



ÁREA DE ÉTICA, DERECHOS Y BIENES PÚBLICOS GLOBALES

POSGRADO PROGRAMA DE BIOÉTICA

**Ética de la investigación primera en humanos: análisis sobre la
definición, justificación y aspectos regulatorios.**

Tesista: María Virginia Perez

Director de Tesis: Dr. Ignacio Mastroleo

Tesis para optar por el grado académico de Magíster en Bioética

Fecha: (18/12/20)

"Un experimento es ético o no desde su inicio. No se vuelve ético post hoc"

Henry Beecher.

Agradecimientos

Agradezco a mi familia, especialmente a Juan, por apoyarme en el estudio de la bioética, no sólo me han dado ánimo sino también su tiempo para que pueda avanzar con la maestría y la tesis.

Agradezco muy especialmente al Dr. Ignacio Mastroleo, quien me ha aceptado como tesista y ha sido en este tiempo un maestro y guía en el campo de la ética de investigación. Me siento afortunada de haber tenido un director tan paciente y respetuoso, que ha estado muy presente a lo largo del desarrollo de la tesis, aportando ideas, leyendo y ayudando a construir este trabajo.

Agradezco también al Programa de Bioética de FLACSO, encabezado por la Dra Luna, por la oportunidad de acercarme a la bioética y hacer cursos accesibles para quienes tengan ganas de aprender esta apasionante disciplina. La Dra. Luna y todos los docente que he tenido han sabido transmitirme su amor por la bioética y su compromiso por dar debates constructivos y participativos.

También quiero agradecer a Ana Gromick por su tarea de asistir tan amablemente tanto a docentes como estudiantes del programa.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	6
GLOSARIO DE TÉRMINOS TÉCNICOS.....	8
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO I.....	15
¿Qué es la investigación primera en humanos?.....	15
Conceptos sobre los que se funda la investigación primera en humanos	15
Definición de investigación básica o preclínica.....	18
Definición e incumbencias de la investigación aplicada o clínica	20
Definición de investigación traslacional	24
Hipótesis del continuo investigación preclínica-investigación PEH.....	30
Concepto de investigación primera en humanos (PEH).....	32
Traducción de first-in-human research por investigación primera en humanos.....	32
Definición de investigación primera en humanos	33
Según características	34
Según afirmaciones de Kimmelman.....	37
CAPÍTULO II.....	46
¿Cómo se justifica la investigación primera en humanos?.....	46
Justificación general de la investigación clínica.....	46
Justificación de la investigación primera en humanos.....	50
(1) Asociación colaborativa en la investigación primera en humanos	52
(2-3) Valor social y validez científica de la investigación primera en humanos.....	55
(4) Selección equitativa de los participantes de investigación primera en humanos	61
(5) Incertidumbre y equilibrio riesgo-beneficio.....	66
(6-7) Revisión independiente y consentimiento informado.....	72
(8) Respeto por los participantes de la investigación primera en humanos	75
(9) Evaluación de la eficacia potencial en la investigación primera en humanos	78
CAPÍTULO III	82
¿Cómo se regula la investigación primera en humanos?.....	82
Guías y regulaciones sobre la investigación primera en humanos.....	82
Guía de la European Medicines Agency (EMA)	82
Calidad:	84
Aspectos preclínicos:.....	85
Selección de dosis:	89
Planificación y conducción de investigación primera en humanos y ensayos clínicos tempranos:	90
Guía de la Food and Drug Administration (FDA):	93

Comparación de las guías de EMA y FDA: distinguir entre la investigación PEH exploratoria y confirmatoria para mejorar su evaluación ética y científica	100
Guía de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT):	105
Otros criterios para la evaluación de investigación primera en humanos	108
Objeciones a los criterios para la conducción y evaluación de investigación primera en humanos	111
CONCLUSIONES	113
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

RESUMEN

La investigación primera en humanos abarca una gran variedad de estudios donde el factor común es probar una intervención nueva, es decir, nunca probada en seres humanos. Es un tema de interés especial para la ética de la investigación ya que se han reportado falencias en los proyectos de investigación que causaron serios daños y hasta la muerte de algunos participantes sanos. Sin embargo, este sólo es su aspecto negativo, porque también este tipo de investigación permite lograr un gran avance en el conocimiento al tratar de trasladar los hallazgos preclínicos a la clínica. Cuando se logra un equilibrio entre la necesidad de desarrollo de nuevas intervenciones y la adecuada protección a los participantes, la sociedad se ve beneficiada sin sobrecargar injustamente a ninguno de sus miembros.

Con el fin de analizar adecuadamente este tema, se intentará responder tres preguntas fundamentales sobre la investigación primera en humanos: ¿qué es?, ¿cómo se justifica?, y ¿cómo se regula? Para responder a la primera pregunta se abordará el concepto de investigación en general y dónde se ubicaría la investigación primera en humanos, dando cuenta de los problemas al tratar de definir el concepto y los alcances de este tipo de investigación. Este trabajo propone hacer una aproximación y encuadre desde la investigación traslacional como proceso ya que engloba toda la investigación, desde la preclínica hasta las últimas fases de la investigación clínica y cómo se traduce en una mejora en la salud poblacional.

Para responder a la pregunta sobre la justificación de la investigación primera en humanos se utilizarán los principios generales de justificación de la investigación clínica, comentando las particularidades de la investigación primera en humanos, sus potenciales problemas y se agregará un principio adicional. Específicamente se verá cómo se manifiestan la asociación colaborativa, el valor social de la investigación, la validez

científica, la selección equitativa de participantes, la relación riesgo-beneficio favorable, la revisión independiente, el consentimiento informado y el respeto por los participantes. El principio adicional será la evaluación de la eficacia potencial.

Por último, para responder a la pregunta relacionada con la regulación de la investigación primera en humanos se comenzará con una revisión detallada de las guías de las agencias reguladoras internacionales y qué sucede en Argentina, donde ya se han comenzado a realizar ensayos fase 1. Luego, se analizarán criterios adicionales para conducir y evaluar la investigación primera en humanos de manera de completar las guías existentes. Esto con el fin de reducir los riesgos e incertidumbre y maximizar los beneficios que se puedan obtener a partir de este tipo de investigación.

GLOSARIO DE TÉRMINOS TÉCNICOS

Con el fin de facilitar la lectura de la presente tesis, se incluye un glosario de términos técnicos que se encuentran a lo largo de la misma.

Biodisponibilidad: la fracción (porcentaje) de la dosis administrada de un fármaco que llega al flujo sanguíneo (circulación sistémica).

Bioequivalencia: significa que el principio activo idéntico de dos fármacos tiene la misma velocidad y grado de absorción. Los fármacos producen el mismo efecto en el blanco correspondiente. La bioequivalencia se suele usar para comparar las versiones original y genérica de un fármaco o dos formulaciones distintas (por ejemplo, comprimidos o suspensión oral) del mismo fármaco.

Biomarcador: es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico.

Blanco terapéutico (*target*): el lugar del organismo donde un fármaco ejerce su acción. La mayoría de las dianas terapéuticas son del tipo lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Droga para investigación (*investigational drug*): es un compuesto químico o biológico nuevo a probar por primera vez en humanos.

Evento adverso: puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio, por ejemplo), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento, independientemente de que se lo considere relacionado con el medicamento. El término “severo” se usa a menudo para describir la intensidad (severidad) de un evento específico (como en un infarto de miocardio leve, moderado o grave); el evento en sí mismo, sin embargo, puede tener un significado

médico relativamente menor (como un fuerte dolor de cabeza). Esto no es lo mismo que “serio”, que se basa en el resultado del paciente/evento o los criterios de acción generalmente asociados con eventos que representan una amenaza para la vida o el funcionamiento de un paciente. La seriedad (no la severidad) sirve como una guía para definir las obligaciones de informes reglamentarios.

Farmacocinética: es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo. Es decir, los efectos del organismo sobre el fármaco.

Farmacodinámica: es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de este sobre un organismo. Es decir, los efectos del fármaco sobre el organismo.

Formulación de la droga: aspectos científicos y tecnológicos necesarios para la elaboración de medicamentos eficaces, seguros y estables.

Polimorfismos: hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen, es decir, una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN en los cromosomas entre los individuos de una población.

Potencia de una droga: se relaciona con la magnitud de la dosis, es decir, la cantidad de droga. Decimos que una droga es más potente, cuando con una dosis menor se consigue la misma respuesta. Esto tiene que ver con la afinidad del fármaco con su receptor.

Toxicocinética: Tipo específico de farmacocinética que estudia lo que el cuerpo hace con un medicamento en dosis tóxicas. Estos estudios evalúan cómo entra una

sustancia en el organismo y qué sucede con ella dentro del mismo en función de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de la sustancia.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACRT: Association for Clinical Research Training.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

ATD: dosis terapéutica prevista.

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Science.

EMA: European Medicines Agency.

FDA: Food and Drug Administration.

FIH: first-in-human.

MABEL: nivel de efectos biológicos mínimo previsto.

MOA: mecanismos de acción.

NDI: nueva droga para investigación (investigational new drug).

NIH: National Institutes of Health.

NOAEL: nivel de no observación de efectos adversos.

NSF: National Science Foundation.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PAD: dosis farmacológicamente activa.

PEH: primera en humanos.

PMI: producto medicinal para investigación (investigational medicinal product).

SUH: síndrome urémico hemolítico.

WMA: World Medical Association.

INTRODUCCIÓN

La investigación primera en humanos (PEH) plantea muchos beneficios para la sociedad, pero también grandes desafíos relacionados con el proceso de investigación y desarrollo de nuevas intervenciones. Por un lado, seleccionar buenos candidatos dentro de un vasto campo, es decir, seleccionar terapias realmente prometedoras y que ocupen un vacío en el tratamiento o pronóstico de una patología. Por otro lado, producir pruebas rigurosas que avalen las “promesas clínicas” para un pequeño número de participantes, generalmente sanos, en las primeras fases del estudio. Todo esto, en el menor tiempo, el menor costo, con la mayor seguridad y la mejor calidad de datos posible. Pero en el camino, tal vez, alguno de estos elementos se sacrifica. Es por esto que existe la necesidad de establecer criterios claros de conducción y evaluación de proyectos de investigación PEH, para proteger a los participantes, para ayudar a los investigadores en su tarea y para el beneficio de la sociedad.

En relación con esto, existe una creciente preocupación sobre el funcionamiento del sistema científico y por la forma en que los investigadores realizan y publican las investigaciones preclínicas. Estas últimas, muchas veces sentarán las bases de investigaciones clínicas y, si no se puede confiar en la investigación preclínica, tampoco en la investigación clínica que surgió a partir de esta. “La mayoría de los ensayos clínicos avanzados no logran recapitular la seguridad y la eficacia observadas en modelos animales. A su vez, estos fracasos imponen un alto costo a los voluntarios del estudio, la empresa de investigación y los sistemas de atención médica a través de precios más altos en los medicamentos” (Kimmelman, 2014). Esto podría deberse, entre otras cosas, a que muchos estudios preclínicos abordan mal las amenazas de validez interna (van derWorp, 2010), fallan los intentos de replicación (Steward, 2012), no se publican (Sena, 2010), o proporcionan estimaciones exageradas de la utilidad clínica.

Si bien este trabajo no pretende abordar específicamente los problemas de la investigación preclínica, sí se reconoce y se hará énfasis en su importancia como sustento de la investigación clínica posterior, particularmente, la investigación PEH.

Por todo lo expuesto, la pregunta fundamental de este trabajo será ¿qué criterios éticos y científicos de evaluación se deberían adoptar para proteger debidamente a los participantes de una investigación PEH? Para responder a esta pregunta, la hipótesis de trabajo será planteada en tres partes. Primero, será necesario definir y delimitar investigación PEH para que los criterios de evaluación se adapten a las particularidades de esta. Segundo, se abordará la justificación ética de la investigación PEH para lo cual, se considerarán los principios éticos generales de la investigación clínica adaptados a intervenciones nuevas, nunca probadas en humanos, y se analizará un principio adicional. Tercero, se revisará las guías regulatorias disponibles y, particularmente, la situación de Argentina para extraer los criterios de evaluación disponibles y sumar adicionales. Además, la respuesta en este trabajo supone dos generalizaciones sobre la investigación PEH. La primera, que los participantes de la investigación PEH son individuos sanos y, por lo tanto, no obtendrán ningún tipo de beneficio de los resultados de la investigación. La segunda, que además de no obtener beneficio alguno, se encuentran expuestos a intervenciones de riesgo desconocido o poco conocido (incertidumbre).

Así, el desarrollo de la presente tesis tendrá tres ejes principales que responden a las partes de la hipótesis y se organizará entorno a tres preguntas. La primera, “¿qué es la investigación PEH?”, intentará definir y delimitar este tipo de investigación mediante el análisis del concepto investigación PEH. La siguiente pregunta será “¿cómo se justificada la investigación PEH?”, donde se esbozarán las justificaciones de la investigación en general y en particular de la investigación PEH según los principios éticos de evaluación de la investigación clínica. Por último, se cerrará el desarrollo con la pregunta “¿cómo

debería regularse la investigación PEH?” donde se examinará las guías internacionales disponibles y se comentará la situación de Argentina al respecto. En este capítulo también se propondrán criterios adicionales de evaluación de la investigación PEH.

CAPÍTULO I

¿Qué es la investigación primera en humanos?

En esta primera sección se abordará no sólo la definición de investigación primera en humanos (PEH), sino también los conceptos sobre los cuáles se apoya este tipo de investigación para que quede claro que los problemas éticos que pudiera presentar son, por un lado, debido a las dificultades de trasladar el conocimiento desde la investigación preclínica a la investigación clínica y a la práctica clínica. Por otro lado, debido a que los participantes de la investigación PEH son individuos sanos que no se beneficiarán de los resultados de la investigación, pero sí se someterán a riesgos desconocidos o poco conocidos.

La incumbencia ética en las complicaciones de traslación del conocimiento radica en la manera de generar los datos en la investigación preclínica y la forma de llevarlos a los participantes sanos de una investigación. En cambio, los problemas éticos asociados a los individuos sanos involucrados en la investigación PEH están asociados a la subvaloración de los principios éticos generales usados para justificar la investigación como la asociación colaborativa, el valor social, validez científica, la selección equitativa y el respeto de los participantes, la relación riesgo-beneficio favorable, el proceso de consentimiento informado y la revisión del comité de ética.

Conceptos sobre los que se funda la investigación primera en humanos

Antes de abordar la definición de investigación PEH, es útil introducir otras definiciones relacionadas que se tomarán en cuenta en el presente trabajo para delimitar

la investigación PEH a los fines de su evaluación ética y científica. Esta evaluación de la investigación PEH se debería basar fundamentalmente en la relevancia de la evidencia preclínica en relación con la extrapolación (traslación) a la investigación clínica. Para ello, es necesario distinguir entre el concepto de investigación básica (basic research) o preclínica e investigación aplicada (applied research) o clínica (clinical research) que va a ser utilizado en este trabajo.

Primero se comenzará por definir investigación, en este trabajo se considerará la definición que se encuentra en la versión revisada de la regulación federal para la protección de los sujetos humanos de los EE. UU. (conocida como la “Common Rule” y codificada en 45 CFR 46.101(l)), “investigación significa una indagación sistemática, que incluye investigación, desarrollo, prueba y evaluación, diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable.” (Revised Common Rule, 2018).¹

Según esta definición, es investigación toda actividad “diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable”. Esto, a su vez, está tomado del Informe Belmont (National Commission, 1979), el marco ético sobre el que se asienta la regulación federal de investigación en seres humanos en Estados Unidos. Además, en el Informe Belmont se hace una diferenciación, muy útil para este trabajo, entre la investigación y la práctica:

“En su mayor parte, el término práctica se refiere a las intervenciones que están diseñadas únicamente para mejorar el bienestar de un paciente o cliente individual y que tienen una expectativa razonable de éxito. El propósito de la práctica médica o conductual es proporcionar diagnóstico, tratamiento preventivo o terapia a

¹Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and Office for Human Research Protections. Revised Common Rule 2018, Title 45 (Public Welfare), Code of Federal Regulations, Part 46 (Protection of Human Subjects).

“Research means a systematic investigation, including research, development, testing and evaluation, designed to develop or contribute to generalizable knowledge” (Revised Common Rule, 2018).

individuos particulares. Por el contrario, el término investigación designa una actividad diseñada para probar una hipótesis, permitir extraer conclusiones y, por lo tanto, desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable (expresado, por ejemplo, en teorías, principios y enunciados de relaciones). Generalmente se describe en un protocolo formal que establece un objetivo y un conjunto de procedimientos diseñados para alcanzar ese objetivo” (National Commission, 1979).²

Según la interpretación de Holzer y Mastroleo (2019), para los fines éticos, en el Informe Belmont se define la práctica como una actividad que tiene como objetivo principal el beneficio de un paciente individual o un grupo limitado de pacientes (por ej. vacunas) mientras que la investigación sería una actividad cuyo objetivo principal es el beneficio social mediante el desarrollo o contribución al conocimiento generalizable.

En este punto, es necesario diferenciar entre los conceptos de práctica clínica validada, práctica clínica no validada (“innovación”), e investigación clínica. Esta distinción tripartita se encuentra en la ética de la investigación tradicional (Beauchamp y Saghai, 2012; Holzer y Mastroleo, 2019; Levine, 1979, 2008) y más específicamente en el Informe Belmont (National Commission, 1979).

Por un lado, la práctica clínica validada, tiene como fin principal mejorar la calidad de vida del paciente a través de la utilización de intervenciones suficientemente validadas. Es decir, intervenciones que han comprobado científicamente el perfil de seguridad y eficacia para su uso regular en la atención de la salud que reciben millones

² “For the most part, the term "practice" refers to interventions that are designed solely to enhance the well-being of an individual patient or client and that have a reasonable expectation of success. The purpose of medical or behavioral practice is to provide diagnosis, preventive treatment or therapy to particular individuals. By contrast, the term "research" designates an activity designed to test an hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (expressed, for example, in theories, principles, and statements of relationships). Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective” (National Commission, 1979).

de personas, ya sean estas diagnósticas, preventivas o terapéuticas. Por otro lado, la práctica clínica no validada, también llamada “innovación” en el Informe Belmont (Levine, 2008; National Commission, 1979; Holzer y Mastroleo, 2019; Mastroleo y Holzer, 2019), persigue el mismo fin que la anterior pero las prácticas no cuentan todavía con la suficiente evidencia de seguridad y eficacia para su uso en la atención de la salud de manera regular. Por lo tanto, suelen utilizarse como último recurso, cuando las prácticas validadas no mejoraran el pronóstico del paciente y no existen otras alternativas razonables, ya sea en condiciones normales (World Medical Association (WMA) 2013, párrafo 37) o de emergencias de salud pública (OMS 2016, guía 9; Mastroleo, 2020). Por último, la investigación clínica, cuyo objetivo principal no es mejorar la calidad de vida del paciente, sino desarrollar o contribuir a la generación de conocimiento generalizable, y en última instancia, como objetivo a largo plazo, contribuir a validar prácticas que puedan mejorar la calidad de vida de los futuros pacientes.

Dada esta distinción tripartita es importante distinguir las actividades de investigación PEH y la práctica nueva no validada, a las que se suele confundir usando indistintamente el término “innovación”. Aunque en ambos casos se puede tratar de intervenciones o indicaciones con un insuficiente nivel de seguridad y eficacia para su uso en la atención de la salud regular, el objetivo principal de su uso es distinto. Por lo tanto, también es distinta su justificación y los principios éticos que regulan ambas actividades (Holzer y Mastroleo, 2019).

Definición de investigación básica o preclínica

Según la Fundación Nacional de Ciencia (NSF, por sus siglas en inglés de National Science Foundation):

“La investigación básica se realiza sin pensar en fines prácticos. Resulta, en general, en el conocimiento y comprensión de la naturaleza y sus leyes. Este conocimiento general proporciona los medios para responder a una gran cantidad de problemas prácticos importantes, aunque puede no dar una respuesta específica completa a ninguno de ellos. La función de la investigación aplicada es proveer respuestas completas”³ (NSF, 1945).

En el caso particular de la medicina, también se la conoce con el nombre de investigación preclínica, es decir, previo a la clínica. La palabra clínica proviene del griego *kliniké*, que era la práctica médica de atender a los pacientes en la cama, a su vez, *kliniké* es el femenino del adjetivo *klinikós* o “de la cama”. Aclarado el término, es necesario destacar que la palabra clínica conlleva trabajo con seres humanos, aunque también puede incluir información o tejidos de estos, entonces, preclínica da a entender que el objeto de estudio no son los humanos, pero puede incluir tejido o células humanas. Esto quiere decir que el objeto de estudio en algunos casos (tejido humano) puede ser compartido.

La definición de la NSF identifica así el objetivo principal de la investigación básica como la adquisición de conocimiento sin la obligación de aplicarlo a fines prácticos. Este tipo de actividad genera evidencia que luego puede ser tomada por la investigación aplicada para resolver problemas prácticos. En el caso de la medicina, la evidencia preclínica que se genera de la investigación básica es a partir de modelos de animales, tejidos o células, y esto puede extrapolarse a los humanos para llevar adelante la investigación aplicada o clínica.

³ “Basic research is performed without thought of practical ends. It results in general knowledge and an understanding of nature and its laws. This general knowledge provides the means of answering a large number of important practical problems, though it may not give a complete specific answer to any one of them. The function of applied research is to provide such complete answers” (National Science Foundation, 1945).

Para el caso de la investigación PEH, ésta toma la evidencia generada por la investigación preclínica para comenzar a probar una intervención por primera vez en humanos, por lo tanto, se debe realizar una búsqueda exhaustiva de los trabajos que soportan el estudio que se quiere llevar a cabo porque será a partir de ellos que se construirá la investigación en humanos. Si este primer paso no se hace correctamente, podría traer consecuencias nocivas a los participantes de la investigación PEH.

Definición e incumbencias de la investigación aplicada o clínica

Por su parte, la investigación aplicada, tiene como objetivo resolver o dar respuestas a algún problema práctico en particular. Para el caso de los problemas asociados a la medicina, la investigación aplicada se puede equiparar a la investigación clínica.

En 1997, el Panel del Director de los Institutos Nacionales de Salud (en inglés National Institutes of Health o NIH) de los Estados Unidos sobre Investigación Clínica emitió la siguiente definición de investigación clínica que distingue tres partes:

1. Investigación orientada al paciente.
2. Estudios epidemiológicos y conductuales.
3. Investigación por resultados (outcomes research) e investigación de los servicios de salud. (NIH, 1997)⁴

Como señala explícitamente la definición de los NIH, la investigación orientada al paciente es aquella realizada con seres humanos (o sobre material de origen humano,

⁴ “In 1997, the NIH Director’s Panel on Clinical Research issued the following 3-part definition of clinical research:

1. Patient-oriented research. Research conducted with human subjects (or on material of human origin such as tissues, specimens and cognitive phenomena) for which an investigator (or colleague) directly interacts with human subjects. Excluded from this definition are in vitro studies that utilize human tissues that cannot be linked to a living individual. Patient-oriented research includes: (a) mechanisms of human disease, (b) therapeutic interventions, (c) clinical trials, or (d) development of new technologies. 2. Epidemiologic and behavioral studies. 3. Outcomes research and health services research” (NIH, 1997).

como tejidos, especímenes y fenómenos cognitivos) para la cual un investigador interactúa directamente con los participantes. Se excluyen de esta definición los estudios *in vitro* que utilizan tejidos humanos que no pueden vincularse con un individuo. La investigación orientada al paciente incluye: (a) mecanismos de enfermedad humana, (b) intervenciones terapéuticas, (c) ensayos clínicos, o (d) desarrollo de nuevas tecnologías.

Sin embargo, en este trabajo nos ocuparemos principalmente de la investigación clínica orientada al paciente y tomaremos la definición con algunos agregados propuestos por Levine:

“(…) el término investigación clínica significa investigación que involucra sujetos humanos que está diseñada para avanzar hacia los objetivos de la medicina (y otras profesiones de la salud). Algunas investigaciones clínicas contribuyen directamente a mejorar las capacidades profesionales de los médicos y otros profesionales de la salud a través del desarrollo de nuevas intervenciones o procedimientos terapéuticos (incluidos los diagnósticos y preventivos). Algunas otras investigaciones clínicas están diseñadas para contribuir al fondo del conocimiento en las ciencias que tradicionalmente se consideran “básicas” en el ámbito médico, como la bioquímica, la fisiología, la patología, la farmacología, la epidemiología, la biología molecular y las ciencias del comportamiento afines; algunas, pero no todas, de estas investigaciones contribuyen indirectamente a mejorar las capacidades de los profesionales de la salud al agregar o refinar el conocimiento que proporciona la base para la investigación futura orientada al desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas”⁵ (Levine, 2008, p. 211).

⁵ “(…) the term clinical research means research involving human subjects that is designed to advance the goals of medicine (and other health-care professions). Some clinical research contributes directly to enhancing the professional capabilities of physicians and other health-care professionals through the development of new therapeutic (including diagnostic and preventive) interventions or procedures. Some other clinical research is designed to contribute to the fund of knowledge in those sciences that are traditionally considered “basic” in the medical setting, such as biochemistry, physiology, pathology,

Lo que tienen en común las definiciones de los NIH (1997) y Levine (2008) es que el sujeto de investigación son los seres humanos (o el material de origen humano, como tejidos, especímenes y fenómenos cognitivos) y que el objetivo último es mejorar la salud de la población, ya sea a través de formar mejor a los profesionales de la salud, generar conocimiento, establecer posibles causas de las enfermedades o mejorar el sistema de salud. De esta manera, se puede decir que la investigación PEH se encuentra dentro de la investigación clínica porque los participantes del estudio son seres humanos, pero tiene la particularidad de llevar adelante la investigación de intervenciones nunca probadas en humanos, por lo cual debe valerse especialmente de la investigación preclínica.

A partir de estas definiciones también se puede notar que la investigación clínica abarca mucho más que los ensayos clínicos que son la versión más difundida. Queda claro que comprende diversos tipos de estudios e involucra muchas disciplinas, cada una con sus métodos particulares de llevar adelante una investigación.

Por otro lado, Gracia (2013) da una concepción moderna de la investigación clínica ya que considera que su principal objetivo es aumentar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de las intervenciones que se ensayan, siendo el fin último un valor social, es decir, mejorar la calidad de vida de la población. Sin embargo, el incremento del saber era, históricamente, accidental, un resultado secundario al buscar el beneficio del paciente, lo cual fue la principal causa del poco progreso de la medicina. Un acercamiento entre práctica e investigación clínica llegó gracias a la medicina basada en la evidencia, en palabras de Gracia: “(...) las nuevas tecnologías digitales permiten hoy, por vez primera en la historia, hacer que todo dato clínico sea también dato de

pharmacology, epidemiology, molecular biology, and the cognate behavioral sciences; some, but not all, such research contributes indirectly to enhancing the professional capabilities of health-care professionals by adding to or refining the fund of knowledge that provides the basis for future research aimed at the development of new therapeutic modalities” (Levine, 2008, p. 211).

investigación. De este modo, investigación y práctica clínica han entrado en un camino de convergencia (...)" (Gracia, 2013, p.41).

Mientras la práctica y la investigación clínica tienden a complementarse en lo que se ha dado en llamar Learning Healthcare Systems, la investigación clínica y la investigación preclínica parecen separarse dando un fenómeno que se popularizó con el nombre de "el valle de la muerte" (the valley of death) en referencia al "abismo" que empezó a abrirse entre estos dos tipos de investigación. Aunque es de suponer que la investigación preclínica y clínica debieran estar estrechamente unidas, ya que se nutren mutuamente, ha habido un cortocircuito.

Uno de los indicadores que se toman en cuenta para hacer esta afirmación es el bajo porcentaje de investigación preclínica que llega como práctica validada al paciente (Westfall, 2007; Kimmelman, 2014, 2015). Sin embargo, esto podría ser causa de la complejidad de las enfermedades para las cuales no hay todavía una cura o de las cuales se sabe poco y que, tal vez, requieran de mayores recursos y/o nuevas tecnologías. Otro de los factores que podrían influir en este fenómeno es que la investigación preclínica no es llevada adelante, en la mayoría de los casos, por médicos, sino que hay profesionales de áreas muy variadas que están involucrados (biología, bioquímica, química, física, psicología, ingeniería, etc). Esto podría resultar en que los objetivos se desvirtúen o, simplemente, no se conocen los problemas que hay que resolver como podrían conocerlos quienes trabajan con pacientes o tienen contacto con ellos.

Además, la investigación preclínica ha crecido y se ha complejizado tanto que el objetivo de facilitar conocimiento que luego pueda aplicarse a los pacientes ha quedado solapado muchas veces por otros intereses como mantener las publicaciones para avanzar en la carrera científica. Es debido a esto que se impulsó la investigación traslacional con el fin de trazar puentes sobre el abismo entre investigación preclínica y clínica. Si bien se

ha invertido gran cantidad de dinero para financiar proyectos de investigación traslacional, la brecha aún no ha logrado zanjarse.

Definición de investigación traslacional

Según el Comité de evaluación de la Asociación de Entrenamiento para la Investigación Clínica (Evaluation Committee of the Association for Clinical Research Training, ACRT):

“La investigación traslacional fomenta la integración multidireccional de la investigación básica, la investigación orientada al paciente y la investigación basada en la población, con el objetivo a largo plazo de mejorar la salud pública. La investigación T1 acelera el movimiento entre la investigación básica y la investigación orientada al paciente que conduce a una comprensión científica nueva o mejorada o estándares de atención. La investigación T2 facilita el movimiento entre la investigación orientada al paciente y la investigación basada en la población que conduce a mejores resultados para los pacientes, la implementación de mejores prácticas y un mejor estado de salud en las comunidades. La investigación T3 promueve la interacción entre la investigación basada en el laboratorio y la investigación basada en la población para estimular una sólida comprensión científica de la salud y la enfermedad humana”⁶ (Evaluation Committee ACRT, 2010).

⁶ “Translational research fosters the multidirectional integration of basic research, patient-oriented research, and population-based research, with the long-term aim of improving the health of the public. T1 research expedites the movement between basic research and patient-oriented research that leads to new or improved scientific understanding or standards of care. T2 research facilitates the movement between patient-oriented research and population-based research that leads to better patient outcomes, the implementation of best practices, and improved health status in communities. T3 research promotes interaction between laboratory-based research and population-based research to stimulate a robust scientific understanding of human health and disease” (Evaluation Committee ACRT, 2010).

El modelo que propone el Comité de evaluación de la ACRT (Figura 1) quiere resaltar la interacción dinámica del concepto de investigación traslacional. La estructura circular del modelo sugiere que la investigación es un ciclo continuo, y sus flechas bidireccionales enfatizan que se generan nuevos conocimientos e hipótesis en cada paso. Parte de la investigación básica y la investigación basada en la población⁷ es traslacional, pero ninguno de los tipos de investigación es, por definición, traslacional. Por el contrario, la investigación orientada al paciente⁸ aborda fundamentalmente cuestiones que tienen el potencial de trasladarse a la práctica clínica y, por lo tanto, afectan la salud. Por estas razones, el modelo incluye solo una parte de la investigación básica y la investigación basada en la población dentro de la estructura circular, pero incluye toda la investigación orientada al paciente dentro de esta estructura (Nathan, 2005).

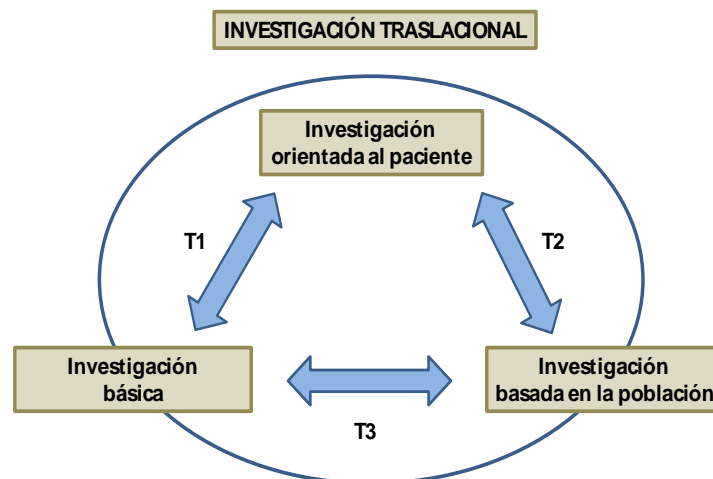


Figura 1. Modelo de investigación traslacional propuesto por el Comité de evaluación de la ACRT. Modificado de McGartland Rubio, 2010.

⁷ Se refiere a estudios que involucran epidemiología, ciencias sociales y del comportamiento, salud pública, evaluación de calidad y costo-efectividad.

⁸ Se refiere a estudios que incluyen grupos de pacientes o individuos sanos y están diseñados para comprender los mecanismos de la enfermedad y la salud, determinar los efectos de un tratamiento o proporcionar un análisis de decisión de las trayectorias de atención de pacientes.

Según este modelo, la investigación PEH queda enmarcada en la fase T1 porque se encarga de llevar los hallazgos preclínicos a la clínica. Sin embargo, se necesitan en promedio 17 años para trasladar tan sólo el 14% de los descubrimientos científicos a la práctica clínica (Westfall, 2007), de manera que la propuesta de impulsar la investigación traslacional para acortar la brecha entre la investigación preclínica y la investigación clínica no ha aportado una solución concreta al problema de la traslación del conocimiento.

Es necesario destacar, que no sólo se debe medir la eficiencia de la investigación traslacional por su capacidad de acortar los tiempos entre los hallazgos preclínicos y la práctica clínica. Según Kimmelman (2015):

“(…) muchos se lamentan de la alta tasa a la que los nuevos medicamentos fallan en las rigurosas pruebas de seguridad y eficacia en el desarrollo clínico. Desde nuestro punto de vista, estas fallas son profundamente problemáticas sólo si no exploran las dimensiones de la aplicación que contribuirían con información sobre la relevancia óptima o los límites, o si la información de estos intentos no fue capturada e integrada efectivamente en los intentos de construir otras combinaciones de intervenciones. Muchos también critican los largos períodos de tiempo y la cantidad de ensayos necesarios para el desarrollo clínico. Sin embargo, más ensayos permiten un mayor muestreo de las dimensiones de las combinaciones de intervenciones y un mayor poder estadístico para evaluar diversas relaciones de causa-efecto”⁹ (Kimmelman, 2015, p. 34-35).

⁹“(…) many accounts lament the very high rate at which new drugs fail rigorous tests of safety and efficacy in clinical development. In our view, these failures are deeply problematic only if they did not explore dimensions of application that would contribute information about relevant optima or boundaries or if the information from these attempts was not effectively captured and integrated into attempts to build other intervention ensembles. Many accounts also are critical of the lengthy time periods and number of trials needed for clinical development. However, more trials allow for greater sampling of intervention ensemble dimensions and greater statistical power for evaluating various cause-and-effect relationships” (Kimmelman, 2015, p. 34-35).

De esta manera, queda claro que, para evaluar eficiencia de la traslación de los descubrimientos preclínicos a la práctica clínica, además del tiempo, hay que tener en cuenta otros factores como la información que se genera. Es decir, habría que evaluar un conjunto de intervenciones posibles para una misma droga a probar para generar más información sobre cómo actúa. Muchas veces, la mirada está puesta en la droga en sí, y se olvida que esto va acompañado de una dosis, de una población de prueba, de análisis y técnicas complementarios, de formas de administrarla, de los materiales utilizados, etc. Para una misma droga, existen muchos conjuntos de intervenciones, y tal vez, sólo uno o unos pocos sean efectivos para la enfermedad estudiada, pero hasta los estudios que “fracasan” son informativos si están bien diseñados.

Para Kimmelman y London (2015), es necesario replantearse las maneras de aumentar eficiencia en el modelo de traslación del conocimiento, es por lo que, a continuación, se discutirá su propuesta como posible acercamiento de la investigación preclínica y clínica con el fin último de mejorar la calidad de vida y pronóstico de los pacientes.

Primero, Kimmelman y London (2015) plantean que la información recolectada no sólo debe ser de un conjunto de intervenciones en particular sino de todos los estudios clínicos y también la práctica médica. Al respecto, destacan que tanto el desarrollo de fármacos como la práctica clínica se basan en las teorías de la farmacología y la fisiopatología. En particular, estas teorías guían cada vez más el proceso de identificación de las dimensiones que probablemente sean relevantes para crear un conjunto de intervención eficaz.

“Los resultados de ensayos bien diseñados brindan información no solo sobre los efectos de los conjuntos de intervenciones específicos que prueban, sino también sobre las teorías más amplias que guían su desarrollo y uso previsto. Los patrones

de resultados observados en una serie de ensayos proporcionan información que influye en la plausibilidad o justifica diferentes afirmaciones y se puede utilizar para refinar estas teorías”¹⁰ (Kimmelman y London, 2015, p. 32).

En muchos casos, la reivindicación de conjuntos de intervenciones exitosas agrega apoyo a hipótesis sobre los mecanismos de la enfermedad, la acción terapéutica y cómo estos se modulan por cointervenciones o por características variables de la enfermedad o la población. Así, también el fracaso de conjuntos de intervenciones puede revelar las deficiencias de la base de conocimientos que dio lugar a ese conjunto. Por lo tanto, una pregunta para cualquier evaluación de la eficiencia de la traslación es qué tan bien se captura y se explota toda esta información.

Por otro lado, los profesionales de la salud también confían en estas teorías para guiar el uso de intervenciones ya probadas en la clínica. Si bien los ensayos producen evidencia en poblaciones, la medicina se practica en pacientes individuales, por lo tanto, los médicos deben juzgar hasta qué punto los hallazgos a nivel poblacional se aplican a pacientes o entornos que no han sido muestreados, y ese juicio se basa inevitablemente en la teoría. Muchas veces, los médicos administran un medicamento de formas que no están indicadas en la etiqueta de este; se estima que el 50% de los medicamentos contra el cáncer se administran a pacientes de esta manera (Kimmelman y London, 2015). Las teorías de la farmacología y la fisiopatología guían este proceso, de manera tal que mejores teorías guían mejor la toma de decisiones.

¹⁰ “The results of well-designed trials provide information not just about the effects of the specific intervention ensembles they test but also about the larger theories that guide their development and intended use. Patterns of outcomes observed across a series of trials provide information that influences the plausibility of or warrant for different claims and can be used to refine these theories” (Kimmelman y London, 2015, p. 32).

En el modelo de Kimmelman y London (2015) la relación entre estudios exploratorios, estudios confirmatorios, práctica clínica y teoría debe entenderse como una compleja red de interconexiones, como se muestra en la figura 2.

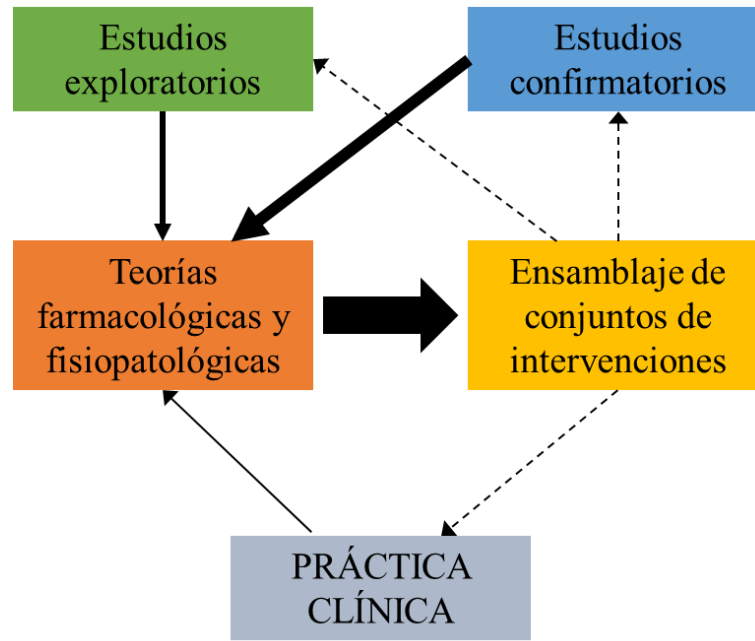


Figura 2. Estructura de la traslación clínica. Modificado de Kimmelman y London 2015.

Los desarrolladores de fármacos absorben los hallazgos de las investigaciones exploratorias (fases tempranas) en teorías sobre la farmacología y la fisiopatología de una intervención. A su vez, estas teorías se utilizan para construir conjuntos de intervenciones para investigaciones confirmatorias (fases tardías) o para su aplicación al paciente. Las flechas aquí son bidireccionales porque a veces la información de la atención médica o los ensayos confirmatorios pueden dar información que motive estudios exploratorios. Las preguntas clave para quienes se preocupan por la eficiencia en la traslación son si este mecanismo está bien aceptado.

Hipótesis del continuo investigación preclínica-investigación PEH

En base a lo expuesto sobre la intención de la investigación traslacional surge la hipótesis del continuo entre investigación preclínica y clínica. Particularmente, se considerará aquí que la continuidad se da entre la investigación preclínica y la investigación PEH para el caso de intervenciones nuevas. Esta hipótesis plantea que para aumentar la transferencia de los conocimientos generados por la investigación básica a la investigación PEH, estos dos campos de investigación no deberían permanecer aislados tal y como están ahora. No se pretende que se deje de hacer investigación básica para fusionarla con una investigación de aplicación a la clínica sino formar grupos multidisciplinarios abocados a esta tarea en particular.

De los conceptos anteriormente mencionados es destacable que la investigación básica y la clínica tienen objetivos distintos, la primera pretende generar conocimiento generalizable multipropósito y la segunda, en cambio, quiere resolver algún problema clínico particular. Es en este punto que se genera la brecha que dificulta una transferencia de la información más útil, ya que, cada campo establece sus normas y estrategias para cumplir con los objetivos planteados.

Asimismo, se ha mencionado la importancia de generar investigación básica de calidad para que sus aportes al conocimiento de las patologías puedan ser utilizados luego en la investigación clínica. Al respecto, Kimmelman (2014) hace una diferenciación entre dos tipos de investigación preclínica que podrían precisar más el fin de la investigación básica y que esta pueda ser más fácilmente utilizada como precedente en la investigación clínica. Este autor distingue entre “...investigación exploratoria, a grandes rasgos, estudios destinados a generar teorías fisiopatológicas robustas de la enfermedad.”¹¹ (Kimmelman, 2014, p. 1) y “...estudios confirmatorios, es decir, estudios destinados a

¹¹ “exploratory investigation”—roughly, studies aimed at generating robust pathophysiological theories of disease (Kimmelman, 2014, p. 1).

demostrar efectos sólidos y reproducibles del tratamiento en modelos animales relevantes.”¹² (Kimmelman, 2014, p. 1). Los estudios confirmatorios serían un puente para trasladar los hallazgos de la investigación exploratoria a los primeros ensayos con humanos. Estos hallazgos, para Kimmelman (2015), no se tratan de una droga, una técnica o una vacuna, sino que lo valioso de la traslación desde la investigación preclínica a la clínica es la información, los datos confiables, que se generan.

La interdependencia entre las disciplinas es clara, se necesita la información, los datos confiables para moverse al siguiente paso. Las fortalezas de un campo son las debilidades del otro. Por una parte, la investigación básica maneja técnicas y diseños experimentales muy controlados para entender los mecanismos detrás de las patologías, es decir, tiene una visión microscópica, más precisa, pero acotada sobre una patología. Por otra parte, la investigación clínica tiene una visión más amplia, más general, ya que posee un desarrollado manejo de las patologías humanas y cómo estas se comportan en realidad. La investigación clínica tiene una visión macroscópica, pero le es más difícil puntualizar los mecanismos por los cuales ocurren.

Según esta hipótesis, los investigadores clínicos deberían recolectar las inquietudes y problemas clínicos de los pacientes y acercarlos a los investigadores básicos para que puedan darle un punto de vista más microscópico, puedan buscar los mecanismos implicados y posibles blancos terapéuticos para poder desarrollar modelos experimentales y probarlos. A su vez, los investigadores clínicos deberán también aportar esa visión general de las patologías para guiar los estudios “básicos” a una solución que pueda aplicarse a los pacientes. Es decir, la investigación básica aporta sus herramientas, pero los objetivos deben ser los de la investigación clínica y, además, esta tiene que aportar también sus herramientas.

¹² “confirmatory” studies—that is, studies aimed at demonstrating strong and reproducible treatment effects in relevant animal models (Kimmelman, 2014, p. 1).

Concepto de investigación primera en humanos (PEH)

El concepto de investigación PEH es difícil de abarcar, tal vez porque si se toma la definición literal del término pareciera que no necesita de demasiadas salvedades. Sin embargo, si se quisiera delimitarlo y compararlo con otros términos similares, se pueden empezar a vislumbrar las dificultades. Esto se debe a que la investigación PEH agrupa investigación de diversos grados de riesgo e incertidumbre.

La importancia ética de definir la investigación PEH radica en sus características peculiares, entre las que se destacan que los participantes de la experimentación son voluntarios sanos y que el riesgo que corren es incierto. Por lo tanto, se usarán dos aproximaciones para definir este tipo de investigación, primero, por sus características y, luego, con la reconstrucción de afirmaciones de Kimmelman, quien ha sido el autor que más trabajó sobre los aspectos éticos entorno a la investigación PEH. Sin embargo, antes se explicará la decisión de traducción del término, luego la definición propiamente dicha y, por último, la delimitación de este que se utilizará en el presente trabajo.

Traducción de first-in-human research por investigación primera en humanos

El término que se ha elegido traducir como investigación primera en humanos o investigación PEH proviene de la expresión en inglés first-in-human research (FIH research). La expresión investigación “primera en humanos” sería una abreviación de investigación “realizada por primera vez en seres humanos”. Sin embargo, por cuestiones de simplicidad y para mantener la literalidad utilizaremos investigación primera en humanos o investigación PEH para referirnos a este tipo de investigación. Si bien el término investigación primera en humanos o investigación PEH no es muy elegante en español, es más sencillo y similar a su versión en inglés. Lo que permite traducciones más

fieles y literales, que a su vez dan mayor capacidad de interpretación a los lectores en español en una literatura poco explorada en este último idioma.

Sin embargo, también es útil contemplar otras posibles traducciones del término first-in-human research para, por ejemplo, para realizar futuras búsquedas sistemáticas de literatura. Una de las más difundidas habla de ensayos clínicos de primera administración en humanos (Hernández-López, 2009; Giménez Arnau, 2010). En esta traducción, el término se refiere sólo a investigaciones del tipo ensayos clínicos y a la administración de fármacos. En cambio, el término investigación PEH pretende abarcar todos los tipos de investigación y no sólo los fármacos sino también otros tipos de intervenciones.

Otra alternativa posible sería “estudios de primera vez en humanos” (ANMAT, 2019). Al igual que la expresión anterior, sólo hace referencia a ensayos clínicos farmacológicos. Sin embargo, es posible transformar la anterior expresión y referirse a investigación de primer uso en humanos o investigación de primera administración en humanos siendo la primera versión preferible por su mayor simplicidad. En este trabajo se usarán también estas expresiones como sinónimo de investigación PEH cuando corresponda.

Definición de investigación primera en humanos

Si bien en la bibliografía no se le da demasiada relevancia a la definición y qué abarca exactamente la investigación PEH, generalmente se considera que las personas que se enrolan en los ensayos son sanas, excepto casos puntuales como la investigación PEH en cáncer. Una definición explícita de investigación PEH se puede hallar en el trabajo de Horstmann (2005), en el cuál dice que las investigaciones PEH son: “estudios

diseñados para establecer información inicial sobre la toxicidad y la dosis para agentes no probados previamente en humanos”¹³ Horstmann (2005, p. 900).

Si bien la definición de Horstmann parece muy simplista, de ella se desprenden algunas características particulares de la investigación PEH que profundizaremos: voluntarios sanos como sujetos de experimentación; la finalidad de la investigación PEH que es establecer toxicidad y dosis, es decir, seguridad; el agente a probar, no utilizado antes en humanos.

Según características

-Voluntarios sanos: según Jonsen y Miller (2008), voluntario sano es, históricamente, una persona libre de enfermedades o condición que comprometa su salud o con alguna condición que comprometa su salud pero que no esté relacionada o afecte el protocolo de estudio en el que se enrola el participante. Además, estos autores aclaran que o debe confundirse a los voluntarios sanos con sujetos control, ya que, muchas veces los controles para un estudio comprenden un grupo de participantes tratados con la terapéutica existente para la enfermedad en estudio y, por ende, padecen la enfermedad. Una definición muy similar da los NIH, “alguien sin problemas de salud significativos conocidos que participa en la investigación para probar un nuevo medicamento, dispositivo o intervención es un voluntario sano o un voluntario de investigación clínica” (NIH Clinical Center, 2020). Aunque parezca algo sencillo, la definición de voluntario sano no lo es ya que las implicancias de salud son variables según la cultura y probablemente para individuos distintos también. Una definición de salud bastante difundida es dada por la Organización Mundial de Salud (OMS): La salud es un estado

¹³“first-in-human trials — that is, studies designed to establish initial information on toxicity and dose for agents not previously tested in human” Horstmann (2005, p. 900).

de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades (OMS, 1948)¹⁴. Esta definición es bastante amplia como para cubrir las diferencias individuales en la percepción de salud, pero es difícil de utilizar a la hora de enrolar voluntarios sanos en una investigación.

En cambio, el Royal College of Physicians ha definido voluntario sano en el contexto de una investigación como aquel “individuo que no se sabe que sufre de una enfermedad significativa relevante para el estudio propuesto, que debe estar dentro del rango normal de medidas corporales, como el peso, y cuyo estado mental es tal que es capaz de comprender y dar un consentimiento válido para el estudio” (Royal College of Physicians, 1986).

Los desafíos éticos que representan la participación de voluntarios sanos en la investigación tienen que ver, primero, con la justificación y, asociado a ella, el reclutamiento de los individuos y la relación riesgo-beneficio. Es por lo que no debe asumirse que los voluntarios sanos no necesitan protección porque son más libres de dar consentimiento que los pacientes, los cuales podrían estar influenciados por varios factores. Los voluntarios sanos también pueden ser vulnerables por razones particulares que deberán analizarse en cada caso. Estos temas serán considerados con mayor detalle en la próxima sección.

-Establecer seguridad: los primeros pasos de la investigación clínica incluyen probar la seguridad para los seres humanos de una intervención sin la influencia de alguna condición patológica. Es por lo que “el objetivo principal de los estudios de voluntarios sanos es investigar la farmacocinética y la farmacodinámica de un nuevo fármaco

¹⁴ La cita procede del Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, que fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de junio al 22 de julio de 1946, firmada el 22 de julio de 1946 por los representantes de 61 Estados (Official Records of the World Health Organization, N° 2, p. 100), y entró en vigor el 7 de abril de 1948. La definición no ha sido modificada desde 1948.

candidato, determinar la dosis adecuada y documentar la seguridad y la tolerabilidad” (Karakunnel, 2018).

Antes de probar intervenciones nuevas en voluntarios sanos, primero se examinan mediante estudios en animales. Además, el diseño experimental de estudios sobre nuevos medicamentos requiere que se administren en dosis bajas y graduadas, por lo que se prevé que tengan un riesgo bajo al aplicarlas a voluntarios sanos.

Aquí queda claro que el término seguridad está necesariamente asociado al riesgo de someterse a la intervención y que ocurra algún daño. Por su parte, el riesgo se puede cuantificar, hay intervenciones de “bajo riesgo” y de “alto riesgo”, esto se refiere a la probabilidad de que ocurra daño en términos de frecuencia y de severidad. Un riesgo se considera bajo cuando es similar o equivalente a los riesgos de la práctica médica de rutina.¹⁵ En el caso de los voluntarios sanos, el riesgo al que deben ser sometidos debería ser mínimo, no mayor a la probabilidad de ocurrencia de daño asociado a la vida diaria.

El desafío ético que presenta esta característica de la investigación PEH, si bien no es exclusiva de este tipo de investigación, está relacionado también a la justificación de investigar con voluntarios sanos que no podrán tener ningún beneficio de esta, pero serán sometidos a riesgos, aunque sean mínimos.

-Intervención nunca probada en humanos: la investigación PEH en particular, prueba intervenciones nuevas, por lo tanto, se agrega un componente de incertidumbre al riesgo que puede existir al probar dicha intervención, no es posible calcular de manera cierta la probabilidad de ocurrencia del daño porque no se tiene conocimiento exacto de qué daños podría causar y con qué frecuencia.

En este tipo de investigación, los datos obtenidos de la investigación preclínica toman gran relevancia. Se debe poder contar con estudios científicamente robustos y

¹⁵ Disponible en http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.pdf, pág. 16.

fiables para poder seleccionar la intervención a probar y aumentar las chances de que pueda trasladarse a la clínica de forma eficiente y segura.

Según afirmaciones de Kimmelman

Dado que la definición de Horstmann (2005) es un tanto acotada y las características solamente no alcanzan a detallar lo que la investigación PEH implica, se completará la definición con rasgos que se quieren destacar de este tipo de investigación que aparecen en los trabajos de Kimmelman. Esta es otra forma de introducir elementos para una definición más completa del término investigación PEH, ir reconstruyendo afirmaciones sobre el término o que se pueden inferir de otras aseveraciones.

- (1) Kimmelman no define investigación PEH directamente, pero la engloba en otro término, estudios tempranos en humanos, que “implican un conjunto de investigaciones, las cuales reúnen evidencia sobre diferentes aspectos de la intervención” (Kimmelman 2012, p. 1)¹⁶ y agrega que este término quiere “capturar una gran familia de tipos de estudios, incluidos los llamados ensayos de fase 0, estudios piloto, ensayos de traslación, estudios de viabilidad, ensayos de fase 1, ensayos de rango de dosis, ensayos de búsqueda de dosis, y muchos tipos de ensayos de fase 2.” (Kimmelman, 2012, p. 1)¹⁷. Más adelante añade: “Investigación primera en humanos, la categoría más estereotipada de ensayos de fase 1 en la literatura de ética, representa una minoría de todos los estudios

¹⁶ “early human trials involve a suite of investigations, all of which gather evidence about different aspects of the intervention” (Kimmelman, 2012, p. 1).

¹⁷ “I use ‘early human trials’ to capture a large family of study types, including what are variously called phase 0 trials, pilot studies, translational trials, feasibility studies, phase 1 trials, dose-ranging trials, dose-finding trials, and many kinds of phase 2 trials” (Kimmelman, 2012, p. 1).

tempranos en humanos.” (Kimmelman, 2012, p. 2)¹⁸. Es decir, que la investigación PEH es parte de los estudios tempranos en humanos.

- (2) Kimmelman hace una distinción entre los estudios tempranos en humanos y los ensayos de fase 1¹⁹. “Este último es un término regulatorio, más que metodológico o científico. Tiene una definición estricta dirigida a objetivos regulatorios.” (Kimmelman, 2012, p. 1-2)²⁰

Esta distinción es relevante porque establecer un término que sea metodológico y/o científico hace que su análisis desde la ética sea distinto del concepto regulatorio. Mientras que un concepto regulatorio es lo que ordena el organismo de regulación para simplificar y normalizar criterios, no pretende ser una categoría natural, es un concepto práctico que apunta a su fácil utilización. En cambio, un concepto metodológico y/o científico es un concepto teórico que surge del análisis sistemático del conjunto de métodos y principios asociados con la investigación clínica. Un concepto metodológico y/o científico no se propone dar soluciones prácticas, sino que ofrece la base teórica para comprender qué métodos se pueden aplicar a un caso específico.

Para clarificar, los ensayos de fase 1 son un grupo muy amplio de ensayos, según Dresser (2009, p. 39) existen una gran variabilidad de ensayos que se consideran dentro de fase 1, cuya característica común es probar una droga nueva en humanos con el fin de determinar seguridad y dosis, mientras que, si se usa el concepto de metodológico o científico de Kimmelman, se puede ver que los estudios

¹⁸ “First in human trials, the most stereotyped category of phase 1 trials in the ethics literature, represent a minority of all early human trials” (Kimmelman, 2012, p. 2).

¹⁹ Según la FDA, en ensayos de fase 1 los investigadores prueban por primera vez un medicamento o tratamiento experimental en un grupo reducido de personas. Los investigadores evalúan la seguridad del tratamiento, determinan un intervalo de dosificación seguro e identifican los efectos secundarios. Disponible en <https://www.fda.gov/patients/what-are-different-types-clinical-research/cuales-son-los-diferentes-tipos-de-investigacion-clinica>

²⁰ “The latter is a regulatory term, rather than a methodological or scientific one. It has a strict definition directed towards regulatory objectives” (Kimmelman, 2012, p. 1-2).

tempranos en humanos pretenden identificar distintos aspectos referentes a una intervención, no sólo seguridad y dosis, sino también, por ejemplo, vía de administración, qué seguimiento dar al paciente, eficacia, es decir, qué combinación de técnicas y protocolos aplicar para maximizar la eficacia de la intervención.

- (3) Kimmelman hace una distinción entre investigación exploratoria con humanos e investigación confirmatoria. Por un lado, aclara que la investigación exploratoria tipifica a los estudios de fase temprana o estudios tempranos en humanos, por lo tanto, la investigación PEH es un subconjunto de investigación exploratoria con el objetivo de “...identificar las dimensiones que son relevantes para construir una combinación prometedora y buscar valores y límites óptimos en esas dimensiones.” (Kimmelman y London, 2015, p. 30)

Es necesario aclarar los términos que utiliza Kimmelman, cuando se refiere a intervención o dimensiones de operación dice que “los nuevos medicamentos, productos biológicos, cirugías, etc., solo adquieren actividad terapéutica al coordinarlos con otras prácticas, conocimientos y materiales (una “combinación de intervenciones”).”²¹ (Kimmelman, 2012, p. 2). Por ejemplo, algunas dimensiones de operación pueden ser la dosis de un fármaco, otra cómo administrarlo (vía oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea). El autor remarca que las dimensiones de operación se van determinando en el transcurso de la investigación, pero también pueden descubrirse otras no previstas en el transcurso, por ejemplo, si el fármaco provocara una inesperada cardiotoxicidad, entonces deberá haber un monitoreo cardíaco para la seguridad de los participantes y la eficacia de la investigación.

²¹ “New drugs, biologics, surgeries, etcetera only acquire therapeutic activity by coordinating them with various other practices, knowledge, and materials (an ‘intervention ensemble’)” (Kimmelman, 2012, p. 2).

Como se puede notar, existe un gran abanico de posibilidades y combinaciones de dimensiones de operación de manera que los investigadores tratarán de probar varias, utilizando la menor cantidad de recursos posibles. Aquí entra otro término que utiliza el autor, el valor de la dimensión de operación, al respecto dice “los investigadores se proponen identificar un conjunto de dimensiones operativas (es decir, la identidad de las dimensiones y los valores) que, cuando se combinan como un paquete, generan una probabilidad razonable de un resultado objetivo, como la respuesta a la enfermedad con una toxicidad o niveles séricos de una droga con toxicidad aceptable.”²² (Kimmelman, 2012)

Por último, Kimmelman hace referencia a los límites, “los investigadores se proponen definir los límites de los valores de dimensión en este conjunto de intervención. Es decir, las primeras investigaciones en humanos aclaran los valores de dimensión que, evidentemente, pertenecen fuera de un espacio de dimensiones de operación combinadas que producen un riesgo/beneficio previsto.”²³ (Kimmelman, 2012). Todo esto es parte de la investigación exploratoria, pero una vez que se establecen intervenciones prometedoras, comienza la investigación confirmatoria, según Kimmelman “los hallazgos de la exploración previa ayudan a estructurar los ensayos de fase tardía al indicar los parámetros sobre la variación permisible de la administración del fármaco y los criterios de inclusión y exclusión y al definir los puntos finales clínicamente

²² “investigators set out to identify a set of operation dimensions (that is, the identity of the dimensions and values) that, when combined as a package, elicits a reasonable probability of a target outcome, such as disease response with acceptable toxicity or serum levels of a drug with acceptable toxicity” (Kimmelman, 2012).

²³ “Second, investigators set out to define the boundaries of dimension values in this intervention ensemble. That is, early human investigations clarify dimension values that demonstrably belong outside a space of combined operation dimensions that produce an intended risk/benefit” (Kimmelman, 2012).

relevantes que el estudio está diseñado para detectar.” (Kimmelman y London 2015, p. 30)²⁴

(4) “Los primeros ensayos en humanos se realizan en el punto de mayor incertidumbre en el desarrollo clínico de una intervención.” (Kimmelman, 2012, p.2). Lo mismo sucede con la investigación PEH (Kimmelman y London, 2011, p.1)

Resulta relevante exponer qué entiende Kimmelman por incertidumbre, toma el término del autor Djulbegovic (2007) que diferencia la incertidumbre que se puede hallar en etapas avanzadas del desarrollo de una intervención, llamada riesgo, de la incertidumbre de las primeras etapas del desarrollo de una intervención, llamada ignorancia.

“Los primeros estudios en humanos confrontan tres formas de ignorancia. El primero es la incertidumbre del resultado. Al iniciar estudios en humanos, los investigadores a menudo tienen pocas bases para anticipar muchas toxicidades. Incluso pueden tener una visión nebulosa de qué aspectos de la enfermedad responderán. La segunda incertidumbre es probabilística. En los primeros estudios en humanos, los investigadores no pueden asignar probabilidades razonablemente limitadas para los resultados que se anticipan. La tercera incertidumbre se refiere a las actividades de intervención.”²⁵ (Kimmelman, 2012, p.2)

“En consecuencia, el objetivo de los primeros estudios en humanos es transformar la ignorancia de las primeras etapas del desarrollo del fármaco en riesgo mediante

²⁴ “The findings from prior exploration help to structure late-phase trials by indicating the parameters on permissible variation of drug delivery and inclusion and exclusion criteria and by defining the clinically relevant endpoints that the study is designed to detect” (Kimmelman y London 2015, p. 30).

²⁵ “Early human studies confront three forms of ignorance. The first is outcome uncertainty. When initiating human studies, investigators often have little basis for anticipating many toxicities. They may even have a foggy view of what aspects of disease will respond. The second uncertainty is probabilistic. In early human studies, investigators are unable to assign reasonably bounded probabilities for those outcomes that are anticipated. The third uncertainty concerns intervention activities” (Kimmelman, 2012, p.2).

la identificación de condiciones en las que existan motivos razonables para creer que un fármaco tiene utilidad clínica”²⁶ (Kimmelman, 2012, p.2). Aquí radica el desafío ético de evaluar este tipo de investigaciones para determinar si es correcto que se lleven adelante, ya que implica exponer a los participantes a combinaciones de intervenciones que podrían ser dañinas, existe un alto grado de incertidumbre sobre su acción en humanos y muy pocas de las combinaciones exploradas serán prometedoras (Kimmelman y London, 2015).

Teniendo en cuenta estas aproximaciones, según características y según afirmaciones de Kimmelman, se puede decir que la investigación PEH es una clase de investigación exploratoria de fase temprana en humanos. El objetivo es probar varias dimensiones de operación y determinar los valores y límites en estas dimensiones para seleccionar el conjunto de intervenciones más prometedoras, que luego serán confirmadas en fases posteriores. Es decir, la investigación PEH intenta reducir la incertidumbre en torno a una intervención nueva a probar en voluntarios sanos que prometa un equilibrio en la relación riesgo/beneficio.

Para lograr este objetivo aparentemente ambicioso, Kimmelman y Federico (2017) proponen incluir la evaluación de eficacia de la nueva intervención, no sólo establecer la seguridad de esta. Entre los beneficios de esta propuesta se encuentran reducir el gasto de dinero y recursos, que luego encarecen los medicamentos y tratamientos, al maximizar las intervenciones prometedoras que pasan a las siguientes fases de investigación. Por otro lado, también se reduce la exposición a riesgos desconocidos e innecesarios a los participantes de estas fases tempranas.

²⁶ “Accordingly, the goal of early human studies is to transform ignorance in early stages of drug development into risk by identifying conditions where there are reasonable grounds for believing a drug has clinical utility” (Kimmelman, 2012, p.2).

En base a este concepto, el presente trabajo abarcará principalmente investigaciones que prueben una combinación de intervenciones nuevas por primera vez en voluntarios sanos, tanto ensayos clínicos como otro tipo de investigaciones. En cuanto a “combinación de intervenciones nuevas”, se utilizará en el sentido amplio, como fue descrito anteriormente, que incluye a intervenciones completamente nuevas e intervenciones nuevas dentro de una clase o familia²⁷ ya probada, es decir, la combinación de una intervención nueva con otra ya probada y la nueva combinación de intervenciones ya probadas. Por otro lado, como se señaló más arriba, se dejará de lado la práctica no validada (“innovación”, “práctica experimental”, “ensayos terapéuticos”, etc.) que, al no ser investigación, se rige con otras normas éticas (Levine, 1979; Taylor, 2010; Holzer y Mastroleo, 2019). Tampoco se considerará dentro de las investigaciones PEH aquellas intervenciones que hayan sido probados para una enfermedad y luego se usen por primera vez para otra patología diferente, ya que en este caso los investigadores cuentan con los datos de seguridad obtenidos de una investigación PEH.²⁸ Aunque sí se considerarán, intervenciones ya probadas pero que quieren trasladarse a grupos poblacionales nuevos porque hay que reestablecer los valores y límites de las dimensiones de operación para este grupo que podrían ser niños, embarazadas, etc.

Sin embargo, es posible especificar un poco más el modelo teórico de Kimmelman (2012, 2015) a los fines de la evaluación ética y científica. Se propondrá un modelo de dimensiones de operación por grados de incertidumbre (Figura 3), el cual determinará que haya dimensiones de operación primarias y secundarias según su mayor o menor grado de incertidumbre, respectivamente. Cuando Kimmelman describe las dimensiones

²⁷ Aquellas intervenciones donde el agente a probar es similar, pero con alguna modificación para hacerlo más efectivo contra el blanco.

²⁸ “I don’t know of any work with a definition [of first-in-human research]. I think researchers generally take “first in human” literally. Certainly, when we review a phase 1 study of a drug that has already been tested in humans (e.g. for some other indication or with a different dose) we expect to see all the safety data from those experiments” (Millum 2017, comunicación personal, editado).

de operación se refiere a nuevas drogas, cirugías, productos biológicos, etc. que se combinan con determinadas prácticas, conocimientos y materiales para conformar la combinación de intervenciones. No obstante, las dimensiones de operación no son equiparables entre sí, no es lo mismo dada una combinación de intervenciones, modificar la droga o la cirugía que cambiar alguna de las prácticas que la acompañan, en el primer caso, estaríamos cambiando dentro de la familia de intervenciones, en el segundo caso, cambiamos de combinación de intervenciones. Esto determina que haya dimensiones de operación primarias y secundarias según el grado de incertidumbre que provoca el cambio por otra similar. En el presente trabajo se denominará agentes activos a las nuevas drogas, cirugías, productos biológicos, etc. que serían dimensiones de operación primarias y las prácticas, conocimientos y materiales que acompañan a los agentes activos serán dimensiones de operación secundarias.

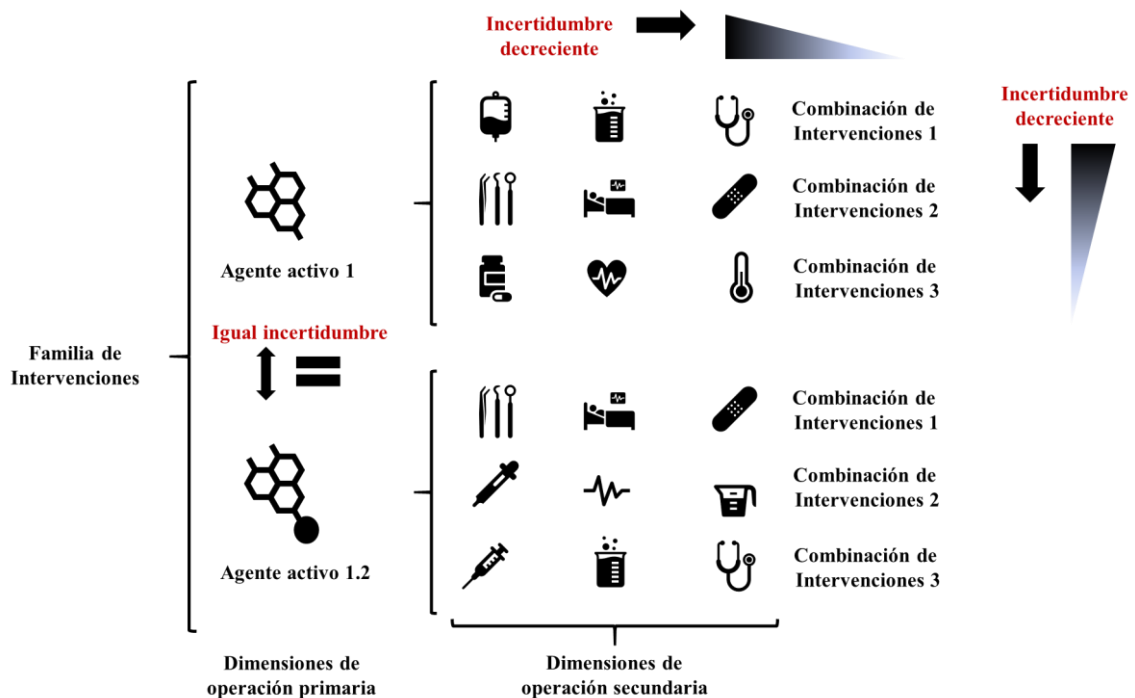


Figura 3. Modelo de dimensiones de operación por grados de incertidumbre.

Con esta distinción, podemos decir que cuando se prueban diferentes combinaciones de intervenciones para un mismo agente activo, tan sólo la primera combinación probada tendrá un alto grado de incertidumbre, probar sucesivas combinaciones de intervenciones disminuirá paulatinamente la incertidumbre y proporcionará información sobre qué combinación será la más prometedora para avanzar a fases de investigación confirmatoria. En cambio, cuando cambiamos de agente activo, aunque sea similar, actúe contra el mismo blanco terapéutico, va a tener otras propiedades farmacológicas, que se buscará que sean mejores, pero hasta probarlas, la incertidumbre es igual a la del agente activo anteriormente probado. Es decir, cuando cambiamos de dimensión de operación primaria dentro de una familia de intervenciones, la incertidumbre no se modifica, en cambio, cuando cambiamos de dimensiones de operación secundaria para un mismo agente activo, el grado de incertidumbre disminuye.

Otra dimensión de operación podría ser el grupo poblacional, en este caso, si nos referimos a grupos como embarazadas o niños entrarían como una dimensión primaria ya que la incertidumbre es alta, los datos de seguridad generados no son de mucha ayuda ya que la fisiología de estos grupos es particular, los valores y límites para las dimensiones secundarias deben volver a determinarse y probablemente haya otras dimensiones de operación secundarias nuevas.

¿Cómo se justifica la investigación primera en humanos?

Justificación general de la investigación clínica

En el capítulo anterior se delimitó y trató de definir la investigación PEH la siguiente pregunta que se abordará trata de la justificación ética de realizar investigación no sólo en humanos, sino particularmente en humanos sanos.

La justificación ética para realizar investigación clínica fue muy bien descrita por Gracia (2013). Este autor menciona que si bien el principal objetivo de la investigación clínica es aumentar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de los productos que se ensayan, el fin último tiene un valor social, mejorar la calidad de vida de la población. Sin embargo, en los inicios de la práctica clínica, cuando el único objetivo era buscar el mayor beneficio del paciente, la investigación debía considerarse inmoral y por esto hubo poco progreso de la medicina. Esto comenzó a mostrar cambios entre el siglo XIX y el siglo XX cuando se vio la necesidad de probar los fármacos y productos sanitarios en seres humanos enfermos antes de considerarlos seguros y eficaces, y por tanto beneficiosos. De este modo, la investigación clínica tuvo un gran desarrollo, pero por lo general, al margen y paralelamente a la práctica clínica (Gracia, 2013).

Este desarrollo paralelo de la investigación clínica pronto se vio involucrado en abusos para con los participantes de la investigación y es aquí donde interviene la ética de la investigación. Históricamente, la ética de la investigación siempre estuvo un paso atrás de la investigación clínica ya que la mayoría de los avances en la protección de los participantes han sido en respuesta a los abusos cometidos contra estos. De esta manera la aparición del Código de Núremberg en 1947, luego de someter a seres humanos a

experimentación durante la Segunda Guerra Mundial, resalta en primer lugar la importancia del consentimiento voluntario de quien participará en la investigación.

Además, el segundo punto del Código dice: “El experimento debe ser tal que produzca resultados fructíferos para el bien de la sociedad, que no pueda ser probado por otros métodos o medios de estudio, y que no sea de naturaleza aleatoria ni innecesaria” (Nüremberg Code, 1947)²⁹. Es decir, aquí se introduce una especie de justificación para la realización de investigación en seres humanos, con el fin de producir resultados para el bien de la sociedad, pero con ciertas condiciones para que sea ético. El Código agrega en su tercer punto: “El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados de la experimentación con animales y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema bajo estudio, de manera que los resultados anticipados justificarán la realización del experimento” (Nüremberg Code, 1947)³⁰. Aquí se deja ver otra condición para que el beneficio que pueda traer la experimentación con seres humanos sea ético, es decir, que el diseño y los resultados preclínicos (“experimentación con animales”) deben ser robustos. Sin embargo, está claro que el Código de Nüremberg se ocupa más de la protección del participante de la investigación que de la justificación de realizar investigación con seres humanos.

Luego, en 1964, la Asociación Médica Mundial articuló principios generales y directrices específicas sobre la participación de seres humanos en la investigación clínica, conocida como la Declaración de Helsinki (WMA, 2013). La Declaración de Helsinki es un documento que ha ido cambiando a lo largo del tiempo, el último cambio fue en el 2013, y sobre esta versión se hará referencia. Además de lo que ya se ha mencionado

²⁹“The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature” (Nüremberg Code, 1947).

³⁰“The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study, that the anticipated results will justify the performance of the experiment” (Nüremberg Code, 1947).

sobre esta Declaración, uno de los principios generales dice: “El progreso médico se basa en investigaciones que en última instancia deben incluir estudios en seres humanos.”³¹ Esta es la primera justificación de la participación de humanos en la investigación y es escueta, habla de una necesidad de investigar, justificada por el progreso de la medicina. Pero más adelante también dice: “Si bien el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca puede tener prioridad sobre los derechos e intereses de los sujetos de investigación.”³² Aquí, como en el Código Nüremberg, el acento está puesto en poner límites a la investigación y proteger al participante, no tanto en justificar la participación. Sin embargo, se da por sentado que investigar en humanos es necesario.

A pesar de los esfuerzos por dar un marco ético a la investigación clínica, el descubrimiento de la explotación humana del estudio de Tuskegee en la década de 1970 reforzó el llamado a una regulación más estricta. Así, entre otras medidas, apareció el Informe Belmont en 1979 (National Commission, 1979) que comienza hablando de los beneficios sociales de la investigación en humanos, pero también admite que esto ha traído algunos problemas éticos asociados. Luego, como ya se mencionó, hace una diferenciación entre investigación y práctica y también distingue ambos conceptos de procedimientos experimentales (innovación) que no son práctica validada ni investigación clínica pero que debieran someterse a validación (Earl, 2020; Mastroleo y Holzer, 2019). Es importante también hacer una aclaración sobre el uso del término terapéutico. En la práctica clínica se realizan intervenciones terapéuticas (junto con preventivas y diagnósticas) con el objetivo principal de promover o mejorar la salud, el bienestar, o el mejor interés del paciente. Mientras que en la investigación clínica se

³¹ “Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects” (Nüremberg Code, 1947).

³² “While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects” (Nüremberg Code, 1947).

ponen a prueba hipótesis o intervenciones que podrían ser terapéuticas, pero el objetivo principal es generar o contribuir al conocimiento generalizable, no beneficiar directamente al participante de la investigación. Sin embargo, el participante puede verse beneficiado si la intervención a probar resulta exitosa.³³

Por otro lado, las pautas elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización OMS sí hablan específicamente de la justificación de realizar investigación clínica, la pauta 1 dice:

La justificación ética para realizar investigaciones relacionadas con la salud en que participen seres humanos radica en su valor social y científico: la perspectiva de generar el conocimiento y los medios necesarios para proteger y promover la salud de las personas. Los pacientes, profesionales de la salud, investigadores, formuladores de políticas, funcionarios de salud pública, empresas farmacéuticas y otros confían en los resultados de las investigaciones para llevar a cabo actividades y tomar decisiones que repercutirán sobre la salud individual y pública, así como sobre el bienestar social y el uso de recursos limitados. (...). (CIOMS-OMS, 2016).

Sin embargo, la misma pauta aclara más adelante:

(...) Aunque el valor social y científico es la justificación fundamental para realizar una investigación, los investigadores, patrocinadores, comités de ética de la investigación y autoridades de salud tienen la obligación moral de asegurar que toda investigación se realice de tal manera que preserve los derechos humanos y respete, proteja y sea justa con los participantes en el estudio y las comunidades donde se realiza la investigación. El valor social y científico no puede legitimar

³³ Siguiendo a Levine (2008:217) aquí se evitará hablar de investigación terapéutica debido a las confusiones que este concepto genera.

que los participantes en el estudio o las comunidades anfitrionas sean sometidos a maltratos o injusticias. (CIOMS-OMS, 2016).

Resulta claro que todos los documentos que dan un marco ético a la investigación clínica tratan de proteger a los participantes de posibles abusos de manera que el beneficio social resultado de la investigación no sea a costa del sufrimiento de unos pocos participantes que, además, no necesariamente resultarán favorecidos con los hallazgos del estudio. Sin embargo, el valor social y científico que tiene la investigación clínica es tal que algunos autores, entre ellos Levine, lo consideran una obligación, es decir, la sociedad tiene la obligación de conducir, apoyar y/o alentar la investigación clínica. Sin embargo, este autor considera que no es la obligación más fuerte, ya que por encima de ella están las obligaciones de proteger a la sociedad de daños y de asegurar las condiciones para la preservación de sus miembros y futuras generaciones (Levine 2008, p. 215-6).

Justificación de la investigación primera en humanos

Con respecto a la justificación de la investigación clínica en humanos sanos, la mayoría de las guías antes mencionadas no hacen una referencia particular a la inclusión de participantes sanos en la investigación. Resulta llamativo que en la definición y justificación de realizar investigación clínica sólo diga que se realiza en seres humanos, sin aclarar si estos individuos que se incluyen en los estudios padecen la enfermedad sobre la cual se va a investigar o son individuos sanos. Según estos textos sería indistinto ya que los abarca a todos.

La Declaración de Helsinki hace una escueta mención en sus principios generales a investigación en individuos sanos, al respecto dice: “La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud

competente y calificado apropiadamente”³⁴ (WMA 2013, para. 12). Esto sólo alcanza a afirmar, perdida en el párrafo sobre la calificación ética y científica de quienes realizan una investigación, que la investigación podría realizarse en pacientes –personas que padecen de una enfermedad– o voluntarios sanos. Sin embargo, no profundiza en la justificación de incluir individuos sanos en las investigaciones clínicas, tal vez por considerarla justificada anteriormente.

Según Miller (2003a) existen varias razones que pueden explicar el relativo descuido de la evaluación ética de la investigación con voluntarios sanos. Según el autor, la investigación que involucra voluntarios sanos tiene menos probabilidades de suscitar preocupación ética debido a que los participantes no están enfermos y no tienen una condición con el potencial de comprometer la capacidad de toma de decisiones, es decir, su capacidad para dar consentimiento. Además, están libres del “error terapéutico” (Appelbaum, 1987) que hace que algunos pacientes se confundan sobre las diferencias entre la participación en la investigación y la atención médica. Otro punto a favor de su capacidad de tomar decisiones es que no dependen del consejo médico, por lo que es menos probable que sientan presión para participar en la investigación.

En otro trabajo, Miller (2003b) expresa que “La investigación con voluntarios sanos tiene un interés ético particular porque pone en relieve el contexto moral de toda investigación clínica: algunas personas están expuestas a riesgos de daño para el beneficio potencial de los futuros pacientes y la sociedad”³⁵. Con esto, el autor quiere expresar que los voluntarios sanos no tienen posibilidad de beneficiarse de la intervención que está siendo probada (aunque podrían tener beneficios de otra índole, p.e. económicos o de

³⁴ “Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional” (WMA 2013, para. 12).

³⁵ “Research with healthy volunteers has particular ethical interest because it places in bold relief the moral context of all clinical research: Some individuals are exposed to risks of harm for the potential benefit of future patients and society” (Miller, 2003b).

reputación, derivados de la participación) y, además, los riesgos a los que están expuestos solo pueden justificarse por el valor del conocimiento que se obtendrá de su participación en la investigación. Este es el fin y justificación de la investigación clínica, tanto en voluntarios enfermos como sanos, generar conocimiento generalizable que tenga valor social. Sin embargo, ¿qué significa exactamente esto? ¿qué conocimiento tiene tal valor social que justifique los riesgos a los que se someterán los participantes? ¿cualquier riesgo es justificado por el valor social del conocimiento? Para tratar de dar respuesta a estas preguntas, se tomarán los siete requisitos éticos para la investigación clínica propuestos por Emanuel (2008) a partir de las guías éticas disponibles.

Estos requisitos éticos y científicos que se discutirán particularmente para la investigación PEH incluyen (1) asociación colaborativa; (2) valor social; (3) validez científica; (4) selección equitativa de los participantes; (5) relación favorable de riesgo-beneficio; (6) revisión independiente; (7) consentimiento informado; y (8) respeto por los participantes de la investigación. Sin embargo, es necesario hacer algunas aclaraciones, ya que en la investigación PEH hay incertidumbre en cuanto a los daños que podrían verse en los participantes y los beneficios no son directos, el punto (4) será modificado a incertidumbre y equilibrio riesgo/beneficio. Además, se agregará otro requisito, (9) evaluación de la eficacia del agente activo a probar en la investigación PEH.

(1) Asociación colaborativa en la investigación primera en humanos

La asociación colaborativa (Emanuel, 2008) plantea establecer una relación cercana con la comunidad donde se realizará la investigación. Es decir, involucrar a los miembros de la comunidad en las decisiones sobre qué investigaciones se llevarán a cabo, quiénes participarán y los posibles beneficios que les pudiera traer, así como asegurar el acceso posinvestigación a los resultados.

Este principio implica que “la investigación clínica no debe realizarse en personas, sino con personas”³⁶ (Weijer y Emanuel, 2000) de manera que la participación de la comunidad en la investigación previene que sus integrantes sean explotados. Esto es particularmente importante en la investigación PEH, donde los voluntarios son personas sanas cuya motivación para participar debería ser el beneficio a la comunidad y no pagos indebidos.

Además, el rol de la comunidad en la investigación PEH es indispensable para difundir información y lograr que los voluntarios sanos participen en la investigación y tengan más confianza en quienes la llevan adelante. Esto, a su vez, también hace que los resultados de la investigación PEH tengan mayor alcance:

“Sin la participación de investigadores y miembros de la comunidad, es poco probable que la investigación tenga un impacto duradero. Sin la inversión de los responsables de las políticas sanitarias, es poco probable que los resultados de la investigación influyan en la formulación de políticas y la asignación de los escasos recursos sanitarios”³⁷ (Emanuel, 2008, p. 125).

Según Emanuel (2008), hay múltiples formas de lograr la asociación colaborativa, tanto formales como informales, a través de comités asesores, asociaciones o fundaciones comunitarias, etc. La manera en que se implementará dependerá del tipo de investigación.

Por otro lado, para cumplir con este principio se deben dar 5 circunstancias (Emanuel, 2008), primero, debe haber socios, es decir, hay que identificar a los miembros de la comunidad que participarán de la investigación y tendrán contacto más cercano con los investigadores. Segundo, debe haber colaboración, “esto implica compartir la responsabilidad de evaluar la importancia del problema de salud y el valor de la

³⁶ “Clinical research is not meant to be done to people but done with people” (Weijer y Emanuel, 2000).

³⁷ “Without the engagement of researchers and community members, research is unlikely to have any lasting impact. Without the investment of health policy makers, the research results are unlikely to influence policy making and the allocation of scarce health-care resources” (Emanuel, 2008, p. 125).

investigación para la comunidad, así como de planificar y realizar el estudio, difundir los resultados y asegurar que los resultados se utilicen para mejorar la salud”³⁸ (Emanuel, 2008, p. 125).

Tercero, para que se cumpla el principio de asociación colaborativa debe haber respeto mutuo. Esto implica que los investigadores deben reconocer y tener en cuenta los valores, costumbres, y circunstancias, así como la cultura de la comunidad a la hora de realizar las propuestas de investigación. Sin embargo, también tienen la responsabilidad de intervenir si detectan situaciones de abuso o coerción ya que:

“Una verdadera asociación colaborativa basada en el respeto también aspira a la igualdad entre los socios. En este sentido, la asociación colaborativa aspira a minimizar las circunstancias de privación de la comunidad involucrada. La investigación tiene como objetivo mejorar las privaciones generalmente de enfermedad y, a veces, de circunstancias sociales”³⁹ (Emanuel, 2008, p. 125).

Cuarto, la comunidad debería recibir beneficios justos y/o los resultados de la investigación. Emanuel (2008) considera que los beneficios justos dependen de las cargas que soporta la comunidad al realizar la investigación, podrían incluir beneficios para los participantes o capacitación para otros miembros de la comunidad, así como recursos para aumentar la atención médica. En el caso de la investigación PEH, donde no es posible determinar con exactitud las cargas, probablemente el beneficio no sea justo, pero sí se debe dar los resultados de la investigación a la comunidad.

³⁸ “This entails sharing responsibility for assessing the importance of the health problem and the value of the research to the community, as well as for planning and conducting the study, disseminating the results, and ensuring that the results are used for health improvements” (Emanuel, 2008, p. 125).

³⁹ “A true collaborative partnership based on respect also aspires toward equality between the partners. In this sense, collaborative partnership aspires to minimize the deprived circumstances of the involved community. Research aims to ameliorate deprivations usually of disease and sometimes of social circumstances” (Emanuel, 2008, p. 125).

Por último, para que haya una asociación colaborativa se debe dar una distribución justa de las recompensas de la investigación entre todos los participantes. “Muy poco puede generar más resentimiento, desconfianza y sentimiento de explotación que una distribución injusta de los beneficios de la colaboración”⁴⁰ (Emanuel, 2008). Para asegurar este punto, debe haber acuerdos previos con respecto a compartir los derechos de propiedad intelectual, regalías y otras fuentes de ganancias financieras, así como la autoría apropiada y otros créditos por contribuciones a la investigación.

(2-3) Valor social y validez científica de la investigación primera en humanos

Se agruparán los requisitos que conciernen al valor social y validez científica por estar estrechamente relacionados. Sin embargo, es importante distinguir entre ambos conceptos. En palabras de Levine:

“En la justificación ética de cualquier proyecto de investigación particular, la primera consideración es también una evaluación del valor y la validez de las consecuencias anticipadas. El diseño científico de la investigación debe ser adecuado; de lo contrario, uno no puede anticipar resultados precisos (validez). Los resultados inexactos no tienen ningún valor para la sociedad. Además, los resultados anticipados deben ser de valor suficiente para justificar la exposición de sujetos humanos a los riesgos de daño presentados por el proyecto (valor).”⁴¹ (2008, p. 216).

⁴⁰ “Very little can generate more resentment, mistrust, and sense of exploitation than an unfair distribution of the benefits of collaboration” (Emanuel, 2008).

⁴¹ “In the ethical justification of any particular research project, the first consideration is also an appraisal of the value and validity of the anticipated consequences. The scientific design of the research must be adequate; otherwise one cannot anticipate accurate results (validity). Inaccurate results are of no value to society. Moreover, the anticipated results must be of sufficient value to justify the exposure of human subjects to the risks of harm presented by the project (value)” (Levine, 2008, p. 216).

De este párrafo se desprende la estrecha relación entre el valor y la validez, una investigación clínica que no posee validez científica, no tendrá valor científico ni social. Sin embargo, no sucede lo mismo en sentido inverso, por más que una investigación clínica tenga validez científica, sin el valor científico y social no se justifica exponer a seres humanos (enfermos ni sanos) a los riesgos asociados a la investigación.

Con respecto al valor social, Emanuel (2008) agrega que: “desafortunadamente, el énfasis en la protección de los participantes en la investigación ha desplazado la importancia de evaluar el valor social de la investigación”⁴². Si bien el objetivo de la investigación radica en generar conocimiento, este, en última instancia, servirá para mejorar la salud de la población y eso es lo que le da valor social. Si una investigación carece de valor social, por más que los participantes estén protegidos, no se justifica la intervención ni el riesgo, aunque sea mínimo.

El principio de valor social requiere que se cumplan 4 condiciones, primero, precisar para quiénes será valiosa la investigación, tanto a corto como a largo plazo. Segundo, tratar de determinar cuál es el valor potencial para cada uno de los actores en la investigación, según Emanuel:

“Los potenciales beneficiarios pueden clasificar de manera diferente la importancia del problema de salud y pueden recibir diferentes beneficios de los resultados de la investigación. Los factores por considerar pueden incluir qué tan extendida está la enfermedad o condición, el impacto de la enfermedad en los individuos y las comunidades, y hasta qué punto es probable que la investigación ofrezca una intervención o información útil para los beneficiarios”⁴³ (2008, p. 127).

⁴² “Unfortunately, the emphasis on protection of research participants has displaced the importance of assessing research’s social value” (Emanuel, 2008).

⁴³ “Potential beneficiaries may rank the health problem’s importance differently and may receive different

Tercero, es deseable desarrollar mecanismos para aumentar el valor social de la investigación, esto se puede lograr "...cuando la investigación se integra en una estrategia de colaboración a largo plazo, de modo que un proyecto de investigación forme parte de una investigación más integral y una estrategia de prestación de servicios de salud para abordar problemas de salud importantes"⁴⁴ (Emanuel, 2008, p. 127).

Por último, se debería considerar el impacto de la investigación en la infraestructura sanitaria donde se lleve a cabo. Lo que aumentaría el valor social sería reforzar el sistema sanitario existente, podría ser con equipamiento, capacitación del personal, etc. Por el contrario, la investigación no debería entorpecer el funcionamiento del sistema de salud, mucho menos empobrecerlo como resultado de la investigación.

Como ya se mencionó, para que sea valiosa la investigación, debe tener validez científica, es decir, el diseño debe ser tal que incluya métodos validados y factibles, objetivos científicos claros y análisis de los datos honesto, usando métodos estadísticos adecuados para determinar su significancia, de otra manera la validez se verá comprometida. Especialmente importante deben ser los datos preliminares sobre los cuales se sienta la investigación, ellos son la base sin la cual la investigación pierde validez científica.

Particularmente, Emanuel (2008) propone 4 puntos para tener en cuenta para cumplir con el principio de validez científica, primero, tanto el diseño como los métodos científicos y estadísticos deben responder a los objetivos planteados y deben respetarse las normales generales de conducción de la investigación.

benefits from the research results. Factors to be considered might include how widespread the disease or condition is, the impact of the disease on individuals and communities, and the extent to which the research is likely to offer an intervention or information useful to the beneficiaries" (Emanuel, 2008, p. 127).

⁴⁴ "Social value can also be enhanced when research is integrated into a long-term collaborative strategy, so that one research project forms part of a more comprehensive research and health delivery strategy to address significant health problems" (Emanuel, 2008, p. 127).

Segundo, el diseño de la investigación debe pensarse de manera tal que genere resultados interpretables, además de útiles en el contexto del problema de salud. Emanuel agrega que:

“Las intervenciones deben seleccionarse para garantizar que el diseño sea útil para identificar intervenciones ineficaces o apropiadas; implementar cambios social, cultural y económicamente apropiados en el sistema de salud; o proporcionar una base confiable para realizar investigaciones posteriores. Las intervenciones deben seleccionarse para asegurar que el diseño obtenga valor social y que los datos sean generalizables”⁴⁵ (2008, p. 128).

Tercero, se debe diseñar la investigación para que logre cumplir los objetivos sin negar los servicios médicos correspondientes a los participantes y sin necesitar adicionales que no puedan ser brindados en el contexto en el que se realiza la investigación. Sin embargo, puede resultar difícil determinar qué servicios médicos les corresponden a los participantes ya que difieren según el país, y también dentro de un mismo país según el grupo y la ubicación, “incluso en los países ricos, los participantes no tienen derecho a todos los servicios médicos disponibles o efectivos, porque la justicia requiere establecer prioridades para la distribución de recursos escasos”⁴⁶ (Emanuel, 2008).

Finalmente, la investigación debe ser viable según el contexto social, político y cultura donde se realiza. Esto implica que el diseño debe tener en cuenta que se pueda lograr la cantidad de participantes en un tiempo razonable, y “...puede requerir una

⁴⁵ “Interventions should be selected to ensure that the design is useful in identifying ineffective or appropriate interventions; implementing socially, culturally, and economically appropriate changes in the health-care system; or providing a reliable foundation for conducting subsequent research. Interventions should be selected to ensure that the design will realize social value and that the data are generalizable” (Emanuel, 2008, p. 128).

⁴⁶ “Even in wealthy countries, participants are not entitled to every available or effective medical service, because justice necessitates establishing priorities for the distribution of scarce resources” (Emanuel, 2008, p. 128).

amplia educación y divulgación comunitaria, así como mejoras sostenibles a la infraestructura de atención de la salud, como la capacitación del personal, la construcción de instalaciones adicionales o el suministro de un medicamento asequible”⁴⁷ (Emanuel, 2008).

Por otro lado, hay que destacar la importancia de contar con resultados preclínicos confiables en los cuales basar el diseño de la investigación, especialmente en la investigación PEH. Al respecto, Kimmelman (2010) ha advertido sobre el aumento de la literatura sobre deficiencias en la calidad de la investigación preclínica que luego es usada como apoyo de ensayos fase 1. Existe un aumento del sesgo y se ha hecho poco por corregirlo, además “...no es infrecuente que los primeros ensayos en humanos se inicien antes de que los estudios preclínicos hayan sido sometidos a una revisión por pares. Incluso cuando los estudios preclínicos se diseñan y ejecutan rigurosamente, los primeros ensayos clínicos en humanos pueden diferir de manera significativa de los métodos o procedimientos evaluados en los estudios preclínicos”⁴⁸ (Kimmelman, 2010, p.3).

Este autor propone cuatro preguntas a hacerse sobre los trabajos preclínicos de manera de salvaguardar la integridad científica de la investigación clínica que se quiere iniciar:

“Primero, ¿los experimentos preclínicos proporcionan una medida de efecto creíble? ¿Los estudios son válidos internamente y se han replicado de forma independiente? En segundo lugar, ¿los estudios preclínicos tienen una validez externa razonable? ¿Han demostrado los investigadores que sus hallazgos

⁴⁷ “Ensuring feasibility might require extensive community education and outreach as well as sustainable improvements to the health-care infrastructure, such as training of personnel, construction of additional facilities, or provision of an affordable drug” (Emanuel, 2008, p. 128).

⁴⁸ “not infrequently, first-in-human trials are initiated before preclinical studies have been subjected to peer review. Even when preclinical studies are rigorously designed and executed, first-in-human clinical studies may deviate in significant ways from the methods or procedures evaluated in preclinical studies” (Kimmelman, 2010, p.3).

preclínicos son sólidos y generalizables, y que su elección de modelos animales y medidas de resultado están justificadas? Tercero, ¿hasta qué punto los investigadores han justificado la suposición de que las observaciones en un sistema preclínico se reproducirán en pacientes humanos?... Por último, cuando se abordan todos los problemas anteriores, ¿las condiciones utilizadas en los estudios preclínicos se corresponden con las de un ensayo en humanos propuesto? ¿Son las estrategias de administración, objetivos, dosis y materiales en el estudio humano idénticos o sustancialmente equivalentes a los validados en animales?”⁴⁹ (Kimmelman, 2010, p. 3-4).

Este tipo de análisis se vuelve vital en la investigación PEH ya que se trata de probar intervenciones nuevas en humanos sanos y, cuando se establece el valor social y científico debe extremarse el cuidado de los trabajos preclínicos que se tomarán como antecedentes y la validez científica de éstos, que fueron hechos, en general, en otras especies no humanas. Es a partir de estos trabajos que se calcularán las dosis (en el caso que fuera una droga) y se establecerá los posibles resultados y algunos efectos colaterales. Si los trabajos preclínicos sobre los que se funda la investigación PEH no tienen una validez científica robusta, la investigación PEH tampoco lo tendrá y, en consecuencia, también pierde el valor científico y social.

⁴⁹ “First, do preclinical experiments provide a credible measure of effect? Are studies internally valid, and have they been replicated independently? Second, do preclinical studies have reasonable external validity? Have investigators demonstrated that their preclinical findings are robust and generalizable, and that their choice of animal models and outcome measures are justified? Third, to what extent have researchers justified the assumption that observations in a preclinical system will be reproduced in human patients?... Last, when all the previous issues are addressed, do conditions used in preclinical studies correspond with those in a proposed human trial? Are delivery strategies, targets, doses, and materials in the human study identical or substantially equivalent to those validated in animals?” (Kimmelman, 2010, p.3-4).

(4) Selección equitativa de los participantes de investigación primera en humanos

Con respecto a la selección de participantes, se debe asegurar que esta sea equitativa. Se deben tomar decisiones sobre los participantes que se incluirán en la investigación, es decir, establecer criterios de inclusión y exclusión específicos y prever cómo se reclutarán, si la investigación incluirá alguna comunidad en particular, el lugar de realización y qué grupos potenciales se abordarán.

La necesidad de una selección equitativa de los participantes de investigación se encuentra plasmada en el Informe Belmont a nivel tanto individual como social:

“La justicia individual en la selección de sujetos requeriría que los investigadores exhiban equidad: por lo tanto, no deberían ofrecer investigación potencialmente beneficiosa solo a algunos pacientes que puedan ser favorecidos o seleccionar solo personas “indeseables” para una investigación arriesgada. La justicia social requiere que se establezca una distinción entre las clases de sujetos que deberían y no deberían participar en un tipo particular de investigación, sobre la base de la capacidad de los miembros de esa clase para soportar las cargas y sobre la conveniencia de cargar más a las personas ya cargadas.” (Common Rule, 1979, p. 9)

En el Informe Belmont (Common Rule, 1979) queda bien claro que individualmente no se debe ni beneficiar ni “castigar”⁵⁰ a ningún participante en particular al tomarlo como voluntario en una investigación. Por otro lado, socialmente debe haber un orden de preferencia en la selección de participantes (por ej., adultos antes que niños) y aquellos potencialmente vulnerables (por ej., enfermos mentales institucionalizados o prisioneros) sean incluidos sólo bajo ciertas condiciones. Sin embargo, debe haber un equilibrio entre la protección de los participantes y la representatividad en la investigación

⁵⁰ Exponer a una investigación de alto riesgo a individuos que la sociedad considera menos valiosos o indeseables.

porque si deliberadamente se excluyen ciertos grupos, los resultados de la investigación no serían del todo generalizables y tampoco podrían beneficiarse las personas pertenecientes a estos grupos, por ejemplo, como ocurre con la investigación durante el embarazo (Salmun 2019a, 2019b). Este equilibrio mencionado se logra estableciendo una relación riesgo-beneficio que sea acorde y el reclutamiento de los participantes de acuerdo con los objetivos de la investigación. Idealmente, se busca una equitativa distribución de cargas y beneficios en la sociedad, es decir, tratar que los resultados de la investigación no brinden ventajas solo a aquellos que pueden pagarlos. Esto implica que dicha investigación no involucre indebidamente a grupos que probablemente no estén entre los beneficiarios de aplicaciones posteriores de la investigación. Además, se debe procurar realizar la investigación en poblaciones donde se vayan a obtener los resultados con menores riesgos y mayores beneficios.

Para este principio, Emanuel (2008) destaca la importancia de los objetivos de la investigación, que deben ser la base para determinar la elegibilidad de los participantes. Una vez determinada la población con la cual se realizará la investigación en base a los objetivos, resulta determinante tratar de minimizar los riesgos, maximizar los beneficios, minimizar la vulnerabilidad, evaluar la viabilidad y facilitar la asociación colaborativa. De esta manera, para satisfacer el principio de selección equitativa se requieren 4 puntos, el primero, que la selección de la población asegure la validez científica. Es decir,

“Las razones científicas para elegir un grupo particular de individuos o una comunidad pueden ser la alta prevalencia o incidencia de una enfermedad, la magnitud de los daños causados por la enfermedad, altas tasas de transmisión de una infección, patrones especiales de resistencia a los medicamentos, circunstancias sociales desfavorecidas que aumentan la susceptibilidad a una

enfermedad, o combinaciones particulares de enfermedades”⁵¹ (Emanuel, 2008, p. 128).

El segundo y tercer punto implican que la selección equitativa de los participantes debe tratar de minimizar el riesgo y también aumentar tanto los beneficios para ellos como el valor social de la investigación. Esto se tratará con mayor detalle en otro de los principios, pero si se evalúa particularmente la selección de participantes para investigación PEH que, en general, son voluntarios sanos, se podría pensar que ellos llevan la carga de los riesgos asociados a la investigación y tienen muy pocas posibilidades de beneficiarse directamente con los resultados de esta.

No obstante, pueden tener beneficios como recompensa económica, acceso a la salud y a estudios complementarios, contribuir al avance de la ciencia, beneficio reputacional, etc. Aunque tal vez esos beneficios parezcan poco, no se los excluye como participantes de la investigación dado que, al ponderar la equitativa distribución de beneficios y cargas sociales, se trata de tomar en conjunto a la sociedad. Todos los miembros de la sociedad cargan con determinados deberes que benefician a todos y a su vez son beneficiados por deberes con los que cargan otros individuos de la sociedad.

Para enfatizar lo anterior, en un trabajo reciente, se halló que las principales motivaciones para participar de una investigación como voluntario sano era el dinero, pero también que tomaban en consideración los riesgos como el factor más importante para su decisión de participar. Además de consideraciones sobre riesgo y dinero, el tiempo, la competencia y amabilidad del personal de investigación y la contribución a la investigación médica fueron otros de los factores más importantes que influyeron en las

⁵¹ “Scientific reasons for choosing a particular group of individuals or a community might be high prevalence or incidence of a disease, the magnitude of harms caused by the disease, high transmission rates of an infection, special drug resistance patterns, deprived social circumstances that increase susceptibility to a disease, or particular combinations of diseases” (Emanuel, 2008, p. 128).

decisiones de inscripción en una investigación para la mayoría de los voluntarios sanos en fase 1 (Grady, 2017).

Finalmente, se debe determinar la vulnerabilidad de los individuos o grupos participantes en la investigación. De esta manera,

“Si se identifica a individuos o grupos científicamente apropiados como vulnerables, se deben implementar salvaguardas específicas para proteger a la población, tales como monitoreo de consentimiento o evaluación de capacidad independiente, monitoreo clínico independiente, asegurando la confidencialidad y asegurando que los posibles participantes de la investigación tengan la libertad de negarse a unirse al estudio”⁵² (Emanuel, 2008, p. 128).

Por otro lado, los voluntarios sanos que participan de la investigación PEH son un grupo diverso y podría pensarse que carecen de características generalmente asociadas con pacientes y poblaciones vulnerables, como capacidad de decisión deteriorada a causa de la enfermedad, falsas expectativas con respecto a los beneficios que obtendrán de la investigación, influencia inapropiada del médico. No obstante, se podría plantear una vulnerabilidad por desventaja económica o educativa ya que, en la actualidad, los adultos jóvenes y de mediana edad sanos son la población participante elegida para la mayoría de la investigación PEH, a los cuales se les “ofrece un pago”⁵³. Ya que los voluntarios tienden a ser “personas que necesitan dinero y tienen mucho tiempo de sobra: los desempleados, los estudiantes universitarios, los trabajadores contratados, ex-convictos, etc.” (Elliott, 2008a), las prácticas actuales de reclutamiento de la investigación PEH

⁵² “If scientifically appropriate individuals or groups are identified as vulnerable, specific safeguards to protect the population should be implemented, such as consent monitoring or independent capacity assessment, independent clinical monitoring, ensuring confidentiality, and ensuring that potential research participants are free to decline joining the study” (Emanuel, 2008, p. 128).

⁵³ “The phrase “offer of payment” is an umbrella term used to capture all instances in which money—either cash or cash equivalent—is provided to research participants” (Largent y Lynch, 2017)

plantean preguntas sobre la calidad de los datos, los riesgos para los participantes y la explotación (Dresser, 2009).

Por un lado, el pago a los participantes puede dificultar su protección ya que los criterios de elegibilidad, además de promover la calidad de los datos, excluyen de la investigación a individuos cuyas condiciones físicas, hábitos y exposiciones de estudios previos los hacen inusualmente vulnerables al daño de las intervenciones de investigación. Cuando las personas ocultan información para no ser excluidas, ponen en peligro su seguridad (Elliott, 2008b). En palabras de Dresser:

“(…) Si el pago promueve el ocultamiento y el ocultamiento pone en peligro a los sujetos, la dependencia de los voluntarios remunerados puede ser inconsistente con el mandato de minimizar los riesgos para los sujetos.” (Dresser, 2009, p. 7)

Por otro lado, el pago a los voluntarios de la investigación PEH plantea también preocupaciones sobre la explotación (Shamoo, 2006), es decir, cuando alguien toma ventaja injusta sobre otros. Según Dresser, “la cuestión es si quienes llevan adelante la investigación PEH imponen una proporción desproporcionada de las cargas de investigación exploratoria a las personas de bajos ingresos mediante el uso de incentivos financieros” (Dresser, 2009, p. 7).

Si bien este trabajo concuerda con que se les ofrezca un pago justo a los participantes de la investigación PEH, también es necesario prestar especial atención a la vulnerabilidad de los participantes a fin de prevenir cualquier tipo de explotación. Para ello, el concepto de “capas de vulnerabilidad” (Luna, 2008, 2019) es sumamente útil ya que le otorga flexibilidad al concepto e incluye elementos del contexto en el cual se encuentran los individuos,

“(…) No hay una “sólida y única vulnerabilidad” que agote la categoría, puede haber diferentes vulnerabilidades, diferentes capas operando. Estas capas pueden

superponerse y algunas pueden estar relacionadas con problemas del consentimiento informado, mientras que otras lo estarán con las circunstancias sociales.” (Luna 2008, p.8)

De esta manera, el concepto de vulnerabilidad por capas es una herramienta para sumar en la selección de los participantes para investigación PEH porque, al considerar el contexto de los individuos, resulta más sencillo evaluar si los objetivos científicos de la investigación justifican la selección (inclusión y exclusión) de un grupo en particular, sin incluir ni excluir injustamente a causa de la vulnerabilidad del grupo o algunos individuos de este.

(5) Incertidumbre y equilibrio riesgo-beneficio

La relación riesgo-beneficio es el balance entre los riesgos asociados a la participación en la investigación y los beneficios que se pueden obtener de ello, para una intervención particular, lo cual se compara con las opciones terapéuticas disponibles e incluso, con la opción de no intervenir en absoluto. Como ya se mencionó, el riesgo es la probabilidad de que ocurran acontecimientos adversos graves y/o leves mientras que el beneficio puede ser la reducción de un acontecimiento grave o la mejora en la calidad de vida (Maguire y de Abajo, 2013).

Para la investigación clínica en general se requiere una relación riesgo-beneficio favorable, que los riesgos sean minimizados y razonables en relación con los beneficios a los participantes y a la sociedad en términos de ganancia del conocimiento. Sin embargo, dentro de las guías éticas solo el Código de Nüremberg (1947) establece límites absolutos a los riesgos de investigación estableciendo que “no se debe realizar ningún experimento en el que exista una razón a priori para creer que se producirá la muerte o lesiones incapacitantes; excepto, tal vez, en aquellos experimentos donde los médicos

investigadores también sirvan como sujetos”. Si bien es más específica que otras guías, no habla de calcular probabilidades de que se produzcan estos eventos. Además, el Código tampoco parece permitir investigación potencialmente vital en oncología donde los participantes corren el riesgo de muerte o lesiones incapacitantes (Miller, 2009).

Según Emanuel (2008), la investigación clínica normalmente debería ofrecer a los participantes individuales una relación beneficio-riesgo neto favorable y de eso se trata el principio. Sin embargo, el autor también considera que, en los casos en los que los riesgos potenciales superen los beneficios para los participantes individuales, el valor social de la investigación debe ser suficiente para justificar estos riesgos netos. Por otro lado, Emanuel (2008) reconoce la existencia de incertidumbre en la investigación, al respecto dice que debido a que involucra medicamentos, dispositivos y procedimientos sobre los cuales existe un conocimiento limitado, la incertidumbre sobre el grado de riesgos y beneficios es inherente. Y agrega que la incertidumbre es mayor en la fase inicial de la investigación, como sería el caso de la investigación PEH.

Son necesarios 3 puntos para cumplir con este principio (Emanuel, 2008), primero, es necesario delinear y minimizar los riesgos⁵⁴ asociados con la participación en la investigación, para ello, los investigadores deben el tipo, la probabilidad y la magnitud de los riesgos. En la medida de lo posible, la evaluación de los riesgos debe basarse en los datos empíricos disponibles, no en la intuición o la especulación, sin embargo, esto es particularmente difícil en la investigación PEH.

Segundo, deben identificarse el tipo, la probabilidad y la magnitud de los beneficios relevantes de la investigación, es decir, aquellos asociados a mejoras en la salud derivados de la investigación. En cambio, los beneficios para la sociedad a través de la generación de conocimiento se asumen si la investigación se considera de valor

⁵⁴ Los riesgos no se limitan a los riesgos físicos, sino que también deben abarcar los posibles riesgos psicológicos, sociales y económicos.

social y científicamente válida. Otros beneficios como el pago, o los servicios médicos complementarios no relacionados con la investigación, no deben considerarse en la evaluación de riesgo-beneficio; de lo contrario, simplemente aumentando esta clase de beneficios podría permitir la justificación de investigaciones más arriesgadas.

Tercero, se deben comparar los riesgos y los posibles beneficios de las intervenciones de investigación para los participantes individuales. Según Emanuel:

“En general, cuanto más probables y/o más severos sean los riesgos potenciales, mayor probabilidad y/o magnitud deben ser los posibles beneficios; a la inversa, la investigación que conlleva riesgos potenciales que son menos probables y/o de menor gravedad puede tener beneficios potenciales más inciertos y/o circunscritos. Es importante destacar que esta comparación de riesgos y beneficios debe tener en cuenta el contexto en el que viven los participantes y los riesgos que realmente enfrentan” (Emanuel, 2008, p. 128).

Al final del desarrollo de este principio, Emanuel (2008) aclara que es necesaria una evaluación más compleja cuando la investigación clínica presenta pocos o ningún beneficio potencial para los participantes individuales, como podría suceder en los estudios de seguridad y farmacocinética de fase I, investigación PEH e incluso en algunas investigaciones epidemiológicas, o cuando los riesgos superan los beneficios potenciales para los participantes individuales. En estos casos, es necesaria una evaluación más compleja, que determine si los beneficios sociales en términos de conocimiento adquirido justifican los riesgos excesivos para los participantes individuales, cálculo de “conocimiento del riesgo” (Weijer, 2000).

Sin embargo, no hay reglas preestablecidas sobre cómo se deben equilibrar los posibles beneficios sociales frente a los riesgos individuales. Según Emanuel (2008), “la apelación a un enfoque utilitarista de maximización, como en el análisis de costo-

beneficio, es bastante controvertido, tanto moralmente como porque muchos riesgos y beneficios de la investigación no son fácilmente cuantificables en escalas conmensurables”⁵⁵. Sin embargo, estas comparaciones se hacen y las regulaciones exigen que los investigadores y los comités de ética de investigación las hagan.

En el caso particular de la investigación PEH, que requiere voluntarios sanos, los riesgos tienen que ser acordes y justificados por los beneficios para la sociedad, ya que probablemente ellos no se beneficien con los resultados o la intervención de la investigación. Los voluntarios sanos participan en una gran variedad de estudios, que van desde estudios sociales/conductuales, epidemiológicos o de recolección de muestras, todos ellos de bajo riesgo, pero también participan de estudios más riesgosos que involucran exposiciones intencionales a agentes ambientales (como la contaminación del aire o productos químicos industriales) o drogas/productos biológicos (por ej., ensayos de fase I)⁵⁶ (Resnik, 2018).

“En términos médicos, incluimos aquí experimentos fisiológicos simples que involucran ejercicio, p. en estudiantes, procedimientos tales como recolectar orina, tomar medidas de altura y peso, o una sola muestra de sangre venosa. En estudios fisiológicos y farmacológicos más complejos o invasivos, es útil considerar no solo la gravedad de un efecto adverso que podría resultar de un procedimiento, sino también la probabilidad de que ocurra. Por lo tanto, utilizamos el término "riesgo mínimo" para cubrir dos tipos de situaciones. La primera es donde hay una pequeña posibilidad de una reacción reconocida que es

⁵⁵ “...the appeal to a utilitarian approach of maximization, as in cost-benefit analysis, is quite controversial both morally and because many risks and benefits of research are not readily quantifiable on commensurable scales” (Emanuel, 2008).

⁵⁶ “Healthy volunteers participate in a variety of studies, ranging from low-risk social/ behavioral, epidemiological, or sample collection studies to riskier ones involving intentional exposures to environmental agents (such as air pollution or industrial chemicals) or drugs/biologics (e.g. Phase I trials)” (Resnik, 2018).

en sí misma trivial, p. dolor de cabeza o sensación de letargo. El segundo es donde hay una posibilidad muy remota de una discapacidad grave o la muerte. Consideramos que este segundo riesgo para el voluntario sano es comparable, por ejemplo, al de volar como pasajero en un avión programado” (Hoffenberg, 1986).

Las regulaciones no limitan los riesgos a los que pueden estar expuestos los voluntarios sanos que participan en la investigación; solo requieren que los riesgos sean razonables en relación con los beneficios esperados (45 CFR 46.111). Con respecto a los beneficios esperados, los voluntarios sanos no reciben beneficios como el tratamiento médico, pero según Resnik (2018), la mayoría de los voluntarios sanos consideran el dinero que reciben de la participación como un beneficio. Sin embargo, se desalienta a los comités de ética de investigación de tratar los pagos como un beneficio en su cálculo de riesgo/beneficio. En cambio, deben considerar si los riesgos para los voluntarios sanos son razonables en relación con los beneficios de la investigación para la sociedad.

Por otro lado, en una reciente revisión sistemática de 475 estudios de voluntarios sanos para examinar el riesgo de daño, Johnson (2016) concluyó que en los ensayos de fase 1, los voluntarios sanos presentan un bajo riesgo de sufrir un daño grave o severo, informando que los eventos adversos de gravedad moderada ocurrieron a una tasa de 46/1000 participantes por día de monitoreo.

Según Jonseny Miller (2008), la identificación de riesgos involucra la evaluación de la probabilidad, magnitud y duración del daño, así que propone tres preguntas:

“Primero, ¿cuál es la probabilidad de que las intervenciones de la investigación producirán daños a la salud o el bienestar de los participantes? En segundo lugar, ¿qué tan grave es el daño potencial de las intervenciones del estudio? Tercero, ¿cuánto tiempo dura el daño potencial esperado si ocurre, y es tratable o reversible? La evaluación de riesgos incluye la consideración de la incomodidad

o angustia temporal asociada con las intervenciones de investigación, así como el daño físico duradero.” (Jonsen y Miller, 2008, p. 484)

Estas preguntas tratan de estimar el riesgo, pero en el caso de investigación PEH muchas veces resulta difícil responder estas preguntas porque hay cierto grado de incertidumbre⁵⁷ sobre el daño potencial y, muchas veces, no se conoce, sobre todo cuando se habla de probar terapias emergentes (trasplante de células madre, terapia génica, etc.). Si bien se cree que la investigación PEH en general no representa un alto riesgo para los participantes, existen una variedad de estudios clínicos con voluntarios sanos que suponen más que riesgos mínimos de daño o incomodidad. Estos incluyen los ensayos de fase 1 de intervenciones sin ningún modo de uso probado con anterioridad (investigational drugs), los estudios que inducen a los síntomas psiquiátricos, estudios de exposición (challenge trials) en los que se expone a los participantes a una infección de manera intencional y la investigación toxicológica que involucra sobredosis controlada de fármacos (Miller, 2003a). Entonces, ¿cómo minimizar riesgos que muchas veces ni se pueden estimar? Los riesgos deben minimizarse dentro del contexto del diseño y la realización de investigaciones PEH con valor social/científico y validez científica.

Es importante reconocer que la evaluación de riesgo-beneficio de la investigación es principalmente prospectiva. Como señaló Henry Beecher en 1966, “Un experimento es ético o no desde sus inicios. No se vuelve ético *post-hoc*” (Beecher, 1966). Es decir, si un voluntario sano muere como resultado de la participación en la investigación, esto no implica que la investigación no siguió normas éticas. De la misma manera, si ningún voluntario sano sufre daños graves o muere y se obtienen resultados socialmente valiosos, esto tampoco implica que la investigación está éticamente justificada y/o que se hayan cumplido con los principios éticos apropiados. La atención más cuidadosa al diseño del

⁵⁷No es posible estimar la probabilidad de que un efecto adverso ocurra.

estudio y al monitoreo de seguridad no puede eliminar completamente las posibilidades, aunque sean remotas de exponer a participantes sanos a daños graves e irreversibles. Debido a que la investigación PEH implica la experimentación en condiciones de incertidumbre, no pueden estimarse todos los riesgos y no necesariamente se desatendieron las normas éticas cuando causa daño a los participantes de la investigación (Miller, 2003a). Pero bajo ningún punto de vista esto justifica no extremar los cuidados en cada detalle de la investigación PEH de manera que sea conducida bajo claras normas éticas.

(6-7) Revisión independiente y consentimiento informado

La revisión ética independiente de todos los protocolos de investigación clínica es necesaria, según Emanuel (2008), por dos razones: (1) para minimizar las preocupaciones sobre los conflictos de intereses de los investigadores y (2) para garantizar la responsabilidad pública. Por un lado, los investigadores tienen intereses legítimos múltiples que pueden entrar en conflicto y, sin saberlo, pueden distorsionar o socavar sus juicios sobre el diseño, la realización y el análisis de la investigación, así como el cumplimiento de los requisitos éticos. De esta manera, la revisión independiente por parte de personas no afiliadas a la investigación ayuda a minimizar el impacto potencial de tales conflictos de intereses. Además, los revisores independientes pueden asegurar a los posibles participantes que la investigación que están considerando es ética.

Por otro lado, la revisión independiente también es importante para velar por la responsabilidad social. Dado que la investigación conlleva riesgos para los participantes en beneficio de la sociedad, la revisión independiente del cumplimiento de los requisitos éticos asegura a los miembros de la sociedad que las personas que se inscriban en la investigación serán tratadas con ética.

Para cumplir con este principio, se deben tener en cuenta 4 puntos, primero, se deben seguir los procedimientos establecidos por la ley y el reglamento, que pueden variar según el lugar donde se realiza la investigación. Segundo, la revisión no sólo debe ser independiente sino también competente. Es decir, los miembros de los comités de ética de la investigación no deben tener ningún conflicto con los investigadores o el estudio de investigación y, además, deben tener la experiencia suficiente, o poder acceder a consejos, en las áreas científicas, clínicas y estadísticas necesarias para evaluar el protocolo de investigación.

Tercero, la revisión debe ser transparente, lo cual implica que se den las razones de las decisiones del comité para que observadores evalúen si son apropiadas y si se han abordado las consideraciones pertinentes. Por último, dada la creciente complejidad de la investigación, con frecuencia ocurren múltiples revisiones independientes, pero esto no constituye un requisito de este principio.

En el caso de la investigación PEH, la revisión independiente debe asegurar que los resultados esperados sean valiosos social y científicamente ya que pondrán en riesgo a los participantes, voluntarios sanos, que no se benefician de la investigación. Los investigadores podrían no ser totalmente objetivos cuando proponen el diseño, los métodos, los resultados esperados y los riesgos; no necesariamente debido a falta de integridad sino más bien a causa de que ellos deben también pensar en avanzar en su carrera, obtener subsidios, publicar resultados, cuidar a los participantes, evaluar los datos preliminares y los obtenidos, etc. De esta manera, la revisión independiente asegura a los participantes y a la sociedad que el estudio no se llevará a cabo en vano y no se expondrá a los participantes a riesgos innecesarios (London, 2012; OPS-OMS, 2013). Para que esto funcione, la revisión independiente debe estar a cargo de expertos en varias áreas temáticas como lo que se va a investigar, ética, farmacología, regulaciones locales, etc.

Un principio que ayuda a la revisión independiente para asegurar la protección de los voluntarios es el proceso de consentimiento informado, bien construido y explicado a los participantes de la investigación. Además, el propósito del consentimiento informado es mostrar respeto por la autonomía de las personas, permitiendo que decidan si (y cómo) contribuyen a la investigación.

Según Emanuel (2008), para garantizar que los individuos tomen decisiones racionales y libres sobre si el ensayo de investigación está en consonancia con sus intereses, es necesario que la persona que consienta tenga la capacidad para comprender y tomar decisiones, reciba información relevante sobre el estudio de investigación, comprenda esa información y consienta voluntariamente y sin coerción.

Para cumplir con este principio, se requieren 7 puntos (Emanuel, 2008), primero, los procedimientos de reclutamiento y los pagos para los participantes deben ser consistentes con las prácticas culturales, políticas y sociales de los participantes potenciales. Segundo, la divulgación de información tanto escrita como verbal debe ser sensible a la cultura y el contexto de los participantes, lo cual implica una asociación colaborativa. Después de la divulgación, los participantes deben ser capaces de comprender la información y dar su consentimiento sin ninguna presión o conceptos erróneos importantes.

Tercero, la divulgación de información relevante sobre la investigación debe ser completa y precisa, pero no abrumadora. Cuarto, algunas investigaciones implican la inscripción de personas que no pueden dar su consentimiento debido a su edad, incapacidad mental permanente, pérdida aguda de funciones mentales u otras razones. En estos casos, los investigadores deben tener una estrategia para obtener el permiso de los representantes legalmente autorizados de los posibles participantes. Quinto, se contemplan los casos en los que se requieran “esferas de consentimiento” (jefes de

familia, los directores de escuela, los ancianos de las aldeas o los líderes comunitarios) antes de que los investigadores puedan invitar a participar individualmente. Con algunas excepciones, como la investigación de emergencia, es inaceptable suplantar el consentimiento individual de los adultos competentes por el consentimiento de la familia o la comunidad, estas solo dan permiso para acercarse a las personas.

Sexto, se deben utilizar procedimientos de consentimiento que sean aceptables dentro del contexto local, verificando la participación voluntaria de las personas. Por último, se debe garantizar que las personas sean conscientes de su derecho a negarse a participar o retirarse de la investigación y que sean realmente libres de hacerlo.

Si bien se considera que los voluntarios sanos involucrados en la investigación PEH no presentan en general problemas a la hora de dar consentimiento informado porque no se confunden con respecto a los beneficios que obtendrán, ni pueden ser influenciados por el médico, sí pueden ser influenciados por un ofrecimiento de pago inadecuado por su participación. Por esto, se debe evaluar cuidadosamente las “capas de vulnerabilidad” (Luna, 2008, 2019), teniendo en cuenta el contexto social y situación educativa y económica de los voluntarios para asegurar un verdadero proceso de consentimiento.

Aunque el proceso de consentimiento informado es un elemento de suma importancia para la ética de la investigación, no justifica éticamente la investigación clínica, pero, por el contrario, una investigación clínica necesita del proceso de consentimiento informado para ser ética.

(8) Respeto por los participantes de la investigación primera en humanos

Aunque este punto parece obvio, debe quedar claro que el respeto por los participantes de la investigación clínica debe ser antes, durante y luego de la investigación y va más allá del proceso de consentimiento informado.

Según Emanuel (2008), para cumplir con este principio se deben tener en cuenta 4 puntos, primero, monitorear la salud y el bienestar de los participantes e intervenir para prevenir o tratar los daños que pudieran resultar de las reacciones adversas, eventos adversos o cambios en el estado clínico asociados con la investigación. Segundo, deben cumplirse las promesas de confidencialidad y deben implementarse procedimientos para proteger la confidencialidad, aclarando que nunca se podrá garantizar la confidencialidad absoluta.

Tercero, el respeto incluye permitir que los participantes cambien de opinión, pudiendo retirarse sin penalización. Cuarto, proporcionar toda nueva información sobre el impacto de la intervención o sobre la condición clínica del participante durante el curso de la investigación a medida que esta se obtiene. Además,

“Los investigadores también deben desarrollar estrategias explícitas para informar a los participantes y las comunidades anfitrionas de los resultados de la investigación. Habiendo participado en la investigación y asumido los riesgos, los participantes y las comunidades de acogida tienen derecho a saber lo que se encontró y sus implicaciones para la salud pública y las políticas de atención de la salud”⁵⁸ (Emanuel, 2008, p. 131).

Finalmente, se debe planificar la atención de los participantes cuando finalice la investigación. En algunos casos, esto puede implicar simplemente la derivación a un proveedor de atención primaria. En otros casos, esto puede requerir que los investigadores encuentren estrategias creativas para brindar acceso a tratamientos que beneficien a los participantes, incluso cuando estas intervenciones no tengan licencia.

⁵⁸ “Researchers should also develop explicit strategies to inform participants and host communities of the results of the research. Having participated in research and assumed risks, the participants and host communities have a right to know what was found and its implications for public health and health-care policies” (Emanuel, 2008, p. 131).

Todo lo mencionado, debe cumplirse también para la investigación PEH, particularmente importante resulta importante respetar la privacidad de los participantes y la de sus datos. También mantenerlo informado durante la investigación sobre el estado de su salud, si han aumentado los riesgos o hay nuevos, teniendo la oportunidad de salir de la investigación cuando lo considere, y ser apartado de la investigación si peligrara de alguna manera su salud. Además, una vez terminada la investigación, se le debe informar sobre los resultados obtenidos, especialmente a aquellos voluntarios sanos que no tienen un beneficio, sino que será la sociedad la beneficiada.

Luego de analizar los requisitos éticos y científicos necesarios para justificar la investigación PEH es necesario destacar los requisitos particulares que demanda este tipo de investigación. Con respecto al valor científico y social, debe estar bien definido ya que será el beneficio a la sociedad lo que deberá justificar los riesgos a los que se exponen los participantes. Con respecto a la validez científica, se debe hacer un riguroso análisis de los trabajos preclínicos sobre los cuales se funde la investigación PEH ya que, si estos carecen de validez científica, toda la investigación carecerá de validez. Con respecto a la selección equitativa de los participantes, se deberá procurar no influenciar su participación con un pago indebido y analizar la vulnerabilidad según el contexto social de los participantes para no incluir ni excluir injustamente voluntarios. Con respecto a la relación de riesgo-beneficio, aunque no sea favorable debe, al menos, haber un equilibrio, y bajo ningún motivo los riesgos deben superar los beneficios. Además, no deben subestimarse los riesgos y prestar atención especial a la incertidumbre. Con respecto a la revisión independiente, se debe contar con expertos en múltiples áreas de manera de garantizar un buen análisis ético y científico de la investigación PEH. Con respecto al proceso de consentimiento informado, debe diseñarse y tomarse de manera tal de detectar influencias indebidas en los participantes. Con respecto al respeto por los participantes de

la investigación, se deben tener los mismos cuidados que para cualquier investigación clínica, pero sumarle a esto que estos voluntarios sanos son más altruistas que los pacientes y aunque no se puedan beneficiar en absoluto de la investigación se les debe dar a conocer los resultados obtenidos.

(9) Evaluación de la eficacia potencial en la investigación primera en humanos

El requisito adicional que aquí se plantea sobre evaluar la eficacia ya desde los ensayos tempranos en humanos es una propuesta de Kimmelman y Federico (2017). Nótese que la evaluación de la eficacia potencial, no quiere decir que se deba evaluar la eficacia de la intervención en los voluntarios sanos, esto sería imposible porque no padecen la enfermedad. La evaluación que se propone es realizar un análisis teórico de la potencial eficacia con el fin de reducir las tasas de fracaso y los costos de desarrollo de fármacos. “Actualmente, más de la mitad de los medicamentos que alcanzan las pruebas en humanos en etapas posteriores (ensayos de fase II y III) fallan porque no demuestran eficacia. Hoy, la evaluación de la evidencia preclínica es especialmente importante”⁵⁹ (Kimmelman y Federico, 2017, p. 26).

Este autor asegura que muchos estudios de investigación PEH se inician sobre la base de evidencia endeble y poco analizada. “En toda la ciencia médica, los estudios preclínicos están plagados de diseño, implementación e informes deficientes. Varias investigaciones sugieren que la magnitud de los efectos observados en muchos estudios preclínicos no es reproducible, o no reflejan los escenarios clínicos previstos”⁶⁰ (Kimmelman y Federico, 2017, p. 26). Este hecho es preocupante, no sólo por la

⁵⁹ “Currently, more than half of drugs that reach later-stage (phase II and III trials) human testing fail because they do not demonstrate efficacy. Today, the evaluation of preclinical evidence is especially important” (Kimmelman y Federico, 2017, p. 26).

⁶⁰ “Across medical science, preclinical studies are plagued by poor design, implementation and reporting. Several investigations suggest that the magnitude of effects seen in many preclinical studies are not reproducible, or do not reflect intended clinical scenarios” (Kimmelman y Federico, 2017, p. 26).

incertidumbre asociada a la investigación PEH y que podría resultar en daños a los voluntarios sanos, sino también porque, aunque la probabilidad de daños severos en general sea baja, se somete a participantes a investigaciones predestinadas a fracasar. Lo cual, iría en contra de la premisa de justificar los riesgos con los beneficios a la sociedad, sino que los participantes soportarían cargas sociales inútiles, además ellos no estarán disponibles para otros estudios que sí son prometedores.

Por otro lado, los gastos que implican llevar adelante estos estudios mal planteados y con poca evidencia robusta que los sustente conducirá en último término al aumento del precio de los fármacos. Es decir, “el desarrollo de medicamentos es costoso, en términos de dinero y personas”⁶¹ (Kimmelman y Federico, 2017, p. 26). Es por esta razón que Kimmelman y Federico (2017) propone hacer una evaluación de eficacia desde los ensayos tempranos en humanos y lo articula a través de tres preguntas que se detallarán a continuación. Nótese que la evaluación es a través de estas preguntas, no quiere decir que se deba evaluar eficacia de la intervención en los voluntarios sanos ya que esto sería imposible porque no padecen la enfermedad.

La guía de “tres preguntas para evaluar la promesa clínica” al juzgar “la eficacia de una droga” que alienta a los revisores a considerar una base de evidencia más amplia dice:

“La ética requiere una evaluación clara del potencial de una droga. Estas preguntas pueden ayudar a proporcionar claridad.

[1] ¿Cuál es la probabilidad de que la droga pruebe ser clínicamente útil?

- ¿Cómo se han desempeñado otros fármacos de la misma clase o contra el mismo blanco en ensayos con seres humanos?

⁶¹ “Drug development is costly, in terms of money and people” (Kimmelman y Federico, 2017, p. 26).

- ¿Cómo les ha ido a otros fármacos para tratar el mismo proceso de la enfermedad?

[2] Supongamos que la droga funciona en humanos. ¿Qué probabilidad hay de observar los resultados preclínicos?

- ¿Son los efectos de tratamiento observados en animales lo suficientemente numerosos y consistentes como para sugerir un beneficio tangible para los pacientes?
- ¿Qué tan bien reflejan los modelos animales la enfermedad humana?

[3] Supongamos que la droga no funciona en humanos. ¿Qué probabilidad hay de observar los resultados preclínicos?

- ¿Se han minimizado los efectos de la variación y el sesgo aleatorios (por ejemplo, mediante tamaños de muestra, aleatorización, enmascaramiento, curvas dosis-respuesta y controles adecuados)?
- ¿Las condiciones del experimento (por ejemplo, la edad de los modelos animales, el tiempo de tratamiento y resultados) coinciden con escenarios clínicos?
- ¿Se han reproducido los efectos en diferentes modelos y/o en laboratorios independientes?”⁶² (Kimmelman y Federico, 2017, p. 26, editado).

⁶² “Ethics requires clear-eyed evaluation of a drug’s potential. These questions can help provide clarity.

What is the likelihood that the drug will prove clinically useful?

- How have other drugs in the same class or against the same target performed in human trials?
- How have other drugs addressing the same disease process fared?

Assume the drug works in humans. What is the likelihood of observing the preclinical results?

- Are the treatment effects seen in animals large and consistent enough to suggest a tangible benefit to patients?
- How well do animal models reflect human disease?

Assume the drug does not work in humans. What is the likelihood of observing the preclinical results?

- Have effects of random variation and bias been minimized (for example by sample sizes, randomization, blinding, dose-response curves and proper controls)?
- Do the conditions of the experiment (for instance age of animal models, timing of treatments and outcomes) match clinical scenarios?
- Have effects been reproduced in different models and/or in independent laboratories?” (Kimmelman y Federico 2017, p. 26)

Con estas preguntas se busca alentar a los revisores a hacer un análisis más exhaustivo de los estudios preclínicos que sustentan la investigación PEH y, en base a esto, pueden determinar si la investigación que quiere llevarse adelante está bien sustentada. Sin embargo, pocos estudios contarían con respuestas favorables a estas preguntas debido a que la investigación preclínica utiliza modelos y escenarios más ideales que los que se encuentran en pacientes reales. Es por esta razón que se insiste en el continuo entre investigación preclínica y clínica, de manera que puedan nutrirse entre sí. La investigación preclínica puede mejorar muchos aspectos de cómo se lleva a cabo la investigación y cómo se generan y analizan los datos, pero debe saber qué problemas clínicos debe tratar de resolver y esto lo saben los investigadores clínicos y médicos. Por esta razón, Kimmelman (2015) propone que la información que se traslada de la investigación preclínica a la clínica, además de ser confiable, debe servir para ayudar a determinar los valores y límites para una combinación de intervenciones a probar en seres humanos.

CAPÍTULO III

¿Cómo se regula la investigación primera en humanos?

En el primer capítulo se ha tratado de delimitar y definir la investigación PEH. En el segundo capítulo se discutió sobre los requisitos éticos y científicos que justifican la investigación. En este tercer y último capítulo se hará una revisión y posterior comparación de las guías disponibles sobre la regulación de la investigación PEH. Además, se enunciarán los criterios para tener en cuenta para evaluar ética y científicamente este tipo de investigación.

Guías y regulaciones sobre la investigación primera en humanos

En este apartado se hará una revisión de las regulaciones por parte de la European Medicines Agency (EMA) y Food and Drug Administration (FDA) sobre la investigación PEH. Luego se compararán los enfoques, bastante diferentes, de ambas guías con respecto a la intención y tipo de investigación PEH al que apuntan. Además, se comentará brevemente la reglamentación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para este tipo de investigación en Argentina.

Guía de la European Medicines Agency (EMA)

La guía de la EMA sobre investigación PEH está disponible desde 2007 pero se ha ido revisando y la última revisión entró en vigor en febrero de 2018. La guía se titula “Guía sobre estrategias para identificar y mitigar los riesgos de los ensayos PEH y ensayos clínicos tempranos con medicamentos en investigación” y en su introducción

menciona que “el objetivo de los ensayos PEH es evaluar un producto medicinal para investigación [investigational medicinal product] (PMI) en humanos por primera vez, estudiar la farmacología humana, la tolerabilidad y la seguridad del PMI y comparar cómo los efectos observados en estudios no clínicos se traducen en humanos.”⁶³ (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2017, p. 4)

Los alcances de la guía abarcan los ensayos que generan conocimiento inicial en humanos sobre tolerabilidad, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de nuevos PMI químicos y biológicos. Estos ensayos también pueden incluir la recopilación de datos en, por ejemplo, interacciones entre alimentos o medicamentos, diferentes grupos de edad o género, pruebas de concepto y biodisponibilidad relativa de diferentes formulaciones. Estos ensayos a menudo se realizan en voluntarios sanos, pero también pueden incluir pacientes. Es decir, esta guía apunta a la investigación PEH y ensayos clínicos tempranos.

Además, la guía sienta las bases legales para su aplicación, que incluye la observación de muchas otras reglamentaciones. Por lo tanto, esta guía no se puede utilizar sola, sino que también hay que tener en cuenta reglamentaciones específicas previas.

Dentro de las consideraciones generales, la guía admite que existe cierto grado de incertidumbre sobre los riesgos y también los beneficios que puedan conllevar la investigación PEH y los ensayos clínicos tempranos. Esta incertidumbre podría ser causada por un conocimiento particular, o la falta de él, con respecto al modo de acción del PMI, la presencia o ausencia de biomarcadores, la naturaleza del blanco terapéutico, la relevancia de los modelos animales disponibles y/o hallazgos en estudios no clínicos sobre la seguridad. Además, los riesgos también pueden derivarse de las características de la población a estudiar, ya sean voluntarios sanos o pacientes, incluidos posibles

⁶³ “The purpose of FIH trials is to evaluate an investigational medicinal product (IMP) in humans for the first time, to study the human pharmacology, tolerability and safety of the IMP and to compare how effects seen in non-clinical studies translate into humans” (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2017, p. 4).

polimorfismos genéticos y fenotípicos que influyen en la farmacodinámica y farmacocinética.

A su vez, la responsabilidad de definir el grado de incertidumbre del PMI y proporcionar una descripción de cómo los potenciales riesgos se manejarán dentro del diseño y la conducción de la investigación es responsabilidad exclusiva del patrocinador. La calidad de los documentos que respaldan la presentación debe ser adecuada en formato y contenido científico para proporcionar la información, de manera que permita una evaluación significativa cómo se minimizarán los potenciales riesgos.

Para tratar de reducir la incertidumbre es esencial que en el proceso de diseño de la investigación se intente identificar y minimizar los riesgos potenciales, para ello, la guía propone ciertas estrategias en función del grado de incertidumbre:

- Garantizar la calidad adecuada del PMI;
- Realización de pruebas preclínicas adicionales para obtener datos relevantes que sirvan a la evaluación de riesgos, estas pueden incluir datos para respaldar la relevancia de los modelos animales, por ejemplo, utilizando material derivado de humanos (tejidos, células);
- Aplicar un fundamento científico en la selección de la dosis inicial, para la intensificación de la dosis y al definir la exposición máxima que se logrará;
- Aplicación de medidas apropiadas de mitigación de riesgos en el diseño y la realización de la investigación PEH y ensayos clínicos tempranos.

Calidad:

Para garantizar la calidad adecuada del PMI, es necesario realizar una formulación adecuada del fármaco candidato. Los requisitos con respecto a la caracterización fisicoquímica son los mismos para todos los compuestos químicos, mientras que para los

productos complejos o biológicos puede ser necesaria una caracterización más extensa (la cual no está incluida en la guía). Estos requisitos incluyen la determinación de la fuerza y potencia, la calificación del material utilizado y la fiabilidad de las (muy) pequeñas dosis.

Para clarificar el alcance de estos requisitos, la guía explica que, por un lado, los métodos utilizados para la determinación de la potencia del compuesto candidato deben ser relevantes, confiables y calificados ya que esto determinará la dosis inicial segura. Como las principales decisiones clínicas se basarán en el conocimiento derivado de datos preclínicos, es importante reducir la incertidumbre teniendo, al principio de la investigación, un material de referencia robusto para medir adecuadamente la actividad biológica del candidato.

Por otro lado, la calificación del material utilizado se refiere a la caracterización adecuada del compuesto candidato, incluida su heterogeneidad, perfil de degradación, impurezas relacionadas con el producto y el proceso. Se debe prestar especial atención a la idoneidad de los métodos para caracterizar la sustancia activa y el producto terminado ya que, durante su desarrollo, el compuesto candidato puede cambiar su composición con respecto al utilizado en los estudios preclínicos. Finalmente, la fiabilidad de dosis muy pequeñas tiene que ver con que la formulación deseada sea adecuada para proporcionar la dosis requerida.

Aspectos preclínicos:

Tanto el desarrollo como la evaluación de un nuevo PMI son un proceso gradual que involucra información sobre eficacia y seguridad en animales y, sobre todo, en humanos. De esta manera, los datos preclínicos deben ser relevantes y de validez científica ya que sientan las bases de la investigación PEH y los ensayos clínicos

tempranos. Por esta razón, los investigadores deben prestar especial atención a las regulaciones sobre la investigación preclínica y asegurarse que los datos obtenidos estén de acuerdo con ellas (por ejemplo, Buenas Prácticas de Laboratorio y conformidad con los principios éticos sobre el uso de animales).

Entre los datos preclínicos requeridos, la guía nombra: demostrar la relevancia del modelo animal utilizado, la naturaleza del blanco terapéutico, farmacodinámica, farmacocinética, seguridad farmacológica y toxicología.

Con respecto a la relevancia del modelo animal utilizado como sustento de la investigación que se pretende llevar adelante, la misma debe estar justificada mediante comparaciones con humanos, pudiéndose incluir:

- expresión, distribución y estructura primaria del blanco terapéutico. Sin embargo, un alto grado de homología no implica necesariamente efectos comparables;
- farmacodinámica;
- metabolismo y otros aspectos farmacocinéticos;
- afinidades de unión entre el fármaco y el blanco terapéutico y entre el fármaco y otros blancos no deseados (off-target binding), también la cinética y ocupación del receptor/ligando.

La guía agrega recomendaciones particulares para cuando los PMI sean moléculas pequeñas o productos derivados de la biotecnología. Todas estas recomendaciones se deben a que pueden existir diferencias cualitativas y cuantitativas en las respuestas biológicas a un PMI en animales en comparación con humanos. En ese caso, se recomienda el uso de sistemas celulares humanos in vitro o material derivado de humanos que podría proporcionar información relevante sobre estas diferencias traslacionales y mejorar la comprensión de la relevancia de los modelos animales.

Con respecto a la naturaleza del blanco terapéutico, se debe tener en claro que este es un factor que en sí mismo puede afectar el riesgo potencial inherente a la administración inicial en humanos. Es por lo que dentro de los datos experimentales y/o bibliográficos se puede incluir, con el fin de acotar el grado de incertidumbre:

- El alcance del conocimiento disponible sobre la función biológica del blanco terapéutico y los posibles efectos “río abajo”⁶⁴ en humanos. Esto debería abarcar la estructura, regulación, distribución tisular y el nivel de expresión del blanco terapéutico y la especificidad de la enfermedad en relación con este, así como las diferencias entre las especies.
- Una descripción de los posibles polimorfismos, la homología y la conservación del blanco terapéutico entre las especies animales y humanas, y el impacto de estos aspectos en los efectos previstos del PMI.
- Objetivos potenciales indeseados estrechamente relacionados estructural y funcionalmente con del blanco terapéutico.

Con respecto a la farmacodinámica, los estudios primarios de farmacodinámica deben abordar el modo de acción relacionado con el uso terapéutico previsto y proporcionar conocimiento sobre la interacción del PMI con el blanco terapéutico previsto. Además, La selectividad y especificidad del PMI, así como la farmacodinámica secundaria, definida como los efectos del PMI en blancos distintos de los deseados, deben evaluarse y documentarse críticamente.

Al definir el grado de incertidumbre asociado con el modo de acción o los efectos del PMI, los aspectos a considerar pueden incluir:

- Un modo de acción que implica la unión irreversible o de larga duración al blanco terapéutico principal;

⁶⁴ Cuando el blanco terapéutico es parte de una vía intracelular, es decir, es activado o inhibido por proteínas y, a su vez, interacciona con otras proteínas “río abajo”, activándolas o inhibiéndolas.

- Efectos a largo plazo debido al perfil farmacocinético del compuesto;
- Exposición previa de humanos a compuestos que tienen los mismos o similares modos de acción del PMI;
- Datos de farmacodinámica después de administración repetida, especialmente cuando se consideran múltiples esquemas de dosis ascendentes;
- Evidencia de modelos animales (por ej., animales knock-out, transgénicos o humanizados) que puedan indicar toxicidad farmacológica potencialmente grave.

Con respecto a la farmacocinética, los datos obtenidos de estos estudios, sumados a los datos toxicocinéticos, deben estar disponibles en todas las especies utilizadas para los estudios de seguridad preclínicos realizados. Deben determinarse y considerarse las exposiciones sistémicas a dosis farmacodinámicamente activas en los modelos animales pertinentes, especialmente cuando se sospecha que los efectos farmacodinámicos contribuyen a posibles problemas de seguridad. Con respecto a la seguridad farmacológica, la guía destaca que los datos de la batería estándar de análisis farmacológicos deben estar antes de comenzar con la investigación. Además, deben realizarse ensayos adicionales en caso de necesitarse o ante la sospecha de algún evento adverso adicional no contemplado.

Con respecto a la toxicología, los efectos resultados de acciones farmacológicas exageradas (toxicidad) no deben ignorarse cuando se establece una dosis inicial segura para los seres humanos y las exposiciones, a las que se observa la toxicidad, deben considerarse para la definición del rango de escalamiento de la dosis. Cuando en los ensayos preclínicos se detecta una toxicidad grave se debería aplicar un enfoque más cauteloso al establecer dosis y aplicar estrategias de mitigación de riesgos la investigación clínica. Además, debería tratar de aclarar el mecanismo de toxicidad, sobre todo cuando se da cercana a las dosis que se pretenden utilizar.

Selección de dosis:

La selección cuidadosa de la dosificación del PMI es un elemento vital para salvaguardar a los participantes que participan en la investigación PEH y los ensayos clínicos tempranos. La guía trata en este apartado sobre la dosis inicial, tanto para voluntarios sanos como para pacientes, el escalado de dosis, la dosis máxima de exposición, el pasaje de una dosificación simple a una múltiple y la ruta de administración.

Con respecto a la determinación de la dosis inicial segura, se debe tener en cuenta el cálculo del nivel de no observación de efectos adversos en estudios preclínicos (NOAEL). El NOAEL es un punto de referencia generalmente aceptado para la seguridad cuando se deriva de estudios apropiados en animales. A este índice se le debe sumar la información ya mencionada de otros estudios preclínicos. También debe determinarse la exposición que muestra los efectos de la farmacodinámica en los estudios de farmacología preclínicos, incluidos estudios en tejidos humanos ex vivo e in vitro, y estos datos deben usarse para determinar el nivel de efectos biológicos mínimo previsto (MABEL) en humanos y la estimación de la dosis farmacológicamente activa (PAD) y/o el rango de dosis terapéutica prevista (ATD) en humanos. Al utilizar estos enfoques, deben tenerse en cuenta las posibles diferencias en la sensibilidad para el modo de acción del PMI entre humanos y animales. La dosis inicial para voluntarios sanos debería ser una dosis más baja que la PAD y, dependiendo del nivel de incertidumbre con respecto a la relevancia para humanos de los hallazgos observados en estudios preclínicos y el conocimiento del blanco terapéutico deseado, la dosis inicial debe estar relacionada con el MABEL, PAD o NOAEL.

Con el fin de limitar aún más las reacciones adversas potenciales en humanos, generalmente se aplican factores de seguridad en el cálculo de la dosis inicial calculados a partir de los puntos anteriores. Para el caso particular de pacientes, se tienen en cuenta los mismos parámetros que para voluntarios sanos, pero a ellos hay que sumarle la naturaleza de la enfermedad y el estado de salud de los pacientes que se incluyen en la investigación.

Con respecto al escalado de dosis, la guía no propone un método, sino más bien repasa los elementos que se fueron mencionando y que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el escalado de dosis. Lo mismo sucede con la determinación de la dosis máxima de exposición y para los casos que se quiera pasar de dosis simple a múltiple dosis. Por último, con respecto a la vía de administración, tampoco establece una preferencia, pero aclara que, en el caso de una administración intravenosa, una infusión lenta puede ser más apropiada que una inyección en bolo. Esto permitiría una interrupción oportuna de la infusión para mitigar un resultado adverso.

Planificación y conducción de investigación primera en humanos y ensayos clínicos tempranos:

Los ensayos deben diseñarse de forma tal que se optimice el conocimiento que se obtendrá del estudio sin exponer a los riesgos a un número excesivo de participantes, al tiempo que se garantiza la seguridad de los participantes. El diseño general del estudio debe justificar la inclusión de cada parte del estudio, teniendo en cuenta los datos que cada uno proporcionará y el tiempo disponible para una evaluación integral. La seguridad no debe verse comprometida por la rapidez de la adquisición de datos o por razones de logísticas.

Las actividades de mitigación de riesgos deben ser proporcional al grado de incertidumbre y los riesgos potenciales identificados. Los aspectos clave del diseño incluyen:

- elección de la población de estudio;
- dosis inicial, dosis máxima y exposición y duración máxima del tratamiento;
- ruta de administración, tasa/frecuencia de las administraciones;
- vida media (farmacocinética y farmacodinámica), y por lo tanto tiempos de eliminación del PMI si los mismos individuos están participando en múltiples cohortes; o acumulación para dosificación múltiple;
- número de participantes por cohorte;
- secuencia e intervalo entre dosificación de participantes dentro de la misma cohorte;
- incrementos de escalada de dosis;
- transición a la próxima cohorte de incremento de la dosis o la siguiente parte del estudio;
- reglas para establecer el criterio clínico de detención de la investigación;
- parámetros de seguridad (y/o efecto) a monitorear e intensidad del monitoreo;
- sitio (infraestructura) donde se llevará adelante la investigación prueba;
- inclusión de placebo.

Particularmente, la guía habla sobre varios elementos del protocolo. Con respecto a la selección de participantes, propone considerar ciertos factores clínicos particulares en la decisión de realizar una investigación PEH con voluntarios sanos o pacientes:

- si las toxicidades previstas y los riesgos asociados pueden justificar la inclusión de voluntarios sanos;
- la presencia relativa del blanco terapéutico en participantes sanos o en pacientes;

- la posible variabilidad de la farmacodinámica y farmacocinética o perfil de seguridad en los pacientes;
- las posibles diferencias entre el grupo de pacientes al que apunta beneficiar la investigación PEH y los participantes sanos que serán enrolados;
- posibles interacciones con el estilo de vida de los individuos, por ejemplo, fumar, usar alcohol o drogas;
- el uso de otros medicamentos adicionales que puedan causar reacciones adversas y/o dificultades en la interpretación de los resultados;
- la capacidad del paciente para beneficiarse de otros productos o intervenciones;
- el beneficio terapéutico previsto del PMI;
- factores relacionados con poblaciones especiales, incluida la edad, el género, la etnia y el genotipo(s).

Se incluyen en la guía precauciones con respecto a la administración del PMI, se considera apropiado diseñar la administración de la primera dosis en cualquier cohorte para que un solo participante reciba una dosis única del PMI activo (a menudo conocido como dosis centinela). A su vez, debe haber un período de tiempo adecuado entre la administración del tratamiento a estos primeros participantes en una cohorte y los restantes en la cohorte para observar las reacciones y los posibles eventos adversos. Por otra parte, los datos obtenidos del participante al que se le administró la dosis centinela deben evaluarse cuidadosamente antes de continuar con la investigación.

Con respecto a las reglas para detener los ensayos con voluntarios sanos, las mismas deben incluir, pero no limitarse a:

- una reacción adversa “grave” (es decir, un evento adverso grave posiblemente relacionado con la administración de PMI) en un participante;

- reacciones adversas “severas”, no graves (es decir, eventos adversos severos, pero no graves posiblemente relacionados con la administración del PMI) en dos participantes de la misma cohorte, independientemente de si están dentro o no del mismo sistema-órgano-clase.

Por último, la guía insiste en el monitoreo de los participantes, el reporte de efectos adversos observados y establecer las responsabilidades del espónsor e investigadores. Para esto, es necesario una infraestructura adecuada y el personal correctamente especializado y preparado para realizar cada una de las tareas.

Luego de los sucesos desafortunados que se cobraron vidas de voluntarios sanos y dejaron a otros con secuelas, la EMA ha respondido y completado con bastante detalle una guía para llevar adelante la investigación PEH con la mayor seguridad posible. Esto no va a eliminar por completo la posibilidad de que ocurran efectos adversos, pero si se siguen estas recomendaciones, se reducirá la peligrosa incertidumbre de este tipo de investigación.

Guía de la Food and Drug Administration (FDA):

Por su parte, la FDA también ha publicado una guía que pretende aclarar qué enfoques preclínicos y clínicos, así como la química, la fabricación y la información de controles, deben considerarse cuando se planifican estudios exploratorios en humanos, incluidos estudios de fármacos estrechamente relacionados o productos terapéuticos biológicos, bajo la aplicación de una nueva droga para investigación [investigational new drug] (NDI) (21 CFR 312). Es llamativo que la guía dice que las reglamentaciones existentes permiten una gran flexibilidad en la cantidad de datos que deben enviarse con una solicitud de NDI pero la FDA cree que los patrocinadores no han aprovechado al

máximo esa flexibilidad y, a menudo, brindan más información de respaldo en los NDI que la requerida por las reglamentaciones.

A los fines de esta guía, el estudio exploratorio NDI pretende describir un ensayo clínico que se realiza temprano en la fase 1, implica una exposición humana muy limitada, y no tiene intención terapéutica o diagnóstica (por ejemplo, estudios de *screening*, estudios de microdosis).

Esta guía se funda en la preocupación gubernamental de reducir el tiempo y los recursos gastados en productos candidatos que probablemente no tendrán éxito. Para esto, se necesitan nuevas herramientas para distinguir lo antes posible a los candidatos prometedores de aquellos que no lo son. Así, se describe algunos enfoques exploratorios iniciales de fase 1 que son consistentes con los requisitos normativos mientras se mantiene la protección necesaria del voluntario, pero que implican menos recursos de lo habitual. Esto permitiría a los patrocinadores avanzar más eficientemente con el desarrollo de candidatos prometedores.

Los estudios exploratorios de NDI generalmente implican una exposición de los voluntarios muy limitada y no tienen un propósito terapéutico o de diagnóstico. Dichos estudios pueden cumplir una serie de objetivos útiles. Por ejemplo, un estudio exploratorio de NDI puede ayudar a los patrocinadores a:

- Determinar si un mecanismo de acción definido en sistemas experimentales también se puede observar en humanos (por ejemplo, una propiedad de unión o inhibición de una enzima);
- Proporcionar información importante sobre farmacocinética;
- Seleccionar el producto más prometedor de un grupo de candidatos diseñados para interactuar con un blanco terapéutico particular en humanos, basado en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas;

- Explorar las características de biodistribución de un producto usando varias tecnologías de imagen.

Cualquiera que sea el objetivo, los estudios exploratorios de NDI pueden ayudar a identificar, al comienzo del proceso, candidatos prometedores y eliminar aquellos que no lo son. Como resultado, pueden ayudar a reducir el número de participantes y recursos, incluida la cantidad de producto candidato, necesarios para identificar medicamentos prometedores. Los estudios discutidos en esta guía implican dosificar a un número reducido de participantes con un rango limitado de dosis durante un período de tiempo corto.

Debido a que los estudios exploratorios de NDI implican la administración de dosis subfarmacológicas de un producto, o dosis que se espera que produzcan un efecto farmacológico, pero no tóxico, el riesgo potencial para los seres humanos es menor que para un estudio tradicional de fase 1 que, por ejemplo, busca establecer una dosis máxima tolerada. Debido a esto, las investigaciones exploratorias NDI en humanos, pueden iniciarse con un apoyo preclínico menor o diferente al requerido para los estudios de NDI tradicionales.

Para comenzar cualquier tipo de prueba en seres humanos, y con el fin de garantizar que los participantes no enfrentarán un riesgo indebido, la información principal para tener en cuenta incluye:

- Información sobre el plan de desarrollo clínico;
- Información sobre química, fabricación y controles;
- Información farmacológica y toxicológica;
- Experiencia previa en seres humanos con la droga candidata o compuestos relacionados, si hay alguna.

Con respecto al desarrollo clínico, los estudios exploratorios de NDI discutidos en esta guía deberían articular la razón fundamental para seleccionar un compuesto (o compuestos) y estudiarlos en un ensayo o ensayos relacionados. Los diseños de este tipo de estudio incluyen estudios de dosis únicas y múltiples. En los estudios de dosis única, se administra una dosis subfarmacológica o farmacológica a un número limitado de participantes (voluntarios sanos o pacientes). Mientras que los estudios clínicos de dosis múltiples pueden diseñarse con criterios de valoración farmacológicos o farmacodinámicos. En los estudios exploratorios de NDI, la duración de la dosificación debe ser limitada (p. e. 7 días). Para estudios de dosis crecientes realizados en un NDI exploratorio, la dosificación debe diseñarse para investigar un punto final farmacodinámico, no para determinar los límites de tolerabilidad.

Con respecto a la caracterización del candidato, se debe tener en cuenta:

- Descripción del producto candidato, incluidas las características físicas, químicas y/o biológicas, así como su fuente (por ejemplo, origen sintético, origen animal, extracto de la planta o derivado de la biotecnología) y clase terapéutica (por ejemplo, radiofarmacéutico, inmunosupresor, agonista, antagonista);
- Descripción de la forma de dosificación e información relacionada con la dosificación;
- Descripción de la formulación o vías de administración a ser utilizadas en el ensayo en humanos;
- El grado y la calidad de los excipientes utilizados en la fabricación del producto candidato en investigación, incluidos los componentes destinados a aparecer en el producto y los que pueden no aparecer, pero que se utilizan en el proceso de fabricación;
- Nombre y dirección del fabricante(s) (si es diferente del patrocinador);

- El método de preparación de los lotes de productos candidatos utilizados en estudios preclínicos y destinados al estudio en humanos propuesto;
- Composición cuantitativa del producto;
- Una breve descripción de los métodos de prueba utilizados para garantizar la identidad, la potencia, la calidad, la pureza y la potencia;
- Información que demuestra la estabilidad del producto durante los estudios de toxicología y una explicación de cómo se evaluará la estabilidad durante los estudios clínicos.

Con respecto al desarrollo de programas de seguridad, se aclara que, si bien la información farmacológica y toxicológica se deriva de las pruebas de seguridad preclínicas realizadas en animales e in vitro, la evaluación toxicológica recomendada para una aplicación exploratoria NDI es más limitada que para una aplicación NDI tradicional. La base para el paquete preclínico reducido es el alcance reducido de un estudio clínico exploratorio NDI. Aunque los estudios exploratorios de NDI en algunos casos inducen efectos farmacológicos, no están diseñados para establecer las dosis máximas toleradas. Además, la duración de la exposición al fármaco en los estudios de NDI exploratorios es limitada. El nivel de las pruebas preclínicas realizadas para garantizar la seguridad dependerá del alcance y los objetivos previstos de los ensayos clínicos.

Hay una serie de objetivos del estudio para los cuales los programas de seguridad preclínicos se pueden adaptar al diseño de este. Los ejemplos incluyen: confirmar que se puede observar un mecanismo de acción esperado en humanos; medir la afinidad de unión o la localización del fármaco; evaluar farmacocinética y metabolismo; comparar el efecto sobre un posible blanco terapéutico con otras terapias. Además, la guía ofrece tres ejemplos al respecto:

Estudios clínicos de farmacocinética o imagenología: involucra estudios de microdosis⁶⁵ para evaluar la farmacocinética o la obtención de imágenes de blancos específicos y están diseñados para no inducir efectos farmacológicos. Debido a esto, el riesgo para los seres humanos es muy limitado.

Actualmente, la FDA acepta el uso de estudios de toxicidad de dosis única en animales para respaldar estudios de dosis única en humanos. Para los estudios de microdosis, se puede usar una sola especie de mamífero (ambos sexos) si se justifica por los datos del metabolismo in vitro y por los datos comparativos de los efectos farmacodinámicos in vitro. La ruta de exposición en animales debe ser por la ruta clínica prevista. Para establecer un margen de seguridad, el patrocinador debería demostrar que un gran múltiplo (p. e. 100X) de la dosis humana propuesta no induce efectos adversos en los animales de experimentación. Se puede usar la escala de animales a humanos en función del área de superficie corporal para seleccionar la dosis que se utilizará en el ensayo clínico.

Debido a que los estudios de microdosis involucran solo exposiciones individuales a cantidades de microgramos de materiales de prueba y debido a que tales exposiciones son comparables a las exposiciones ambientales de rutina, no es necesario realizar pruebas de toxicología genética de rutina. Por razones similares, tampoco se recomiendan estudios de seguridad farmacológica.

Ensayos clínicos para estudiar dosis farmacológicamente relevantes: incluye ensayos clínicos diseñados para estudiar los efectos farmacológicos de los productos candidatos. Se necesitarían datos de seguridad preclínicos más extensos para respaldar la seguridad de dichos estudios. Sin embargo, dado que el objetivo no incluiría la definición

⁶⁵ menos de 1/100 de la dosis calculada de una sustancia de prueba (basada en datos de animales).

de una dosis máxima tolerada, la evaluación puede ser aún menos extensa de lo que normalmente se necesita para respaldar una aplicación NDI tradicional.

A diferencia de los estudios de microdosis, para los ensayos clínicos que evalúan dosis más altas o repetidas, se debe evaluar la seguridad farmacológica de cada producto candidato que se va a analizar.

Estudios clínicos de MOA relacionados con la eficacia: implica estudios clínicos destinados a evaluar los mecanismos de acción (MOA). Para respaldar este enfoque, la FDA aceptará estudios farmacológicos y toxicológicos alternativos o modificados para seleccionar dosis de inicio y esquemas de escalada de dosis. Por ejemplo, estudios de toxicidad o seguridad a corto plazo en dos especies animales basados en una estrategia de dosificación para lograr un punto final clínico farmacodinámico pueden en algunos casos servir como base para seleccionar la dosis de inicio segura para un nuevo fármaco candidato. Estos estudios en animales incorporarían criterios de valoración que se basan en la farmacología de la nueva entidad química y se consideran importantes para la eficacia clínica. Por ejemplo, si el grado de saturación de un receptor o la inhibición de una enzima se consideraran posiblemente relacionados con la efectividad, este parámetro se caracterizaría y determinaría en el estudio en animales y luego se usaría como punto final en una investigación clínica posterior. La dosis y el régimen de dosificación determinados en el estudio en animales se extrapolarían para su uso en la investigación clínica.

La guía finaliza recordando que se espera que las investigaciones se lleven a cabo en el marco de las buenas prácticas de laboratorio y en las conclusiones insiste en que las regulaciones existentes permiten una gran flexibilidad en la cantidad de datos que se deben enviar, dependiendo de los objetivos de la investigación, las pruebas humanas específicas propuestas y los riesgos esperados. Los patrocinadores no han aprovechado al

máximo esa flexibilidad, y la FDA está realizando una serie de esfuerzos para reducir el tiempo dedicado al desarrollo temprano de medicamentos en productos que probablemente no tendrán éxito.

Comparación de las guías de EMA y FDA: distinguir entre la investigación PEH exploratoria y confirmatoria para mejorar su evaluación ética y científica

Es notorio el enfoque completamente distinto de la guía de la FDA comparado con el enfoque de la guía de la EMA. Mientras que la FDA quiere agilizar el desarrollo de nuevas drogas para ahorrar tiempo y recursos, la EMA pone su enfoque en disminuir la incertidumbre sobre los riesgos a los que se expone a los voluntarios. Es necesario aclarar que ambas guías tratan de regular investigación de nuevas drogas, pero la FDA se centra en estudios exploratorios con bajo riesgo porque son limitados en tiempo, voluntarios y dosis del fármaco nuevo a probar. En cambio, la EMA se centra en investigaciones que, si bien también tienen una cantidad limitada de participantes, el fin de estos es establecer la seguridad de los fármacos. Esto hace que los datos que deban obtenerse son mucho más abundantes y rigurosos que los que se deben presentar para estudios exploratorios.

La FDA intenta aumentar la eficiencia en la traslación del conocimiento básico a la clínica con la estrategia de estudios exploratorios cortos, que se aprueben rápido porque no tienen tantos requisitos a cumplir. Esta investigación exploratoria, debiera presentar riesgos mínimos para los participantes porque lo que se intenta probar es algún aspecto de la NDI (farmacodinámica, farmacocinética, etc) por lo cual las dosis son mínimas. El resultado de estos estudios debiera aclarar aspectos sobre la NDI que permitan decidir si es un buen candidato para pasar a los estudios que prueban seguridad.

Si bien esta estrategia de la FDA parece que puede ahorrar recursos filtrando tempranamente NDI que no funcionarán de los que son prometedores, la guía pone mucho énfasis en la flexibilidad de las condiciones a cumplir, minimizando el diseño o el sustento preclínico de estos estudios. Si no se analizan cuidadosamente los trabajos preclínicos que sustentan la NDI, podría suceder que se aprueben muchos proyectos que están destinados a fracasar desde el inicio. Esto, resulta perjudicial para los participantes, porque se enrolan en un protocolo sin sentido y tampoco cumple con el objetivo de ahorrar recursos, más bien todo lo contrario.

La flexibilidad que plantea la FDA no es perjudicial en sí, sino que no debe serlo en términos del sustento preclínico ya que se puede caer en el reemplazo de estudios en animales por el estudio exploratorio directo en seres humanos, lo cual resulta muy peligroso.

Por otro lado, la EMA intenta aumentar la eficiencia en la traslación del conocimiento básico a la clínica con requisitos más rigurosos que apuntan a proteger a los participantes y contar con más información sobre el PMI antes de comenzar la investigación PEH. Es decir, la EMA apunta a mejorar la calidad de los estudios tempranos y que, de esta manera, se prueben los candidatos más prometedores.

Esta estrategia es válida pero conservadora y probablemente no resulte en una gran mejora de la eficiencia de la traslación en el aspecto del tiempo. Si bien era necesario que esta nueva guía ponga el énfasis en proteger a los participantes, dados los resonantes casos asociados a investigación PEH donde hubo daños graves a los mismos, no creo que sea suficiente para mejorar la traslación. Nuevamente, no se le da mucha importancia a los estudios preclínicos que sustentan el PMI.

Estos distintos enfoques, según el fin de la investigación PEH que se lleve adelante, alertan sobre la gran variedad de estudios que abarca este tipo de investigación,

desde algunos con bajo riesgo hasta otros con alto riesgo e incertidumbre. Esta es una de las principales razones por las cuales resulta difícil establecer criterios generales para la evaluación ética y científica de la investigación PEH, porque en algunos casos se entorpecería innecesariamente la investigación de bajo riesgo y en otros casos se subestimaría los riesgos y la incertidumbre en detrimento de la seguridad de los participantes.

Al respecto, podría resultar útil la propuesta de Kimmelman y London (2015), quienes plantean dividir la investigación clínica en estudios exploratorios y confirmatorios. Donde los estudios exploratorios tienen como objetivo identificar las dimensiones de operación que son relevantes para construir un conjunto de intervenciones prometedor y buscar valores óptimos y límites en esas dimensiones. Sobre estos los autores advierten que: “Esta tarea es éticamente complicada porque implica exponer a los pacientes a conjuntos de intervención que no están probados y pueden ser tóxicos”⁶⁶ (Kimmelman y London, 2015, p. 30). De manera que, para contrarrestar esto, los patrocinadores e investigadores buscan maximizar el número de conjuntos de intervenciones muestreados al tiempo que minimizan los recursos y el número de pacientes asignados para probar cualquiera de ellos. Este equilibrio se logra realizando ensayos cortos y económicos con pocos participantes, similar a lo que plantea la estrategia de la FDA pero con la diferencia que estos autores le dan una gran importancia a la investigación preclínica que sustenta la investigación en seres humanos.

En cambio, los estudios confirmatorios tienen como objetivo probar decisivamente la utilidad clínica de los conjuntos de intervenciones producidos en las fases tempranas del desarrollo (exploración). Los hallazgos de los estudios exploratorios

⁶⁶ “This task is ethically fraught because it involves exposing patients to intervention ensembles that are unproven and may be toxic. In addition, only a fraction of the combinations explored will be promising” (Kimmelman y Lonfon, 2015, p. 30).

ayudan a estructurar los estudios de fase tardía (confirmatorios) al indicar los parámetros sobre la variación permisible de la administración de fármacos y los criterios de inclusión y exclusión y al definir los criterios de valoración clínicamente relevantes que el estudio está diseñado para detectar.

Esta propuesta de dividir la investigación en exploratoria y confirmatoria pretende aumentar la eficiencia en la traslación porque tiene dos consecuencias, según Kimmelman y London (2015). La primera es que impone límites predecibles sobre la medida en que se pueden reducir o eliminar las fallas en los estudios confirmatorios. Esto es debido a que algunos fracasos son predecibles, dadas las limitaciones inherentes de la evidencia producida por los estudios exploratorios. Los estudios de fase temprana producen una gran variación aleatoria porque no tienen el poder estadístico para detectar muchos efectos clínicamente significativos; otro problema del bajo poder estadístico es la tendencia a producir falsos positivos debido a la variación aleatoria. Estos problemas se ven agravados por errores sistemáticos asociados con estudios pequeños y económicos. Por estas razones, aún en un sistema eficiente de desarrollo clínico, un número predecible de conjuntos de intervenciones seguirá fallando con regularidad en los estudios confirmatorios.

La segunda consecuencia es que producir información confiable de manera más eficiente requiere una gran coordinación entre los estudios exploratorios y confirmatorios. Por un lado, tratar de reducir las fallas en las últimas etapas de la investigación puede producir ineficiencias ya que los estudios confirmatorios son grandes, tardan más en ejecutarse y son muy costosos, por eso deben usarse con moderación. Por otro lado, demasiado tiempo dedicado a explorar las dimensiones de los conjuntos de intervenciones expone a los participantes a daños, teniendo en cuenta que la mayoría de los conjuntos de intervenciones resultarán clínicamente inútiles y hasta perjudiciales. Además, la

exploración prolongada también consume recursos y retrasa los ensayos confirmatorios necesarios para reivindicar el valor terapéutico de una intervención.

Por el contrario, si se avanza de forma prematura hacia un estudio confirmatorio también produce ineficiencias porque no se han explorado lo suficiente las dimensiones para el conjunto de intervenciones como para localizar óptimos y límites. En su mayoría, estos estudios no son informativos ya que sólo se elimina una posibilidad de los virtualmente infinitos conjuntos de intervenciones. Los hallazgos negativos son informativos solo cuando se cree que el conjunto que se está probando captura valores óptimos en dimensiones relevantes.

Supongamos ahora que los investigadores hallan un conjunto de intervenciones óptimo y el fármaco tiene licencia para su aplicación clínica. Si no se han muestreado conjuntos de intervenciones estrechamente relacionados, los médicos que utilicen el fármaco no sabrán hasta dónde pueden extender la prescripción y aún producir efectos terapéuticos. Cuando los límites y valores óptimos de las dimensiones relevantes no son testeadas en fases tempranas (exploración), es probable que los riesgos y costos asociados con su determinación se redistribuyan a los sistemas de atención médica y a los pacientes.

Esta división de trabajo produce información que es útil no solo en las etapas posteriores del desarrollo sino también en el uso clínico final. También influye en el valor de la información que resulta de una secuencia de estudios. Lo más importante que plantean Kimmelman y London (2015) es que el tiempo que toma el proceso de traslación no es una medida adecuada de eficiencia, en parte porque una trayectoria más larga puede proporcionar mejor información sobre los óptimos y los límites de un conjunto de intervención dado.

Con respecto a los riesgos e incertidumbre asociados a la investigación PEH, esta división en estudios exploratorios y confirmatorios ayudaría a evitar la exposición

innecesaria de participantes a productos potencialmente dañinos. En los estudios exploratorios, la incertidumbre es alta y muchos de los riesgos no se conocen o podrían ser graves, sin embargo, al dar dosis muy bajas, los riesgos pueden ser minimizados. De esta manera, lo principal a controlar en los proyectos para estudios exploratorios serían los estudios preclínicos en los que se apoyan.

Por otro lado, en los estudios confirmatorios, la incertidumbre baja y algunos de los riesgos han sido determinados gracias a los estudios exploratorios. Así, lo principal a controlar en los proyectos para estudios confirmatorios serían las medidas de protección a los participantes y si los estudios exploratorios fueron bien diseñados.

Guía de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT):

La ANMAT cuenta con una guía de buenas prácticas general (disp. ANMAT 6677/10; resol. MSAL nro. 1480/11) para investigaciones con seres humanos, pero sólo recientemente incorporó recomendaciones o requisitos específicos respecto de la investigación PEH. En el 2017, ANMAT estableció una disposición sobre los requisitos con respecto a la infraestructura necesaria para llevar adelante ensayos de fase 1 y una disposición sobre los formularios a presentar sobre los resultados de investigaciones de bioequivalencia y/o biodisponibilidad (disp. ANMAT 4008/17, 4009/17 y 4010/17). Si bien en los formularios se puede notar que los datos preclínicos a presentar son numerosos (similares a los solicitados por la EMA).

Recientemente, ANMAT se expidió con más detalle sobre investigaciones PEH (disp. ANMAT 9929/19)⁶⁷, la disposición contempla 4 puntos: consideraciones generales,

⁶⁷ <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/223688/20191211>.

requisitos para todos los estudios fase I, autorización de estudios fase I y requisitos para estudios de primera vez en humanos. En las consideraciones generales, se admite que coexisten estudios de fase I junto con estudios de fase II y III, además, resalta que el principal riesgo de los estudios fase I son eventuales reacciones adversas graves. Es por esto que se pide como requisito que los estudios de fase I, farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia se realicen sólo en establecimientos asistenciales con internación de 2° ó 3° nivel, categorizados y habilitados por la autoridad sanitaria jurisdiccional, e inscriptos en el Registro Federal de Establecimientos de Salud (REFES), según la Resolución M.S. N° 1070/09.

Los requisitos para todos los estudios de fase I abarcan: equipamientos y procedimientos de emergencia, procedimientos operativos estándar (POE), el protocolo, el personal del estudio y las inspecciones de buenas prácticas de investigación clínica. El tercer punto plantea que los estudios fase I deben ser autorizados por una comisión de ANMAT que se reúne para evaluar el proyecto, así como también debe estar autorizado el centro donde vaya a tener lugar la investigación.

El punto final trata específicamente el caso de investigación PEH, primero aclara que la probabilidad de aparición de una reacción adversa grave en el transcurso de un estudio clínico desconocida cuando el fármaco se administra por primera vez en seres humanos. Luego agrega que:

“Esta situación de mayor riesgo define la necesidad de dos requisitos adicionales:

a) todos los estudios de primera vez en seres humanos se deberán llevar a cabo en centros que, además del área preparada para atender una posible emergencia médica, garanticen un acceso inmediato a una unidad de terapia intensiva dentro del mismo establecimiento, y b) estos deberán estar previamente autorizados por ANMAT” (disp. ANMAT 9929/19, p. 5).

ANMAT sigue manteniendo la guía de Buena práctica para estudios de farmacología clínica (disp. ANMAT 6677/10) como estándar de calidad ético y científico para el diseño, conducción, registro e informe de ensayos en los que participan seres humanos. Sin embargo, se hizo una revisión y actualización de aspectos procedimentales y reguladores a los fines de incorporar nuevos requisitos (disp. ANMAT 9929/19), específicamente para estudios de farmacocinética, biodisponibilidad y farmacodinamia en función de un análisis de riesgo. Esto perseguía el fin de discriminar aquellos riesgos conocidos de los riesgos de fármacos que se administran por primera vez en seres humanos, y definir con mayor precisión los mecanismos que permitan garantizar la seguridad para los voluntarios sanos o enfermos que participan en ellos.

En Argentina, el caso de investigación PEH que está en marcha es sobre síndrome urémico hemolítico (SUH). Esta enfermedad es causada por la bacteria *Escherichia coli* productora de toxinas Shiga para la cual, hasta el momento, no se cuenta con tratamiento específico. Afecta principalmente el riñón, el sistema digestivo y el nervioso. Esta enfermedad tiene relevancia en nuestro país por ser endémica ya que Argentina presenta anualmente la incidencia más alta a nivel mundial, con alrededor de 10 casos/100 000 niños menores de 5 años (Hiriart, 2018).

La investigación se llevó adelante en el Hospital Italiano y la empresa Inmunova fue quien desarrolló el tratamiento a probar capaz de neutralizar las toxinas Shiga. Se realizó un estudio clínico de primer uso en humanos en dos etapas, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del producto. Se enrolaron 14 voluntarios adultos sanos de entre 18 y 55 años, que recibieron el suero por vía endovenosa (Hiriart, 2018).

En la primera etapa se usó un diseño de escalamiento de dosis, comenzando con la administración de una dosis simple de 2 mg/kg, para luego aumentarla a 4 mg/kg.

Posteriormente, una vez confirmada la seguridad del producto a las dosis estudiadas, se realizó un esquema de dosis repetidas administrando 3 dosis de producto de 2 o 4 mg/kg (Hiriart, 2018). La prueba implementada por la sección de Farmacología Clínica del Hospital Italiano mostró un excelente perfil de seguridad y una farmacocinética muy adecuada para su posterior aplicación.

Los resultados de este estudio Fase I se presentaron ante ANMAT para su evaluación, a fin de solicitar autorización para la realización de un estudio Fase II en pacientes pediátricos. En el 2019 se inició el estudio clínico Fase II/III, que se desarrolla con un equipo de pediatras y nefrólogos pediátricos del Hospital Italiano y de otros centros de todo el país. Los niños infectados con la bacteria *E. coli* productora de toxina Shiga y en riesgo de desarrollar el SUH son invitados a participar voluntariamente y bajo todas las regulaciones de la ANMAT en el ensayo clínico, que buscará demostrar la eficacia y seguridad del producto en comparación con la administración de placebo sumado al tratamiento estándar⁶⁸. Si bien el estudio debió ser interrumpido durante la pandemia y no ha habido publicaciones con los resultados, los investigadores se sienten esperanzados con los prometedores resultados previos.

Otros criterios para la evaluación de investigación primera en humanos

Las guías y regulaciones tratadas anteriormente presentan criterios para llevar adelante la investigación PEH y también son útiles para realizar una evaluación ética y científica de estas investigaciones. Por un lado, se han visto los principios éticos que justifican particularmente la investigación PEH, sin el cumplimiento de estos, la

⁶⁸ Fuente: <https://www.conicet.gov.ar/avanzan-en-la-aprobacion-de-un-suero-para-prevenir-el-sindrome-uremico-hemolitico/>

investigación no sería ética. Por otro lado, las guías, aunque regulatorias, sirven para hacer una evaluación de los proyectos presentados. Para poder aprovechar mejor las guías, se ha propuesto seguir la división que hacen Kimmelman y London (2015) entre investigación exploratoria y confirmatoria.

Sin embargo, todavía puede enriquecerse la propuesta para la evaluación de la investigación PEH con criterios adicionales. Kimmelman, que viene trabajando los aspectos éticos de la investigación PEH desde hace varios años, ha propuesto que la falta de significancia en la evidencia preclínica sobre la eficacia de los fármacos candidatos es demasiado común en las decisiones sobre si un medicamento experimental puede ser probado o no por primera vez en seres humanos.

Este autor hace una serie de recomendaciones adicionales que no se encuentran en las guías disponibles y que podrían resultar útiles al fin de reducir la incertidumbre para proteger adecuadamente a los participantes. Primero, los documentos que los patrocinadores de fármacos presenten a los investigadores y a los comités de ética deben incluir resultados negativos y desfavorables de los estudios en animales, si existen. También deberían resumir los resultados de las pruebas clínicas de otros productos en la misma clase de fármacos.

En segundo lugar, la investigación PEH debe comenzarse después de una cuidadosa investigación de la evidencia preclínica por personas con la experiencia adecuada, que deberían ser independientes del patrocinador de fármacos. Muchas veces, las juntas de revisión institucional y los investigadores clínicos afirman que carecen de los recursos y antecedentes para realizar dichas evaluaciones.

Ante este panorama, el autor propone la creación de un sistema centralizado de asesoría para la investigación PEH que combine la revisión ética y científica de los proyectos presentados. El mecanismo de asesoramiento que se prevé consistiría en

subcomités especializados en áreas clínicas (por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y enfermedades cardiovasculares). Las evaluaciones del comité asesor se incluirán en los materiales presentados a los médicos investigadores ya los comités de ética locales. El lugar lógico para tal mecanismo de revisión debería estar dentro de la autoridad estatal regulatoria (FDA, EMA, ANMAT, según el país donde se lleve adelante la investigación).

En tercer lugar, Kimmelman y Federico (2017) proponen agregar la evaluación rigurosa y estructurada de la eficacia clínica ya en la investigación PEH, la cual fue mencionada en el capítulo II de este trabajo. Está claro que el autor no pretende que se pruebe la eficacia del fármaco candidato en la investigación PEH ya que, en general, se realiza en voluntarios sanos, pero sí propone tenerla en cuenta en la evaluación. Con estas preguntas, tal vez, se podría disminuir la cantidad de fármacos probados inútilmente y, por ende, reducir la incertidumbre en la investigación PEH. Sin embargo, esto no sería útil para reducir los tiempos y costos asociados porque se requieren muchos datos preclínicos que, en el caso de investigaciones de bajo riesgo, serían innecesarios.

A partir del análisis de las guías y las propuestas de Kimmelman y Federico (2017), en este trabajo se quiere resaltar la importancia de los datos preclínicos que se van a utilizar como base de la investigación PEH. Una de las claves del éxito o fracaso de la investigación PEH radica en la información obtenida en la investigación preclínica previa, ésta debe tener validez científica y debe poder ser repetida. Se recomienda una búsqueda y análisis exhaustivo de trabajos preclínicos que sienten precedentes de la seguridad del candidato a probar en humanos y que sean representativos y relevantes en función de la enfermedad que se quiere tratar.

Si la investigación preclínica no tiene validez científica y la evidencia presentada no es robusta, la investigación PEH que se desprenda de ella tampoco lo tendrá y, por lo

tanto, tampoco será ética. Para los casos en los que los modelos animales no son capaces de representar bien la enfermedad como se presenta en humanos y se vuelve muy difícil encontrar evidencia preclínica fuerte, se deben reforzar las recomendaciones de las guías como la EMA. Esto permitirá calcular la dosis inicial y determinar el escalado y punto de interrupción, pero además se debe prestar particular atención en el cálculo de los riesgos y la incertidumbre para proteger debidamente a los participantes.

Objeciones a los criterios para la conducción y evaluación de investigación primera en humanos

A partir de estas recomendaciones pueden surgir una serie de objeciones como que para cumplir con todo se requiere inversiones en nuevas infraestructuras, aumentarían los costos y el tiempo para el desarrollo de fármacos. También podría pensarse que los paneles asesores de investigación PEH podrían dejar afuera a candidatos farmacéuticos verdaderamente prometedores. Por último, al haber tantas trabas en la investigación PEH, los médicos investigadores podrían adoptar otras prácticas como la innovación que está menos regulada y podría representar más riesgos a los participantes.

Ante estas objeciones, se podría responder que las inversiones en infraestructura son necesarias tanto para asegurar la protección de los voluntarios como para mantener la calidad de los resultados que se obtengan.

Por otro lado, el aumento de los costos y tiempo para el desarrollo de nuevos fármacos estaría parcialmente compensado por la reducción de gastos por el fracaso en los ensayos de última etapa. Es decir, si se evalúa eficacia clínica tempranamente y los datos preclínicos son robustos, el fármaco candidato tiene más posibilidades de éxito. Sumado a esto, contar con asesoría especializada reduciría el tiempo en la recolección y

ponderación de datos preclínicos relevantes. También hay que tener en cuenta que es mejor medir la eficiencia de la traslación en la calidad y cantidad de información que se genera más que en cuánto tiempo toma. Sumado a esto, la división entre investigación exploratoria y confirmatoria podría ayudar a mejorar la eficiencia. En el caso de los estudios exploratorios, la guía de la FDA pone condiciones más flexibles sin descuidar la seguridad de los voluntarios.

Debe quedar claro que no se pretende que la evidencia preclínica siempre deba ser tan robusta, sino más bien que sea examinada críticamente según los objetivos de la investigación PEH y los riesgos e incertidumbre a los que se somete a los voluntarios. Para las enfermedades en las que la evidencia preclínica robusta es imposible, por ejemplo, donde los modelos animales son claramente inadecuados, una sugerencia limitada de eficacia clínica podría ser suficiente para justificar la investigación de un candidato farmacológico que presente relativamente bajo riesgo y responda a una gran necesidad médica insatisfecha.

Por último, si se tiene en claro la diferencia entre investigación e innovación (Mastroleo y Holzer, 2019), se puede entender que no es ético reemplazar uno por otro, en este punto se debe confiar en la integridad de los investigadores y los médicos en general. Pero si las sugerencias realizadas son tomadas en cuenta con buen criterio, no deberían verse como trabas al progreso sino más bien como herramientas para poder trasladar de manera más eficiente los hallazgos preclínicos a la clínica.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha desarrollado sobre la investigación PEH, particularmente en torno a 3 preguntas fundamentales asociadas a este tipo de investigación, ¿qué es?, ¿cómo se justifica? y ¿cómo se regula? A partir de esto, se pueden sacar al menos 3 conclusiones.

La primera tiene que ver con el concepto y delimitación de la investigación PEH que tiene como particularidades que se apoya fuertemente en la investigación preclínica y que abarca estudios con variable grado de riesgo e incertidumbre, con lo cual quedó claro que no es tan sencillo de delimitar. Antes de esbozar el concepto de investigación PEH se detallaron algunos términos en los cuales se basó luego el trabajo. Se definió investigación, investigación preclínica, investigación clínica e investigación traslacional. Esta última se profundizó en alguno de sus modelos porque son parte de las estrategias para aumentar la eficiencia en la traslación de los conocimientos básicos a los pacientes.

El primer capítulo sentó las bases para los análisis posteriores, mostró la complejidad en torno a la investigación PEH y a aumentar la eficiencia en la traslación. Sin embargo, se logró una buena aproximación describiendo las características de este tipo de investigación para identificarla como investigación exploratoria de fase temprana en seres humanos generalmente sanos. El objetivo de la investigación PEH es probar varias dimensiones de operación y determinar los valores y límites en estas dimensiones para seleccionar el conjunto de intervenciones más prometedores, que luego serán confirmadas en fases posteriores. Es decir, la investigación PEH intenta reducir la incertidumbre en torno a una intervención nueva a probar en voluntarios sanos que prometa un equilibrio en la relación riesgo/beneficio.

La segunda de las conclusiones se deriva de los criterios que justifican la investigación en humanos, se pudo utilizar los mismos principios que para la

investigación clínica en general. Aunque se deben tener en cuenta detalles particulares dentro de cada principio para que funcionen en la investigación PEH. Con respecto a la asociación colaborativa, se demostró la importancia de involucrar a la comunidad donde se realizará la investigación PEH para lograr mejor participación y evitar la explotación.

Con respecto al valor social de la investigación PEH, debe ser tal que justifique los riesgos e incertidumbre a participantes que en general son sanos. Con respecto a la validez científica, debe estar bien fundada en trabajos preclínicos que también deben ser válidos y relevantes. Este punto en particular muestra la estrecha relación que tiene que haber entre investigación preclínica e investigación PEH.

Con respecto a la selección equitativa de participantes, se ha propuesto considerar las capas de vulnerabilidad (Luna, 2008, 2019) porque, aunque se considere que los participantes sanos serían más libres para enrolarse en la investigación que los pacientes, también puede pasar que lo hagan por una necesidad económica. Con esto no se pretende que no se le ofrezca un pago por la participación, sino que el pago sea adecuado para evitar la explotación.

Con respecto al proceso de consentimiento informado, los participantes sanos no vulnerables se encuentran bien capacitados para otorgarlo, más que los pacientes, sin embargo, es necesario recordar que la toma correcta de consentimiento no convierte en justa una investigación. En relación con estos puntos, se encuentra el respeto por los participantes ya que, en la investigación PEH particularmente, son voluntarios sanos y altruistas. Aunque no se puedan beneficiar de los resultados de la investigación, se los debe mantener al tanto, además de monitorear su salud durante toda la investigación.

Con respecto a la relación riesgo-beneficio favorable, en la investigación PEH se debe llevar, al menos, a un equilibrio entre ambos, dado que los participantes no tendrán beneficios. Si bien ofrece beneficios a futuros pacientes o a la sociedad en general, los

riesgos los corren los participantes sanos. Además, el problema con respecto a los riesgos es que son muy variables dentro de los estudios que se pueden dar dentro de la investigación PEH, algunos son muy bajos, otros muy altos y en algunos casos hay cierto grado de incertidumbre que podría poner en peligro la seguridad de los participantes si no se toman medidas para reducirla. Con respecto a la revisión independiente, la investigación necesita un requisito adicional, también tiene que ser una revisión por parte de especialistas en varias áreas.

Se agregó un noveno principio, la evaluación de la eficacia de la intervención, a través de preguntas, con el fin de favorecer un análisis detallado de los proyectos de investigación PEH. De esta manera, se pueden descartar aquellos que no sean prometedores y, en definitiva, aumentar la eficiencia en la traslación.

La tercera conclusión tiene que ver con los criterios que se toman en cuenta para conducir y evaluar la investigación PEH. Si bien las guías han mejorado muchísimo en este punto, es posible mejorar agregando la evaluación temprana de la eficacia, reforzando la importancia de obtener datos preclínicos válidos y relevantes, y también la creación de comisiones asesoras especializadas para que todo este trabajo no sea una pesada carga para los investigadores.

Una propuesta que mejoraría la eficiencia en la traslación del conocimiento sería dividir la investigación clínica en exploratoria y confirmatoria, lo cual ayudaría a resolver el problema de los riesgos variables y la incertidumbre en la investigación PEH.

No hay que perder de vista que, si bien lo más importante es proteger a los participantes, para que la investigación PEH sea ética debe reportar beneficios a la sociedad. Es decir, la evaluación de los proyectos de investigación PEH debe ser tanto ética como científica para que el riesgo o incertidumbre a los que se someten los voluntarios sea con el fin de beneficiar a la sociedad. Por esto, las agencias reguladoras

deben ayudar a que la investigación PEH pueda llevarse a cabo de manera eficiente, utilizando los recursos necesarios y con el debido respeto por los participantes.

Como perspectiva final, este trabajo pretende poner sobre la mesa el tema de la conducción y evaluación ética y científica de la investigación PEH en Argentina. Esto se debe a que ya se han comenzado a realizarse estudios de estas características, hasta ahora con resultados prometedores. Además, ANMAT ha logrado ir completando sus regulaciones con disposiciones a medida que avanzan los estudios. Sin embargo, es necesario estar alertas, pero, sobre todo, estar informados y formados sobre este tema para no tener que lamentar después, si ocurren problemas indeseados a causa de la negligencia voluntaria o involuntaria. Se espera que Argentina se multipliquen las investigaciones PEH y se pueda desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas, sería un orgullo para todos. Se desea que Argentina pueda llevar adelante investigación PEH con altos estándares éticos y científicos para el beneficio de la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANMAT. Normativa de medicamentos. Investigación en Farmacología Clínica, disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo_investigacion.asp
- Appelbaum P. S., Roth L. H., Lidz C. W., Benson P. y Winslade W. (1987). False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep*, 17, 20-4.
- Beauchamp T. L. y Saghai Y. (2012). The historical foundations of the research-practice distinction in bioethics. *Theor Med Bioeth*, 33(1), 45-56.
- Beecher H. K. (1966). Ethics and clinical research. *N Engl J Med*, 274, 1354-60.
- Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Federal Register. 1979; 44:23192-7.
- Bergstrom R. F. y Lemberger L. (1990). First in Man Studies: An Industrial Perspective. *J Clin Pharmacol*, 30(3), 212-17.
- Bush, V., editor. Science: The Endless Frontier A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development. Washington, DC: United States Government Printing Office; Jul 1945. Section 3 (The Importance of Basic Research), Chapter 3 (Science and the Public Welfare).
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1. 2017.

- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (CIOMS-OMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. 2016 [citado el 10 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5>
- Dal-Ré R., Carné X. y Gracia D. (2013). *Luces y sombras de la investigación clínica*. Barcelona y Madrid, España: Triacastela.
- Djulbegovic B. (2007). Articulating and responding to uncertainties in clinical research. *J Med Philos*, 32, 79–98.
- Dresser R. (2009). First-in-Human Trial Participants: Not a Vulnerable Population, but Vulnerable Nonetheless. *J Law Med Ethics*, 37(1), 38–50.
- Earl T. R., Katapodis N. D., Schneiderman S. R. y Shoemaker-Hunt S. J. (2020). Using Deprescribing Practices and the Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions Criteria to Reduce Harm and Preventable Adverse Drug Events in Older Adults. *Journal of patient safety*, 16(1), S23–35.
- Elliott C. (2008a). Guinea-Pigging. *New Yorker*, 7, 36–41.
- Elliott C. y Abadie R. (2008b). Exploiting a Research Underclass in Phase I Clinical Trials. *New Engl J Med*, 358(22), 2316–17.
- Emanuel E. J., Wendler D. y Grady C. (2000). What makes clinical research ethical? *JAMA*, 283, 2701-11.
- Emanuel E. J., Wendler D. y Grady, C. (2008). An ethical framework for biomedical research. In Emanuel E. J. et al., *The Oxford textbook of clinical research ethics* (pp. 123–135). Oxford, United States: Oxford University Press, Inc.

- Food and Drug Administration. (2006). Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory NDI Studies. www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.pdf
- Fort D. G., Herr T. M., Shaw P. L., Gutzman K. E. y Starren J. B. (2017). Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci*, 1(1), 60-66.
- Giménez Arnau J. M. (2010). Plan clínico: del desarrollo clínico a la investigación estratégica y la investigación en resultados en salud. En Hernández Herrero G. et al. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Glossary of Terms for Human Subjects Protection and Inclusion Issues, based on the 1997 Report of the NIH Director's Panel on Clinical Research, entry: "clinical research". https://grants.nih.gov/grants/NIH_Directors_Panel_Clinical_Research_Report_199712.pdf
- Grady C., Bedarida G., Sinaii N., Gregorio M. A. y Emanuel E. J. (2017). Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research. *Clin Trials*, 14(5), 526-36.
- Hernández-Lopéz, C. (2017). Ensayos clínicos de primera administración en humanos: Agencia Europea del Medicamento (EMA) frente a la FDA. *Med Clin (Barc)*, 132(1), 30-4.
- Hiriart Y., Pardo R., Bukata L., Lauché C., Muñoz L., Colonna M., Goldbaum F., Sanguineti S., Zylberman V. (2018). Desarrollo de un producto anti-toxina shiga para la prevención del Síndrome urémico hemolítico. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 78, 107-12.
- Hoffenberg R., et al. (1986). Research on Healthy Volunteers: A Report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*, 20(4), 243-57.

- Holzer F. y Mastroleo I. (2019). Innovation as new non-validated practice: definition, justification, principles, and context in Latin America. En M. Hevia y E. Rivera López (Eds.), *Controversies in Latin American Bioethics*. Springer.
- Horstmann E., et al. (2005). Risks and Benefits of Phase I Oncology Trials, 1991 through 2002. *New Engl J Med*, 352(9), 895–904.
- International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016.
- Johnson RA, Rid A, Emanuel E, Wendler D. Riesgos de la investigación de fase I con participantes sanos: una revisión sistemática. *Ensayos clínicos*. 2016; 13 (2): 149-160.
- Jonsen A. y Miller F. (2008). Research With Healthy Volunteers. In E. Emanuel et al. *The Oxford textbook of clinical research ethics*. Oxford, United States: Oxford University Press. (pp. 481–487).
- Karakunnel J. J., Bui N., Palaniappan L., Schmidt K. T., Mahaffey K.W., Morrison B., Figg W. D. y Kummar S. (2018). Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development. *J Transl Med*, 16(1), 336. doi: 10.1186/s12967-018-1710-5.
- Khoury M. J., Gwinn M., Yoon P. W., Dowling N., Moore C. A. y Bradley L. (2007). The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med*, 9(10), 665-74.
- Kimmelman J. (2012). A theoretical framework for early human studies: uncertainty, intervention ensembles, and boundaries. *Trials*, 13, 173.
- Kimmelman J. y Federico C. (2017). Consider drug efficacy before first-in-human trials. *Nature*, 542, 25-27.

- Kimmelman J. y London A. J. (2015). The Structure of Clinical Translation: Efficiency, Information, and Ethics. *Hastings Center Report*, 45(2), 27-39.
- Kimmelman J., Mogil J. S., Dirnagl U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol*, 12(5), e1001863.
- Largent, E. A. y Lynch, H. F. (2017). Paying Research Participants: Regulatory Uncertainty, Conceptual Confusion, and a Path Forward. *Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics*, 17(1), 61–141.
- Levine R. (2008). The Nature, Scope, and Justification of Clinical Research. What Is Research? Who Is a Subject? In E. Emanuel et al. *The Oxford textbook of clinical research ethics*. Oxford, United States: Oxford University Press. (pp. 211–21).
- Levine R. J. y Lebacqz K. (1979). Ethical considerations in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*, 25(5), 728-741.
- London A. J. (2012). A Non-Paternalistic Model of Research Ethics and Oversight: Assessing the Benefits of Prospective Review. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 40(4), 930–44.
- London A. J., Kimmelman J y Emborg M. E. (2010). Research ethics. Beyond access vs. protection in trials of innovative therapies. *Science*, 328(5980), 829–30.
- Luna F. (2008). Vulnerabilidad: la metáfora de las capas. Buenos Aires, Argentina: Lexis Nexis – Jurisprudencia Argentina. (pp. 60 – 7).
- Luna F. (2019). Identifying and evaluating layers of vulnerability – a way forward. *Develop W Bioethics*, 19(2), 86–95.
- Maguire A. y J. de Abajo F. (2013). Evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos: evidencia, cuantificación e incertidumbre. En Dal-Ré R., Carné X.

y Gracia D. *Luces y sombras de la investigación clínica*. Barcelona y Madrid, España: Triacastela. (pp. 525).

Mastroleo I. y Holzer F. (2019). New Non-Validated Practice: An Enhanced Definition of Innovative Practice for Medicine. *Law, Innovation and Technology*, 12(2), preprint. <https://doi.org/10.20944/preprints201905.0070.v2>

Mastroleo I., Smith M. J. y The WHO MEURI Working Group. (2020). Allocating Scarce Unproven Interventions during Public Health Emergencies: Insights from the WHO MEURI Framework. *The American Journal of Bioethics*, 20(9), 41–44.

McGartland Rubio D., Schoenbaum E., Lee L., Schteingart D., Marantz P., Anderson K., Dewey Platt L., Baez A. y Esposito K. (2010). Defining Translational Research: Implications for Training. *Acad Med*, 85(3), 470–5.

Miller F. y Joffe S. (2009). Limits to research risks. *J Med Ethics*, 35(7), 445–9.

Miller F.G. (2003a). Ethical issues in research with healthy volunteers: risk-benefit assessment. *Clin Pharmacol Ther*, 74, 513–5.

Miller F.G. (2003b). Clinical research with healthy volunteers: an ethical framework. *J Investig Med*, 51(1), S2-5.

Nathan G. D. (2005). The several Cs of translational clinical research. *J Clin Invest*, 115(4), 795–7.

National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (National Commission). The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. US Government Printing Office; 1979.

National Institutes of Health. Definitions under Subsection 1 (Research Objectives), Section I (Funding Opportunity Description), Part II (Full Text of Announcement),

of RFA-RM-07-007: Institutional Clinical and Translational Science Award (U54).
2007.

NIH Clinical Center. (2020). Patient recruitment: healthy volunteers. Recuperado de <https://clinicalcenter.nih.gov/recruit/volunteers.html>.

Nüremberg Code: Trials of War Criminals before the Nüremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office. 1949.

Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud (OPS-OMS). (2013). *Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos*. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22738&Itemid=270&lang=es

Resnik D. B. (2018). *The Ethics of Research with Human Subjects: Protecting People, Advancing Science, Promoting Trust*. United States: Springer International Publishing, 74. eBook ISBN 978-3-319-68756-8.

Royal College of Physicians. (1986). Research on healthy volunteers. *JR Coll Physicians*, 20, 243–257.

Salmún D. (2019a). Investigación clínica en el embarazo: Un llamado a participar en el cambio de paradigma—Parte I. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*, 2(4), 74–81.

Salmún D. (2019b). Investigación clínica en el embarazo: Un llamado a participar en el cambio de paradigma—Parte II. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*, 3(4), 125–30.

- Sena E. S., van der Worp H. B., Bath P. M., Howells D. W. y Macleod M. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol*, 8, e1000344.
- Shamoo A. E. y Resnik D. B. (2006). Strategies to Minimize Risks and Exploitation in Phase I Trials on Healthy Subjects. *Am J Bioethics*, 6(3), W1–13.
- Steward O., Popovich P. G., Dietrich W. D. y Kleitman N. (2012). Replication and reproducibility in spinal cord injury research. *Exp Neurol*, 233, 597–605.
- Taylor P. L. (2010). Overseeing Innovative Therapy without Mistaking It for Research: A Function-Based Model Based on Old Truths, New Capacities, and Lessons from Stem Cells. *J Law Med Ethics*, 38(2), 286–302.
- van der Worp H. B., Howells D. W., Sena E. S., Porritt M. J., Rewell S., et al. (2010). Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med*, 7, e1000245.
- Weijer C. (2000). The ethical analysis of risk. *Journal of Law, Medicine, and Ethics*, 28, 344–61.
- Weijer C. y Emanuel E.J. (2000). Protecting communities in biomedical research. *Science*, 289, 1142–4.
- Westfall J. M., Mold J. y Fagnan L. (2007). Practice-based research “blue highways” on the NIH Roadmap. *JAMA*, 297(4), 403–6.
- Wood A. J. y Darbyshire J. (2006). Injury to Research Volunteers – The Clinical-Research Nightmare. *New Engl J Med*, 354(18), 1870–1.
- World Health Organization (WHO). (2016). *Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>

World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20), 2191-4.