

Boletín para Profesionales

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam
mentos, Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam
mentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam
mentos, Alimentos y Tecnología Médica **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica**
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam
mentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam
mentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicam

ÍNDICE

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	3
Vacunas Antigripales 2006.....	5
Nómina de vacunas autorizadas para esta temporada.....	5
ARTICULO ESPECIAL	
Investigación clínica farmacológica en pediatría: ¿Es ético y legal experimentar en niños? (Parte 1).....	6

MINISTRO DE SALUD
Dr. Ginés González García

**SECRETARIO DE POLÍTICAS,
REGULACIÓN y RELACIONES
SANITARIAS**
Dr. Carlos Alberto Soratti

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

**Dirección Nacional
Interventor**
Dr. Manuel R. Limeres

Subinterventor
Dr. Héctor De Leone

**Dirección de Planificación y
Relaciones Institucionales**
Dra. Hela G. Beltramini

**Dto. de Relaciones Institucionales y
Comunicación Social**
Servicio de Comunicación Social
Dr. Pablo U. Copertari

Diagramación y textos
Lic. Martín De Biase
Tomas Alejandro De Leone

Diseño de portada
J. J. F.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723
Copyright 1995 ANMAT
Printed in Argentina

ANMAT RESPONDE



**CONSULTAS ACERCA
DE LA LEGALIDAD DE
MEDICAMENTOS**



**ANMAT
RESPONDE**

**RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE**

ANMAT

AV. DE MAYO 869, CAP. FED.



800-333-1234



4340-0800

INT.1159



E-MAIL

responde@anmat.gov.ar

**CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:**

Vigilancia Alimentaria:

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

**CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:**

Farmacovigilancia

Tel. 4340-0800 internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Dirección de Fiscalización Sanitaria

Tel. 4379-9000

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Durante el año 2005 y los primeros meses del 2006, uno de los principales ejes de trabajo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha sido el fortalecimiento de las relaciones internacionales con los distintos organismos competentes en la materia. Ello ha permitido intercambiar experiencias e información necesarias para el desarrollo de las actividades cotidianas del Sistema, que incluyen desde la detección de efectos adversos no descritos hasta el momento hasta desvíos en la calidad que podrían implicar fallas terapéuticas o incluso falsificaciones de productos.

En consecuencia, a continuación presentaremos una reseña de los principales eventos internacionales en que ha participado recientemente el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, resumiendo los principales aspectos a destacar de cada uno de ellos.

28ª REUNIÓN ANUAL DE CENTROS NACIONALES DE FARMACOVIGILANCIA

Esta importantísima reunión, organizada por el Centro Internacional de Reportes de Efectos Adversos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realizó en septiembre de 2005 en Ginebra (Suiza). Participaron representantes de 50 de los 75 países que actualmente forman parte del sistema internacional de farmacovigilancia. La Argentina, a través de la ANMAT, ingresó en 1994, siendo el primer país latinoamericano en constituirse como miembro.

Como una muestra de la importancia de dicho centro internacional, que tiene su sede en la ciudad de Uppsala (Suecia), merece destacarse que desde su creación, en 1968, ha recibido unos 3.500.000 reportes de efectos adversos provenientes de los centros nacionales de farmacovigilancia

(el país que más notificaciones envía es EE.UU, con el 55%).

De todos los reportes recibidos, se detectan aquellos casos que se presentan más frecuentemente, los cuales se constituyen en "Señales". Éstas son luego estudiadas profunda y ampliamente, y pueden convertirse o no en "Alertas". La calidad del reporte enviado es fundamental para que las conclusiones sean lo más eficientes posibles. La Argentina envía un número pequeño, aunque en aumento, de notificaciones anuales, aunque durante la reunión se reconoció que su calidad era de las mejores.

En el encuentro, se realizaron conferencias, talleres y presentaciones orales o en posters de los distintos países, acerca de temas de relevancia acordados previamente por los directores y colaboradores de cada uno de los organismos participantes. Entre los temas tratados se incluyeron los siguientes:

- Farmacovigilancia en vacunas;
- Respuestas de una agencia regulatoria ante alertas o retiros del mercado de productos de alto impacto en la población (ej. rofecoxib);
- Clasificaciones de eventos médicos: ventajas y desventajas de cada una;
- Relación entre seguridad del paciente y seguridad del medicamento;
- Errores en el uso de los medicamentos;
- Calidad de reportes y su impacto en cuanto a la imputabilidad.

La ANMAT, por su parte, presentó un resumen de la experiencia documentada de la utilización de ibuprofeno inyectable.

Además, se mantuvieron contactos con directivos de la OMS y del Centro Internacional de Uppsala para crear la llamada "Vigi-base on line", que ten-

dría como objetivo que los organismos puedan ingresar y consultar simultáneamente los eventos adversos de todos los países. Por último, la Argentina se propuso como sede de la 30ª Reunión Anual de Centros Nacionales de Farmacovigilancia, que tendrá lugar en 2007. De concretarse esta propuesta, sería la primera vez que el encuentro se realizaría en un país sudamericano.

REUNIÓN DE FARMACOVIGILANCIA Y SEGURIDAD EN VACUNAS

Este encuentro, convocado por la Organización Panamericana de la Salud, se llevó a cabo en marzo de 2005 en Guatemala. Participaron los representantes de los Programas Ampliados de Inmunizaciones (PAI), dependientes de los ministerios de salud de la mayoría de los países americanos, conjuntamente con encargados de las áreas de farmacovigilancia dependientes de las Agencias Regulatorias Nacionales (ARN) o sus equivalentes.

Históricamente, los programas de inmunizaciones, han efectuado el seguimiento de los eventos post-vacunales en forma independiente a través de organismos estatales asistidos por la OPS. En la actualidad los avances de la industria farmacéutica en este campo, con el desarrollo de nuevas vacunas y su implementación que presenta diferencias entre los países centrales y los países en vías de desarrollo, hace necesario que las autoridades reguladoras trabajen conjuntamente con las PAI para analizar apropiadamente la seguridad de las vacunas posteriores a su registro (post marketing surveillance) Un claro ejemplo de esta situación es el caso de la vacuna contra rotavirus, que fue registrada primeramente en México. Ante este nuevo desafío la OPS en la última reunión efectuada en Brasil con representantes del PAI - ARN ha propuesto e implementado el desarrollo de "unidades centinela" capaces de construir este nuevo tipo de vigilancia para vacunas. Así Brasil, Argentina, México y Venezuela, entre otros, han sido los países

seleccionados. El concepto de trabajo para PAI - ARN en este contexto es el de detección de ESAVI (Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización).

JORNADAS REGIONALES DE FARMACOVIGILANCIA

Fueron organizadas por la ANMAT y la Universidad Nacional del Nordeste, que se desempeña como uno de los 44 efectores periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Se desarrollaron en la Ciudad de Corrientes, y se destacaron por la presencia del Dr. Sten Olsson y la Dra. Ana Celén, autoridades del Centro Internacional de Reportes de Efectos Adversos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) situado en la ciudad de Uppsala (Suecia). Ambos aportaron toda su experiencia e incentivaron el trabajo conjunto de todos los profesionales de la salud en la administración de los medicamentos, teniendo en cuenta que la elección del fármaco a suministrar no siempre resulta sencilla, ya que deben considerarse tanto los beneficios que puedan obtenerse como los posibles efectos no deseados.

5º CONGRESO ANUAL DE LA INTERNATIONAL SOCIETY OF PHARMACOVIGILANCE (ISOP)

Un efector periférico del Sistema Nacional de Farmacovigilancia participó en este encuentro internacional, que se llevó a cabo en la ciudad de Manila (Filipinas) en el mes de octubre de 2005. El representante argentino presentó dos posters sobre los siguientes temas:

- "Farmacovigilancia: Yectafer y productos falsificados";
- "Un caso de hepatitis tóxica por anabólicos".

Nuestro representante también presentó un curso de farmacovigilancia por Internet, aprobado por el

Comité directivo de la ISO P (7), que se realizará durante el transcurso de este año y será dirigido por la Universidad de Córdoba, con la adhesión de la ANMAT.

VACUNAS ANTIGRIPALES 2006

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de sus expertos, ha recomendado las cepas para la formulación de vacunas contra la gripe para el Hemisferio Sur durante el año 2006 (WER n° 40, octubre de 2005, pág. 80). Esta recomendación ha sido ratificada por el Comité Australiano

de Vacunas (AIVC), dependiente de la Agencia de Medicamentos de Australia (TGA), así como también por las autoridades sanitarias de otros países de alta vigilancia como Holanda, Francia y Suiza. Dichas cepas son las mencionadas a continuación:

- Tipo A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus;
- A/California/7/2004 (H3N2)-Cepa Análoga A/New York /55/2004 (MYMC X-157);
- V Cepas de Virus Influenza Tipo B:B/Malaysia 2506/2004-Cepa análoga B/Malaysia 2506/2004.

NÓMINA DE VACUNAS AUTORIZADAS PARA ESTA TEMPORADA

Hasta el momento, la ANMAT ha autorizado las siguientes vacunas para la temporada 2006:

NOMBRE DE LA VACUNA	TITULAR DEL REGISTRO	PRODUCTOR ORIGEN
FLUARIX	GLAXOSMITHKLINE ARG. S.A.	
GADOGRIIP	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR FRANCIA
IMOVAX	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR FRANCIA
INFLEXAL V	LAB. PABLO CASSARA S.R.L.	BERNABIOTECH SUIZA
INFLUVAC	LAB. PROF. DR. RAFFO S.A.	SOLVAY HOLANDA
ISTIVAC E ISTIVAC JUNIOR	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR FRANCIA
NILGRIP	INST. BIOLÓGICO ARG. S.A.I.C.	CLS AUSTRALIA
VAXIGRIIP	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR FRANCIA

INVESTIGACIÓN CLÍNICA FARMACOLÓGICA EN PEDIATRÍA: ¿ES ÉTICO Y LEGAL EXPERIMENTAR EN NIÑOS? (PARTE 1)

Dres. Patricia Cardoso y Pablo Calabró*

* Unidad de Toxicología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

ANMAT. Dirección de Evaluación de Medicamentos.

* *Correspondencia:* Patricia Cardoso pcardoso@anmat.gov.ar

INTRODUCCIÓN

En los últimos 50 años se desarrollaron diversas acciones para proteger los derechos de las personas que participan en la investigación clínica.

La primera referencia internacional que provee guías de ética es el Código de Nüremberg, adoptado por la Asamblea de las Naciones Unidas en 1948. Establece el consentimiento voluntario de los individuos que participan en estudios de investigación.

En 1964 se celebró la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial, donde se origina la Declaración de Helsinki, cuyas últimas actualizaciones son las del año 2000 y la Nota de Clarificación del año 2002. Actualmente se considera la referencia principal. Provee a los investigadores pautas éticas relacionadas con la investigación biomédica.¹ (*Ver Anexo*).

El Consejo Internacional de Organizaciones de Ciencias Médicas (CIOMS), organización no gubernamental en relación oficial con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Educativa, Científica y Cultural de las Naciones Unidas (UNESCO), en 1982 publicaron Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédica en seres humanos (última actualización: año 2001).²

En 1996 surgió la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6), que provee un estándar unificado entre Unión Europea, Japón y Estados Unidos, sobre la metodología a emplear para producir conocimiento en farmacología clínica para facilitar la aceptación mutua de los datos obtenidos de estudios clínicos realizados en diferentes países, para la introducción de un nuevo medicamento, indicación o posología. La ICH E6 establece que los ensayos clínicos deben conducirse de acuerdo con los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki.³

Posteriormente surgió la Directiva 2001/20/EC del Parlamento Europeo relacionada con la implementación de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en la conducción de estudios de investigación clínica con productos medicinales. Los miembros se comprometieron a incluirla en sus normas antes del 1º de mayo de 2003 e implementarlas antes del 1º de mayo de 2004. Estas directivas alcanzan a los estudios realizados para registro de fase I a IV cuyos resultados se presenten ante autoridades europeas, así se conduzcan dentro o fuera del territorio de la Unión Europea.

La directiva contempla cuidados especiales en poblaciones vulnerables como niños y adultos incapacitados, sin la autonomía suficiente para participar en el proceso de consentimiento informado.⁴

En 1985 en Argentina, surgieron las "Normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones de Farmacología Clínica", Disposición 3916. En 1996 se puso en vigencia la Dispo-

sición 4854 que, luego de la difusión de las normas internacionales de la ICH en el mismo año, fue sustituida por la denominada “Buenas Prácticas de Farmacología en Investigación Clínica”.

Disposición 5.330⁵ emitida por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 1997. La disposición 5.330 se aproxima más a la ICH E6; exige entre otra documentación a presentar, una declaración jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar la letra y el espíritu de las declaraciones de Nüremberg y Helsinki con sus actualizaciones.

¿SE JUSTIFICA ÉTICAMENTE EL ESTUDIO?

Es importante aclarar que el primer paso que debe cumplir un proyecto de investigación es ser éticamente aceptable. Es imprescindible tener un conocimiento profundo de la bibliografía existente sobre el tema a investigar y la información a producir a partir de los resultados del estudio no debe estar disponible de antemano (“honesta incertidumbre”).

Investigar una hipótesis válida implica un diseño correcto y factible de alcanzar resultados en un tiempo razonable y definido. Especialmente en proyectos independientes, el cálculo de la muestra, la estimación de los pacientes que no completan el estudio, la potencia y el manejo de posibles sesgos y confusores deben considerarse de antemano para no frustrar esfuerzos.

Si no se cumplen estos puntos, evidentemente perderá sentido que el Consentimiento Informado (CI) se encuentre bien escrito o el médico lo discuta cuidadosamente con el paciente.

¿ES NECESARIO EXPERIMENTAR EN NIÑOS?

Actualmente, una gran proporción de las prescripciones en pediatría carecen de ensayos clínicos

que brinden evidencia en este grupo de población. Según algunos autores, en países de la comunidad europea, el 67% de los niños que estuvieron en tratamiento bajo internación hospitalaria, recibieron un medicamento sin que se dispusiera de información adecuada surgida de estudios clínicos en la indicación, dosis y población tratada.

Por otro lado, en Estados Unidos de Norteamérica la Academia de Pediatría solicita a la FDA que implemente medidas para que se genere información científicamente fundada, que les permita prescribir con más certeza y menos riesgos legales.

Evidentemente, es deseable proteger a los niños de riesgos potenciales durante el desarrollo de un medicamento, pero el valor de la extrapolación directa de resultados de estudios realizados en adultos es incierto, y cuando los niños reciben millones de prescripciones de medicamentos aprobados es imprescindible disponer de evidencia científica para su correcta indicación y dosis en lo que respecta a la edad del paciente a tratar.

La ausencia de información conlleva el riesgo de administrar un tratamiento inefectivo, dosis subterapéuticas o sobredosis y producir reacciones adversas inesperadas en diferentes grupos etarios.

La Directiva 2001/20/EC de la Unión Europea refiere que “las personas que no estén en condiciones de dar su consentimiento para participar en un ensayo clínico han de recibir protección especial”... “Estas personas no deberían ser incluidas en ensayos clínicos si los mismos resultados pueden obtenerse con personas capaces de dar su consentimiento”.

Actualmente nadie pone en duda la necesidad de realizar ensayos clínicos en niños para mejorar los tratamientos disponibles. “Los productos medicinales para niños, incluidas las vacunas, necesitan ser testeados científicamente antes de su utilización extensiva”.⁶

¿CÓMO EXPERIMENTAR ÉTICAMENTE EN NIÑOS?

Lineamientos generales en investigación de medicamentos en pediatría

La Guía en Investigación Clínica de productos medicinales en población pediátrica del año 2000 (ICH E 11) brinda lineamientos para desarrollar estudios de productos medicinales seguros, eficientes y éticos en niños. Refiere que en el caso de enfermedades que afecten predominantemente o exclusivamente a la población pediátrica, el desarrollo del programa de investigación debe conducirse enteramente en esa población excepto para los datos iniciales de seguridad y tolerancia, que generalmente se obtienen en adultos.

Algunos productos serán estudiados en fase temprana sólo en niños cuando por ejemplo los ensayos en adultos brinden escasa información o los exponga a riesgos inapropiados (por ejemplo, surfactante).

En caso de enfermedad con riesgo de vida para adultos y niños, los estudios en estos últimos deberían comenzar en fases tempranas, luego de determinar los datos iniciales de seguridad y una evidencia razonable de un beneficio potencial.

A excepción de los casos arriba mencionados, usualmente los estudios en pediatría deberían comenzar en fases avanzadas del desarrollo del medicamento (2 ó 3) o cuando existe alguna duda respecto a la seguridad, luego de disponer de experiencia poscomercialización en adultos.

También refiere que los estudios en discapacitados o niños institucionalizados deberían limitarse a enfermedades o condiciones que los afectan principalmente o en forma exclusiva, o en las situaciones en las que es esperable que su condición altere la biodisponibilidad o provoque efectos farmacodinámicos diferentes.⁷

En la *Tabla* se enumeran las circunstancias en las que la Unión Europea considera que podrán llevarse a cabo estudios en menores.⁸

¿QUÉ ES EL CONSENTIMIENTO INFORMADO?

La ICH E6 define al CI como un proceso por el cual un individuo, luego de haber sido informado de todos los aspectos relevantes, confirma voluntariamente su decisión de participar en un ensayo clínico, y que tal aceptación debe documentarse en un formulario escrito, con firma y fecha.³

La Directiva 2001/20/EC también define al CI como la decisión por escrito, fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico, adoptada voluntariamente, tras haber sido quien la adopta debidamente informado de su naturaleza, importancia, implicancias y riesgos, y adecuadamente documentado, por una persona capaz de dar su consentimiento o, si se trata de una persona que no está en condiciones de hacerlo, por su representante legal. Si la persona no está en condiciones de escribir podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo, tal como esté estipulado en la legislación de cada país.⁹

En nuestro país, la Disposición 5330/97 solicita además: "será firmado por el paciente en presencia de por lo menos un testigo... independiente (...) imparcial (...) no influenciado por ninguna de las personas involucradas en el estudio clínico, que asiste al proceso (...), firmando y fechando dicho consentimiento".⁵

El Consentimiento Informado constituye un proceso y también un documento, nunca un contrato:

Documento: provee un resumen del ensayo clínico y explica los derechos del participante, como el de desistir en el estudio en cualquier momento sin perjuicio alguno por ello. El formulario es uno de los medios por el cual el Comité de Ética Inde-

TABLA

CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE SE PUEDEN REALIZAR ESTUDIOS EN MENORES, SEGÚN LA UNIÓN EUROPEA

Directiva 2001/20/EC:

Artículo 4º: Ensayos clínicos en menores

“Sin perjuicio de cualquier otra restricción pertinente, se podrá llevar a cabo un ensayo clínico en menores únicamente si:

- a) Se ha obtenido el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor: el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio para el mismo.
- b) El menor ha recibido del personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios.
- c) El investigador o, en su caso, el investigador principal tiene en cuenta el deseo explícito de un menor capaz de formarse una opinión y de apreciar estas informaciones, de negarse a participar o de retirarse en todo momento del ensayo clínico.
- d) No se proporciona ningún incentivo o estímulo económico aparte de una compensación.
- e) Se obtiene del ensayo clínico algún tipo de beneficio directo para el grupo de pacientes y sólo cuando la investigación sea esencial para validar datos obtenidos de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado o por otros métodos de investigación; además, la investigación deberá guardar relación directa con algún estado clínico que padezca el menor en cuestión o bien ser de naturaleza tal que sólo pueda efectuarse en menores.
- f) Se cumplen los requerimientos legales de cada país.
- g) Los ensayos clínicos han sido diseñados para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo; además, el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse específicamente y comprobarse constantemente.
- h) El protocolo ha sido aprobado por un comité de ética que cuente con expertos en pediatría o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría, y prevalece el principio de beneficio individual para el paciente antes que los intereses de la ciencia y de la sociedad.⁸

pendiente (CEI) que lo aprobó participa del proceso. Es un elemento en un proceso mucho más amplio, que brinda un mínimo común de información. Siempre que sea posible, el paciente debe llevarse una copia para reflexionar/consultar previo a decidir su participación. Una vez firmado, debe quedar en manos del paciente una copia con la firma y teléfono del investigador.

Proceso: el equipo de investigación provee las explicaciones necesarias y discute con el paciente a fin de obtener una decisión libre y con el conoci-

miento adecuado para participar, continuar o desistir. Se trata de un proceso interactivo en el que el investigador le comunica cualquier nueva información que pueda afectarlo; el paciente realiza preguntas que deben ser satisfechas y da o no su consentimiento a participar antes, durante e incluso luego del ensayo (ejemplo: disposición de muestras para farmacogenética).

En 1979, la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación Biomé-

dica y Conductual de los Estados Unidos emitió el Informe Belmont: Principios Éticos y Guías para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación. Éste establece tres principios: respeto por la persona (con reconocimiento de la autonomía y dignidad de los individuos y la necesidad de proteger a aquéllos con autonomía disminuida, como por ejemplo los niños), beneficencia (obligación de proteger a las personas de un daño, maximizando los beneficios y minimizando los riesgos) y justicia (clara distribución de los beneficios y cargas del ensayo). El informe identifica al CI como un proceso esencial del principio de respeto por la persona, y se basa en tres principios:

- Provisión de información adecuada: lo que una "persona razonable" desearía conocer para tomar una decisión.
- Comprensión de la información.
- Otorgamiento voluntario.^{10,11}

La mayoría de los eticistas creen que los principios son universales, consideran que el estándar debe ser el mismo en países desarrollados que en vías de desarrollo. Algunos autores refieren que los eticistas del primer grupo de países enfatizan el principio de autonomía, mientras que los eticistas de Latinoamérica enfatizan los principios de beneficencia y justicia de acuerdo con su circunstancia cultural.¹²

El CI tiene aplicación limitada en pediatría, debido a que únicamente los pacientes que poseen capacidad de decisión apropiada y poder legal pueden otorgarlo.¹³

En nuestro país (Disp. 5330/1997) "en el caso que el paciente/voluntario sano no pueda prestar por sí el consentimiento, deberá recabarse el mismo de quienes resulten ser sus representantes, según lo establece el Código Civil".⁵ En los países desarrollados, como Francia, la Legislación contempla el consentimiento de los representantes, así como la participación de menores en la decisión, desde antes de la directiva europea cita-

da.¹⁴ En los Estados Unidos, la investigación en humanos y el CI se encuentran bajo regulaciones federales, con ítems similares, aunque no idénticos a ICH E6.¹⁵

¿CÓMO SE APLICA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN PEDIATRÍA?

La aplicación de la doctrina del CI encuentra limitaciones particulares previamente mencionadas en la población pediátrica, debido a que únicamente los pacientes que poseen capacidad de decisión apropiada y poder legal pueden otorgar su consentimiento.¹³

Algunos autores denominan "diada de consentimiento" al proceso de Consentimiento Informado de los padres (en Estados Unidos: Permiso) + Asentimiento del niño.¹⁶

El Comité de Bioética de la Academia Americana de Pediatría (AAP) actualizó en 1995 lo referente al CI. Se considera a la práctica tradicional basada en la teoría de que "el médico sabe lo mejor" como inaceptablemente paternalista y reconoce que el paciente o su representante tienen derecho a tener conocimientos acerca de su salud y alternativas de tratamiento, así como a elegir o no una propuesta terapéutica.

La Academia opina que los padres y el médico no deberían excluir a los niños en la toma de decisión, desestimando el concepto de que los padres o tutores tienen el derecho de otorgar el consentimiento "por poder" que se basa en que los padres buscan proteger el bienestar y el mejor interés de sus niños. El comité refiere que el consentimiento "por poder" posee muchas ambigüedades: implica criterios acerca de las intervenciones propuestas que expresan creencias, valores y objetivos personales. Las responsabilidades del pediatra para con su paciente existen más allá de los deseos de los padres o el consentimiento por poder.

La toma de decisión en el cuidado de la salud de niños mayores y adolescentes debería incluir el asentimiento respetando el desarrollo de su autonomía y racionalidad, además de la participación de los padres y el médico. Al reconocer la importancia del asentimiento y brindándole una consideración seria, el médico habilita al niño según su capacidad, y al incluirlo en la discusión acerca del cuidado de su salud puede alentar su confianza, mejorar la relación médico-paciente y tal vez, el resultado del tratamiento.¹³

Según la Declaración de Helsinki, en el caso de una persona incompetente según la ley, como un menor de edad, además del consentimiento del representante legal, debe obtenerse el asentimiento a participar o no en la investigación, siempre que la persona incompetente sea capaz de darlo.¹

De acuerdo con la ICH E6, los menores pueden participar en el ensayo clínico con el consentimiento de un representante legal, debiendo brindarse información según su entendimiento y, cuando pudieren, deberían firmar y fechar el consentimiento informado (CI).¹⁷ La ICH E 11, refiere que, además de obtener el CI del guarda legal y de brindar la información pertinente, cuando sea posible los participantes deben otorgar su asentimiento para enrolarse en el estudio. La edad de asentimiento será determinada por el CEI o la legislación local.⁷

En Argentina, si bien la Disposición 5330/1997 no especifica el asentimiento en el caso de los menores, exige respetar la Declaración de Helsinki que sí lo contempla.

CONCLUSIONES

El trabajo en investigación clínica en una población vulnerable como es la pediátrica, exige la participación de toda la comunidad, representada por los comités de ética interdisciplinarios, no vinculados directamente con el equipo de investigación,

para garantizar la conducción de la investigación dentro del marco ético-legal, actualmente en desarrollo. La difusión, discusión, reelaboración y aplicación del citado marco es un insumo fundamental para alcanzar el éxito de la apasionante y necesaria empresa que es la investigación clínica farmacológica en pediatría. •

BIBLIOGRAFÍA

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [en línea] Año 2002 <<http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>> [Consulta: Noviembre de 2004].
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Proposed International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects, 1982.
3. International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice (E6). (ICH Guideline For GCP). ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. 1996, Mayo.
4. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to implementation of good clinical practice – GCP -in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Directive 2001/20/EC). Official Journal of the European Communities. 4 de Abril de 2001.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica. Disposición 5330/97. [en línea] Normativa Medicamentos. Año 2002 <http://www.anmat.gov.ar/Normativa/Normativa/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_5330-1997.pdf> [Consulta: noviembre de 2004]
6. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States

relating to implementation of good clinical practice –GCP– in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Directive 2001/20/EC. Considerandos. Official Journal of the European Communities. 4 de Abril de 2001

7. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the paediatric population. (ICH Topic E 11) CPMP/ICH/2711/ 99 (ítems 2.3 y 2.6.3). [en línea] London, 27 July 2000. <http://biometry.ams.med.uni-goettingen.de/2711_99_Step_4.pdf >[Consulta: noviembre de 2004]
8. *Ibidem*. Directive 2001/20/EC. Artículo 4º.
9. *Ibidem*. Directive 2001/20/EC. Artículo 2º.
10. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 1979. [en línea] Biometry, 2001 <<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm> > [Consulta: noviembre de 2004]
11. National Institutes of Health. A guide to preparing and Conducting a Clinical Research Study. Informed Consent and Assent. [en línea] <http://www.cc.nih.gov/ccc/protomechanics/chap_3.html > [Consulta: noviembre de 2004]
12. Cavazos N, Forster D, Orive O, Kaltwasser G, Bowen A. The cultural framework for the ethical review of clinical research in Latin America. *Drug Inf J* 2002; 36:727-737.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995; 95: 314-317.
14. Code de la Santé Publique (Nouvelle partie législative). Article L.1122-1, Consentement (recherche biomédicale) y Article L. 1122-2, (lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs) [en línea] Le service publique de la diffusion du droit, Legifrance. 2002 < <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/VisuArticleCode?commun=CSANPU&code=&h0=CSANPUNL.rcv&h1=1&h3=13> > [Consulta: noviembre de 2004]
15. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN of Federal Regulation (CFR). PART 46_PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS -45 CFR 46. [en línea] National Archives and Records Administration, Estados Unidos de Norteamérica. <<http://frwebgate3.access.gpo.gov/cgi-bin/waisgate.cgi?WALS>

docID=6462268473+5+0+0&WAI Saction=retrieve> [Consulta: noviembre de 2004]

16. Simar R, Johnson V. Pediatric Informed Consent, challenges for investigators. *Applied Clinical Trials* 2002: 46-56.
17. *Ibidem*. (Punto 4.8).

ANEXO DECLARACIÓN DE HELSINKI

“Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”

Adoptada por la Asamblea Médica Mundial (AMM) de 1964, y enmendada por la AMM en los años 1975, 1983, 1989, 1996 y 2000.

A. Introducción

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres

humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquier medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. Principios básicos para toda investigación médica

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Éste debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y, cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
14. El protocolo de investigación siempre debe hacer referencia a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe estar precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para participar en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.
23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz o físicamente o mentalmente incapaz de otorgar consentimiento o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben incluirse en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por un representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la afección física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para considera-

ción y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o, de lo contrario, deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben aceptarse para su publicación.

C. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.
29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben evaluarse mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados (*Véase nota de aclaración de la AMM al final*)
30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.
31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen rela-

ción con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta declaración.

Nota de aclaración del párrafo 29 de la Declaración de Helsinki de la AMM:

La AMM expresa su preocupación porque el párrafo 29 de la Declaración de Helsinki revisada (octubre 2000) ha dado lugar a diferentes interpretaciones y posible confusión. Se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o;
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menor importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.¹