías, procesos y equipos de última generación.

La investigación clínica en nuestro país es un problema de sociotecnología. Pero tiene fundamentos científicos y necesita de ejecutores, de la praxis. Y no depende solamente de los individuos o de la organización social sino que deben tenerse en cuenta ambas, es decir, el sistema con sus partes y su estructura.

Los individuos que llevan adelante la investigación clínica son fundamentales, deben estar formados, ser idóneos para esa tarea. Cuando fallan, por ejemplo, si no cumplen con todos los requisitos del consentimiento informado o distorsionan o falsean los resultados, la condenan al fracaso. Y esto tiene consecuencias económicas, sociales y políticas. Pero, mucho peor éticas, pueden traicionar el principio fundamental que justifica toda investigación clínica: el respeto por el paciente y sus intereses que no pueden estar subordinados a la ciencia o al interés general de la humanidad.

### **FORMACIÓN DE PROFESIONALES PARA LOS EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NUESTRO PAÍS**

La formación de profesionales para desempeñarse como miembros de los equipos de investigación clínica es el objetivo principal de esta maestría.

Su personal docente ha sido seleccionado buscando a los profesionales más prestigiosos que desempeñan las tareas que enseñan. Los que enseñan estadística son profesionales destacados haciéndola habitualmente. Los que enseñan ética están conducidos por un miembro prestigioso de comités de ética y de la Academia Nacional de Ética, que ha teorizado sobre la misma. El profesor de Regulaciones fue el redactor de la norma que rige actualmente y de todas sus actualizaciones. La que enseña reuniones de investigadores las ha organizado para un conocido patrocinador de la industria farmacéutica durante años. Las clases de laboratorio de apoyo las ha dictado el organizador y director del laboratorio de ese tipo más importante de la Argentina. Y así cada uno de los docentes. Esa era, además, en cada caso, su manera de hacer investigación en el área. No se los puede evaluar por la cantidad o la originalidad de los trabajos publicados. Porque, en esta área, eso es en la mayoría de los casos, imposible.

Certificar su participación en investigación implica una situación muy diferente para el investigador clínico comparado con el investigador experimental de laboratorio o de las ciencias sociales y aún del epidemiólogo. La investigación clínica constituye un campo en el que la originalidad choca con la ética; y la posibilidad de realizar investigación experimental en forma individual o en pequeños equipos es muy limitada.

Se puede contribuir a una investigación clínica desde posiciones muy especializadas, como: la confección del proyecto, su análisis y evaluación ética o científica, la supervisión, la recopilación de los datos, su evaluación, y su publicación. Estas funciones repartidas en la investigación tradicional entre pocas personas, que publican periódicamente dentro de una misma línea, está a cargo, en general, en la investigación clínica farmacológica, de muchas personas, con frecuencia de equipos especializados. Son, con frecuencia, estudios multicéntricos y extendidos en varias fases, que utilizan distintos protocolos. Los resultados, por razones de secreto industrial no se publican hasta finalizar muchos años de trabajo, son siempre parciales y dependen de los directores del proyecto. No tener en cuenta estas diferencias llevan al fracaso de las buenas intenciones en la formación y estímulo de los investigadores del área (son ejemplos la Carrera del Investigador Clínico del CONICET, y la Sociedad Argentina de Investigación Clínica que en sus reuniones anuales ha presentado una mayoría de investigaciones no clínicas).

Resulta difícil certificar que se hace investigación, cuando se la hace no por figurar como autores de trabajos publicados, eso es casi imposible, sino por participar en ella a través de los equipos especializados que la desarrollan. Esto vale especialmente para la investigación clínica farmacológica en gran escala. Los emprendimientos públicos o privados para la investigación de problemas sanitarios de interés más nacional, o de análisis bibliográfico, de meta análisis, o de aspectos formales de la investigación clínica, se acercan a la investigación científica tradicional y son los que se fomentan como tema de tesis para esta Maestría.

La formación y perfeccionamiento de los investigadores involucrados en la investigación clínica debe tener en cuenta que la misma se desarrolla en todo el país y que no es fácil establecer un centro educativo que reúna los expertos en esta área relativamente nueva. Esta Maestría ha atraído a alumnos de distintos sitios del país y también algunos del exterior. Ha habido numerosos alumnos provenientes de Córdoba, Rosario, Mar del Plata, Tucumán, Neuquén entre otros. También una alumna de Chile, y otra de Ecuador Todos ellos han vuelto a sus lugares y la mayoría se desempeña allí en investigaciones clínicas.