



## PROCEDIMIENTO OPERATIVO II – COMITÉ DE BIOÉTICA DE HIGA

Syrley Palomares

### GRILLA DE EVALUACION DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

#### I. Solicitud de autorización

1.	Promotor de la investigación y C.R.O	Cerexa, Inc. Latin Trials Argentina S.A
2.	Título de la investigación	Estudio Fase 3, Multicéntrico, Randomizado, Doble ciego, Comparativo para evaluar la seguridad y eficacia de Ceftriaxona versus Vancomicina más Aztreonam en sujetos adultos con infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel
3.	Protocolo (acróstico)	P903-06
4.	Fase o Etapa	Fase 3
5.	Tipo de investigación	Multicéntrico, Randomizado, Doble ciego, Comparativo
6.	Institución/Servicio	H.I.G.A. “Dr. Oscar Alende”
7.	Investigador responsable	Dr. Jorge Corral
8.	Situación ante el organismo regulador nacional (cuando corresponda)	Sin aprobación de la FDA (EEUU) ni de ANMAT

### PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (III) COMITÉ DE BIOÉTICA H.I.G.A



## **INFORME DE EVALUACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**TITULO DE LA INVESTIGACION:** Estudio Fase 3, Multicéntrico, Randomizado, Doble ciego, Comparativo para evaluar la seguridad y eficacia de Ceftriaxona versus Vancomicina más Aztreonam en sujetos adultos con infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel.

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION (acróstico):** P903-06

**PATROCINANTE:** Cerexa, Inc.

**SERVICIO SOLICITANTE:** no consta

**NOMBRE DE LA INSTITUCION SEDE DE LA INVESTIGACION:** Hospital Interzonal General de Agudos “Dr.Oscar Alende”

**DOCUMENTOS ANALIZADOS:** Consentimiento para para participar en un estudio de investigación clínica y Autorización para divulgar información de salud

**FECHA Y LUGAR DE LA DECISION:** 23 de agosto de 2008

**DECLARACION DE LA DECISION TOMADA:** Este Comité de Bioética ha decidido no autorizar la presente investigación oír las razones que se explicitan a continuación.

**JUSTIFICACION DEL RECHAZO o DE LAS ENMIENDAS SOLICITADAS:**  
**(ver adjunto)**

**FECHA Y FIRMA DEL COORDINADOR DEL COMITÉ DEL CB DEL HIGA:**



## **JUSTIFICACION DEL RECHAZO**

### **El C.B. del HIGA señala:**

La investigación propuesta es un ensayo clínico farmacológico controlado con intervención terapéutica a fin de comparar un nuevo tratamiento (Ceftarolina inyectable) para una enfermedad conocida, en este caso, infecciones de la piel y de estructuras de la piel con un tratamiento ya conocido como eficaz (Vancomicina más Aztreonam).

Es necesario señalar, en primer lugar, de acuerdo con la Pauta 1 de CIOMS, que existen tratamientos ya conocidos como eficaces para infecciones como las mencionadas, y en este caso, tanto la Vancomicina como las cefalosporinas han demostrado su eficacia de acuerdo con la literatura científica pertinente. Conviene entonces preguntarse por la validez científica de investigar en seres humanos, con los riesgos que conlleva, un medicamento (Ceftarolina inyectable) cuya base es la cefalosporina. De acuerdo con la Sociedad Peruana de Dermatología (vol 14, N° 1, 2004) está comprobada la eficacia de las cefalosporinas de de 1° 2°, y 3° generación en distintos tipos de infecciones dermatológicas, aunque las de 4° generación tienen poca utilidad en dermatología. Copiar p 14

¿Se justifica, por tanto, la presente investigación si los conocimientos científicos indican los usos propios de las cefalosporinas? Esta investigación, entonces, sería aceptable en tanto se tenga en cuenta la continua aparición de nuevas bacterias resistentes a los medicamentos ya conocidos, y constituya una nueva forma de beneficiar la salud de las personas. El art. 6 de la Declaración de Helsinki afirma que: “incluso los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesible y de calidad”

Sin embargo, no es aceptable que simplemente se trate de introducir un nuevo medicamento que no aporta una nueva terapéutica ni conocimientos nuevos sobre el tratamiento de infecciones de la piel, lo cual pone en juego la **relevancia** de la investigación. Por una parte, no se explicita si los resultados previos justifican la



investigación con seres humanos (art.3 de Nuremberg), y por otra, está en juego el equilibrio entre riesgos-beneficios, cuestión que se desarrolla más abajo.

Consideramos que la investigación propuesta tiene características de una investigación por equiponderación en una de sus formas: equiponderación intencionada. El concepto de equiponderación fue introducido por Fried para proteger a los pacientes de investigaciones redundantes. Según Miguel Kotow “La equiponderación intencionada es un meta éticamente justificada si se intenta introducir un nuevo agente que posea una eficacia comparable a un tratamiento efectivo probado y existente, siempre que el nuevo agente posea alguna ventaja adicional –mejor tolerancia, mejor costo- El mero afán de competir en el mercado introduciendo un agente que no se diferencia sustancialmente de lo existente no debiera justificar los costos, esfuerzos y riesgos de investigaciones clínicas.”<sup>1</sup>

A su vez, este Comité considera que estaríamos ante una investigación de Sub-medicación en la medida en que a un grupo de voluntarios se les indica una asociación de antibióticos ya comprobados mientras que al otro grupo se les aplica el antibiótico experimental asociado a un placebo, la cual haría resaltar mejor la diferencias con la droga ensayo, pero este segundo grupo de voluntarios tendría una terapia incompleta lo que podría llevar a resistencia al agente causal, cronicidad, y tendencia a la recidiva.

Otro aspecto fundamental se refiere a las Obligaciones post-investigación (OPI's) tanto para con los voluntarios como con la comunidad, que no se explicitan claramente, y que tratándose nuestro país de una comunidad vulnerable en muchos sentidos, deben ser respetados y cumplidos más acabadamente (Pautas 10, 20 y 21 de CIOMS).

A continuación se realizará el análisis detallado de la Grilla que se adjunta (**Punto IV. Evaluación de la hoja de información al paciente**) en especial, los puntos considerados como *Poco adecuados*:

---

<sup>1</sup> Kotow, Miguel ([kottow@terra.cl](mailto:kottow@terra.cl)) *Conflictos en ética de investigación con seres humanos*



**5. Beneficios directos para el paciente:** No se garantiza ningún beneficio directo para el paciente. Ambigüedad en la información ya que se señala que el paciente podría no recibir ningún beneficio en forma personal. Esto puede significar que la infección prosiguió su curso, agravándose.

No se atiende la Pauta 8 de CIOMS : “Las intervenciones o procedimientos que incluyan la posibilidad de beneficio diagnóstico, terapéutico o preventivo directo para el sujeto individual, a la luz de los riesgos y beneficios previstos, deben justificarse por la expectativa de que serán, al menos, tan ventajosas para él como cualquier otra alternativa disponible. Los riesgos de tales intervenciones o procedimientos “beneficiosos” deben justificarse en relación con los beneficios esperados para el sujeto individual”.

A su vez, la Pautas 5 de CIOMS, recomienda explicitar:

Punto 7. “que después de completar el estudio se informará a los sujetos de los hallazgos de la investigación en general, y a los sujetos individuales de cualquier descubrimiento relacionado con su estado particular de salud”.

Punto 8. “que los sujetos tienen derecho a acceder a sus datos si lo solicitan, incluso si estos datos carecen de utilidad clínica inmediata”

Punto 10.”qué beneficios directos se espera para los sujetos que participan en la investigación en caso de haberlos”

Resaltamos que se debe atender el principio ético de **beneficencia** que estas Pautas explicitan y que indica la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño, que los riesgos de la investigación sean razonables a la luz de los beneficios esperados.

**6. Beneficios para la comunidad:** No se informa de ningún beneficio ni durante ni después de la investigación, salvo “un mayor conocimiento de los médicos en el futuro”

Las OPI’s exigen el compromiso del Patrocinador para con la comunidad a la que pertenecen los voluntarios.

El principio ético de **justicia** señala que los patrocinadores no “debieran sacar provecho de la relativa incapacidad de los países de bajos recursos o de las poblaciones



vulnerables para proteger sus propios intereses, realizando una investigación de bajo costo...” “el proyecto de investigación debiera dejar a los países o comunidades de bajos recursos mejor de lo que estaban o, por lo menos, no peor”. A su vez, debieran dejar los productos que se desarrollen razonablemente al alcance de estos países. (Comentarios a las Pautas CIOMS)

Las cefalosporinas, en general, son de alto costo, por lo cual no sería aceptable una investigación que está dirigida a beneficiar con el nuevo medicamento, o la nueva terapéutica que se conozca con la investigación, mayoritariamente a la población del país patrocinador

La Pautas 5, punto 11 de CIOMS exige explicitar los beneficios que se esperan para la comunidad o su contribución al conocimiento científico, mientras que la Pauta 20 establece: “En la investigación colaborativa patrocinada desde el exterior los patrocinadores e investigadores tienen la obligación ética de garantizar que los proyectos de investigación biomédica de los cuales son responsables en tales países contribuyan efectivamente a la capacidad nacional o local para diseñar y realizar investigación biomédica...”.

### **7. Riesgos e incomodidades derivadas de la investigación:**

Ambigüedad, dado que por una parte se señalan los efectos adversos y riesgos de los antibióticos en general, especificando efectos colaterales severos, y por otra los efectos de la ceftarolina, que serían levemente diferentes pero que a su vez queda encuadrada dentro de los antibióticos.

Este Comité considera que no se respeta adecuadamente la Pauta 8 de CIOMS, “En toda investigación biomédica en sujetos humanos, el investigador debe garantizar que los beneficios potenciales y los riesgos estén razonablemente balanceados y que los riesgos hayan sido minimizados”.

Tampoco queda claro el respeto a los art. 4, 5, y 6 de Nuremberg, “El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño”;

“No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón a priori que lleve a creer el que pueda sobrevenir muerte o daño que lleve a una incapacitación, excepto,



quizás, en aquellos experimentos en que los médicos experimentales sirven también como sujetos”

“El grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento”.

Art. 17 y 18 de Helsinki, “Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria...”

“La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo...”

**8. Eventos adversos posibles:** Demasiado amplio. Al no explicitar se exime de obligaciones, por lo cual se exige que, dado que los efectos adversos de las cefalosporinas son ya conocidos, no es admisible que no se puedan pronosticar razonablemente. En el punto RIESGOS DESCONOCIDOS E IMPREVISIBLES se afirma: “Puede que no sea posible pronosticar algunos de estos riesgos”

En este punto hacemos referencia a los artículos y Pautas mencionados en el punto anterior.

**15. Confidencialidad.** Se hallan convenientemente explicados los alcances de la misma, pero no las responsabilidades legales del médico investigador y/o el patrocinante y/o el CRO en caso de no ser respetada la misma.

**16 y 17. Garantía de seguro por daños e indemnización por daños o muerte:** No figura la Aseguradora ni consta seguro personal por daños o muerte. En este sentido, no se respeta la Pauta 5, punto 23 “Se proporcionará tratamiento sin costo para tipos especificados de daños relacionados con la investigación o para complicaciones asociadas. La naturaleza y duración de esta atención, el nombre de la organización o individuo que proporcionará el tratamiento y si existe alguna incertidumbre sobre su financiamiento”



Pauta 21, “Los patrocinadores externos tienen la obligación de garantizar la disponibilidad de: servicios para la atención de salud esenciales para la segura conducción de la investigación, tratamiento para los sujetos que sufran daño como consecuencia de las intervenciones en estudio...”

No es suficiente aclarar que los sujetos no renuncian a sus derechos legales.

**20. Grado de cobertura de la atención médica:** No se aclara en qué medida el Cro o el médico investigador se harán cargo de tratamientos que se relacionen con las molestias (efectos secundarios) y riesgos derivados de la aplicación de la Ceftriaxona inyectable o de enfermedades que puedan ser conocidas a partir de la investigación.

Tampoco se señala si se combina la investigación con atención médica y quién sería el responsable de la atención médica, ¿Se le brindan medicamentos o tratamientos para paliar las molestias (efectos secundarios)? El art. 4 de Nuremberg exige: “El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño”

**21. Cobertura gratuita de insumos para el paciente, necesarios para cumplir con los objetivos de la investigación:** No se garantiza el acceso de métodos preventivos o anticonceptivos gratuitamente para los participantes del estudio ya que se exige evitar el embarazo.

No cumple Pauta 16 de CIOMS, “Los investigadores, patrocinadores o comités de evaluación ética no debieran excluir de la investigación biomédica a mujeres en edad reproductiva. La posibilidad de embarazarse durante el estudio no debiera, por sí misma, ser utilizada como razón para excluir o limitar su participación...” “...En esta discusión, si la participación en la investigación pudiera ser riesgosa para un feto o una mujer si quedara ésta embarazada, los investigadores/patrocinadores debieran garantizar a la potencial sujeto una prueba de embarazo y acceso a métodos anticonceptivos efectivos antes de iniciar la investigación. Si por razones legales o religiosas tal acceso no es posible, los investigadores no debieran reclutar para tales investigaciones potencialmente riesgosa a mujeres que pudiesen embarazarse”.





**23.** No se garantiza ningún tipo de acceso por parte de los sujetos voluntarios de la investigación al medicamento en caso de ser probada su efectividad. Esto hace referencia a las OPI's señaladas en la Pauta 21: "Los patrocinadores externos tiene la obligación de garantizar la disponibilidad de:...servicios que sean parte necesaria del compromiso del patrocinador de realizar una intervención beneficiosa o poner a disposición de la población o comunidad participante del proyecto el producto beneficioso desarrollado como resultado de la investigación". Asimismo el art.30 de Helsinki explicita: "Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio".

**24. Comité de ética:** No consta ningún Comité ni externo ni nacional que garantice la presentación de la evaluación previa de la investigación. Pauta 20 de CIOMS "Muchos países carecen de capacidad para evaluar o garantizar la calidad científica o la aceptabilidad ética de la investigación biomédica propuesta o realizada en sus jurisdicciones. En la investigación colaborativa patrocinada desde el exterior los patrocinadores e investigadores tienen la obligación ética de garantizar que los proyectos de investigación biomédica de los cuales son responsables en tales países contribuyan efectivamente a la capacidad nacional o local para diseñar y realizar investigación biomédica, efectuar evaluación ética y científica y supervisar la investigación".

Es importante señalar que no son aceptables las investigaciones patrocinadas externamente, como la presente, no cumpla con los requisitos de aprobación exigibles en el país de origen.

**25. Compromiso de investigadores:** No figura el compromiso de los investigadores de respetar las normas y pautas éticas de Helsinki, GBPC, ICH, ANMAT, etc. Los Art. 9 y 14 de Helsinki exigen que: "Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético,



legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera media de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración”.

“El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración”.

26. **Compromiso de comunicación:** No consta el compromiso de publicación de resultados ni de ponerlos al alcance de la comunidad local donde se realiza la investigación. Art. 27 Helsinki: “... se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público...”

## **EVALUACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

En la hoja de consentimiento informado que firma el paciente/voluntario:

- No consta el título de la investigación en el mismo, sino sólo la identificación general del estudio. Es imprescindible hacer constar el título.

-No se aclara nombre y apellido del médico investigador que lo ha informado, sino sólo del que obtiene el consentimiento. Se debe aclarar si es el mismo médico.

-No se declara que se conoce al patrocinante como responsable frente a daños eventuales.

-No figura que puede retirarse libremente sin perjuicio.

-Tampoco aparece la declaración de que no renuncia a ninguno de sus derechos.

Se hacen constar convenientemente:

-Nombre y apellido y documento tanto del participante como del representante y testigo, así como la declaración de la lectura y comprensión de la información tanto escrita como verbal.

-La aceptación voluntaria en la investigación así como del uso y la divulgación de la información en relación con el estudio.

-Se cumplen los aspectos formales de la información proporcionada.



## **Punto VI. CONCLUSIONES GENERALES DE LA EVALUACION ETICA**

Este CB ratifica el dictamen emitido considerando que:

La información brindada en el CONSENTIMIENTO no es suficientemente relevante y extensa, para lo cual se han señalada las razones en la justificación presentada.

No se justifican los riesgos a los que se expone el sujeto en relación con los supuestos beneficios de la investigación.

Tampoco se justifica la misma porque no se garantizan beneficios para la sociedad o comunidad local.

No consta si el investigador responsable es adecuado a la tarea ya que en ningún caso se informa si el mismo es especialista en dermatología ni tampoco en qué Servicio se desempeña.

No figura el Servicio en el cual se realizará la investigación propuesta.

No se señala la supervisión de un clínico competente, tal como lo exige el art. 15 de Helsinki: “La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente”

No queda claro que los participantes tendrán a su disposición toda la información relevante disponible durante la investigación.

Con respecto a las previsiones de atención a los voluntarios y las obligaciones a la comunidad ver los puntos explicitados anteriormente y las razones que los justifican.

Las previsiones de compensación por daños son demasiado generales y no explicitan claramente el compromiso del investigador, de la CRO o de los patrocinadores.

Además, este CB señala que no se aclara la inclusión o exclusión de voluntarios incapaces (enfermos mentales, discapacitados, etc), sino sólo la exclusión de niños y embarazadas, lo cual pondría en riesgo una parte de la población vulnerable, lesionando derechos de respeto a las personas (Helsinki, art. 8 y 24)



**Revista Estudios en Ciencias Humanas.**

**Estudios y monografías de los posgrados**

**Facultad de Humanidades- Universidad Nacional del Nordeste**

Tampoco se explicita el uso o la destrucción de las muestras obtenidas a lo largo de la investigación y que pueden ser de interés para los voluntarios.(Pauta 5 de CIOMS) Asimismo “cuatro cucharadas” es poco claro.

No se explicitan los beneficios que obtiene el investigador, por lo cual no hay transparencia financiera.

Finalmente, se reiteran las razones expuestas en la introducción y a lo largo de la evaluación.