
PROGRAMA DE ACTUALIZACION CONTINUA Y A DISTANCIA EN UROLOGIA

Comité de Educación Médica Continua
Sociedad Argentina de Urología

Módulo 6 - 2001

Introducción a la investigación

Coordinador: *Dr. Hernán Claudio Doval*

Fascículo II

Investigación clínica-farmacológica

Dr. Amado J. Bechara

Director

Dr. Jorge H. Schiappapietra

Secretario

Dr. Carlos A. Acosta Güemes

Asesor

Dr. Elías J. Fayad

SAU

SOCIEDAD ARGENTINA DE UROLOGIA

INVESTIGACIÓN CLÍNICA-FARMACOLÓGICA

Dr. Amado J. Bechara

Encargado Sector Disfunciones Sexuales. División Urología. Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Los ensayos de investigación farmacológica tienen como propósito la evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de nuevas drogas, el estudio de su farmacocinética y farmacodinamia. Otras veces la droga ya está en el mercado y el estudio es orientado hacia farmacovigilancia, otras indicaciones, dosis o eficacia a largo plazo (figura 1).

Los ensayos clínicos pueden ser independientes (patrocinado por el mismo investigador) o dependientes (patrocinado por un sponsor ajeno al investigador, habitualmente un laboratorio de especialidades medicinales).

Por otra parte los estudios para el desarrollo de una nueva droga incluirán una fase o de desarrollo preclínica y otra clínica (figura 2):

Fase de Desarrollo preclínica

- 1) Investigar forma, estabilidad y estructura de la molécula
- 2) Propiedades fisiológicas
- 3) Dosis eficaz, vía de administración
- 4) Absorción, metabolización, excreción
 - a) Química de la sustancia o droga
 - b) Farmacología
- 5) Toxicología
 - a) Aguda
 - b) Crónica
 - c) Estudios de reproducción
 - d) Mutagenicidad
 - e) Carcinogenesis
- 6) Tiempo: 1 a 3 años

Fase de desarrollo o Ensayo clínico (figura 3)

- 1) FASE I
 - a) 1er test en pequeño grupo de voluntarios sanos
 - b) Usualmente estudios con pequeños números de humanos y no terapéuticos
 - c) Estudios de única y múltiples dosis
 - d) Farmacocinética y farmacodinamia
 - e) Datos preliminares de seguridad
- 2) FASE II
 - a) Inicialmente evalúa seguridad y eficacia
 - b) Numerosos estudios en pequeños número de pacientes
 - c) Placebo como control si es posible
- 3) FASE III
 - a) Estudios amplios en gran número de pacientes para confirmar resultados de fase II
 - b) Seguridad, eficacia y aceptabilidad
- 4) FASE IV
 - a) Estudios realizados luego de la obtención de la licencia del producto
 - b) Vigilancia posmarketing

Tiempo 3 a 5 años

Tiempo medio desde la síntesis a la aprobación de un fármaco: 10 años. (Figura 4.)

Los estudios de investigación se realizan con métodos estrictos que han sido delineados en lo que conocemos como manual de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

El BPC es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. Describe principios y prácticas internacionalmente aceptados para la realización de estudio clínicos y tiene como propósito asegurar el bienestar y los derechos de los sujetos en investigación, la calidad, transparencia e integridad de los datos y establecer las responsabilidades del Investigador, el Patrocinador y el Comité de Ética.

Los ensayos deben ser siempre evaluados y aprobados por un Comité de Revisión Institucional / Comité de Ética Independiente (CRI/CEI). A su vez cada Centro de Investigación debe poseer un Comité de Ética para la evaluación y aprobación del protocolo que será llevado a cabo en el centro correspondiente.

El BPC considera diferentes aspectos del Investigador, Patrocinador, y del CRI/CEI.

En nuestro país existe legislación sobre la investigación regulada por el ANMAT constituido en el ente de regulación local más importante con derecho a las inspecciones que considere necesaria para el cumplimiento de las BPC. Tiene poder para determinar la finalización del estudio ante desvíos al protocolo no informados o aprobados.

La Disposición ANMAT 5330/97 cuyos aspectos más destacados podemos resumir a continuación rige el desarrollo de los estudios de investigación:

Principios de la Disposición 5330

- 1) Cuidar el bienestar general de los individuos sometidos al estudio por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad
- 2) Llevar a cabo la investigación
 - a) con principios científicos reconocidos
 - b) respeto por la integridad física y psíquica de los individuos
- 3) Los estudios clínicos deben estar precedidos por investigación preclínica con riesgo previsible y no significativo para el sujeto en estudio sano o enfermo
- 4) Los costos del estudio estarán a cargo del patrocinador o del investigador

¿Cuándo solicitar autorización al ANMAT para efectuar estudios de investigación?

Se requiere Autorización del ANMAT para llevar a cabo la investigación en:

- 1) Fase I - II - III
- 2) Fase IV:
 - a) Nueva Indicación del fármaco
 - b) Nueva Posología
 - c) Biodisponibilidad, bioequivalencia y otros estudios de farmacocinética
 - d) Incidencia específica de efectos adversos
 - e) Cuando se utiliza placebo como control
 - f) Poblaciones especiales
 - g) Estudios para comparar 2 formas farmacéuticas ya aprobadas

En otros estudios que no involucren los puntos mencionados anteriormente se requiere aprobación del Comité de Ética y el Comité de Docencia e Investigación del Centro y sólo notificación al ANMAT.

Durante los años 1997 – 2000, el ANMAT ha realizado inspecciones a 117 centros con los siguientes resultados (tablas 1 y 2, figura 5).

QUIENES PARTICIPAN DE UN ESTUDIO (FIG 6)

En primer lugar para el desarrollo de un estudio debe existir un diseño o protocolo al cual deberá ajustarse toda la investigación. El mismo deberá ser evaluado y aprobado por un comité de ética independiente, el comité de ética del centro que llevará a cabo la experiencia y el ente regulador de acuerdo las disposiciones locales (ANMAT en nuestro país).

El patrocinador (habitualmente un laboratorio de especialidades medicinales) realizará las gestiones necesarias para obtener las autorizaciones correspondientes para aplicar el protocolo, proveerá de los materiales necesarios para su desarrollo, coordinará y realizará las auditorías correspondientes (ver Auditorías). Por otra parte seleccionará el o los centros que harán la investigación.

El Centro seleccionado deberá contar con la estructura edilicia (conservación de fármacos, archivos de historia clínica con capacidad de almacenamiento para 5 o 10 años, etc) y la idoneidad de sus integrantes para llevar a cabo la investigación (investigador principal, co-investigadores, ayudantes y personal administrativo, entre otros)

Finalmente el sujeto a investigar que será ingresado al estudio bajo estrictos criterios de selección y luego de la lectura y firma de un consentimiento informado (ver luego).

AUDITORIAS (FIG 7)

La auditoría consiste en un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si las actividades fueron realizadas y los datos registrados, analizados y reportados con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos estandar de operación del patrocinador, BPC y los requerimientos regulatorios aplicables

Tabla 1 Resultados general

NAI (Ninguna acción indicada):	21	18 %
IAV (Indicación de Acción Voluntaria):	93	80 %
IAO (Indicación de Acción Oficial):	3	2 %

Tabla 2 Resultados por Especialidad

	CV	ONCO	INFEC	VACUN	SIDA	REUM	URO/N	REPRO
NAI	3	3	2	-	6	4	-	1
IAV	25	14	8	7	14	7	7	3
IAO	3	-	-	-	-	-	-	-

Abreviaturas: CV: Cardiovascular ONCO: Oncología INFEC: Infectología VACUN: Vacunas REUMA: Reumatología
URO/N: Urología y Nefrología REPRO: Reproducción

DISEÑO DE UN ESTUDIO

El diseño del estudio debe considerar diferentes aspectos que se engloban en las características generales de cualquier proyecto de investigación planteados como hipótesis, objetivo, material y método, resultados y conclusiones, para los cuales hay que considerar:

1. Descripción de la droga
2. Racionalización para el estudio
3. Quienes se seleccionaran , tiempo y lugar
4. Descripción de la forma de dosificación y dosis
5. Población a estudiar. Criterios de exclusión e inclusión
6. Descripción de las herramientas y agenda
7. Descripción de los datos a recolectar
8. Descripción de los datos a analizar

La Herramientas para la evaluación son muy importantes a los fines de las conclusiones y estas son en general:

1. Historia clínica general
2. Historia clínica especial, orientada al área en investigación
3. Examen físico general y particular
4. Análisis de sangre y orina
5. Evaluación cardiólogos
6. Diarios de respuesta
7. Cuestionarios o índices (calidad de vida, depresión, respuesta sexual, función urinaria)
8. Cuestionarios de aceptación y eficacia del fármaco
9. Métodos de diagnóstico
10. Uso de otros medicamentos
11. Eventos adversos
 - a. Naturaleza del evento
 - b. Intensidad (leve, moderada, grave)
 - c. Fecha de inicio
 - d. Fecha de finalización

Los criterios de inclusión y exclusión deben estar claramente especificados y en general son relacionados al tipo de droga a utilizar, sus interacciones con otros fármacos, sus contraindicaciones, el riesgo cardíaco, edad y estado psíquico del o la paciente, la interferencia en la eficacia, la función renal y hepática, entre otros

Antes de iniciar el protocolo hay que asegurarse que se obtuvo la aprobación del comité de ética y de las autoridades regulatorias si correspondiese.

Luego si existiesen modificaciones al protocolo, estas deben presentarse nuevamente al comité y ente regulador como enmienda

Un aspecto fundamental antes de incluir a un paciente en un estudio de investigación es la información al paciente y la firma del consentimiento informado (fig. 8)

Este debe contener:

- Que el estudio implica investigación y el propósito del mismo
- La probabilidad de asignación por randomización
- Los procedimientos a llevar a cabo durante el ensayo (incluidos los cruentos)
- Las responsabilidades de las partes
- Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales
- Los riesgos para el paciente y las expectativas del beneficio
- Las alternativas de tratamientos que estén disponibles, su beneficio y riesgo
- La compensación y/o tratamiento para el sujeto si el evento del ensayo produce una injuria relacionada con el mismo
- La retribución económica si existiese
- Que el ensayo debe ser voluntario y el sujeto puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin perjuicio penal y de su atención médica
- Que el monitor, auditor y ente regulador garantizara el acceso directo a los registros del ensayo para la verificación de las BPC sin violar la identidad del sujeto
- Que el sujeto será informado de toda información nueva acerca de la droga que pueda ser relevante para decidir su continuación sujetos del ensayo, y a quién contactar en caso de lesión relacionada con la droga
- Las circunstancias o razones bajo las cuales la participación del sujeto puede ser terminada
- La expectativa de duración del protocolo
- El nro. aproximado de sujetos incluidos en el ensayo

El consentimiento debe ser firmado antes de cualquier procedimiento, por el paciente, el investigador y un testigo (persona no relacionada con la investigación)

En los últimos años América Latina se ha constituido en una región con reconocida capacidad para realizar investigación clínica y en la que cada vez con mayor frecuencia, hay grupos médicos en centros de investigación trabajando en distintas fases de los mismos.

La conducción de estos protocolos son diferentes al habitual manejo de la practica medica en el consultorio. Permiten adoptar una sistematización de trabajo que a su vez requiere muchas veces de una acción multidisciplinaria y de un tiempo y dedicación especial

FUENTES

1. Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) sobre requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para su uso en humanos. Guía tripartita armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización. Lineamientos para la Buena Practica Clínica, 1996.
 2. Nudelman, L.; Comunicación Personal, 2001
 3. Disposición ANMAT 5330/97
 4. Tolosa, H.: a nova realidade na qualificacao de Centros de Pesquisa Clínica. Jornada Paulista de Urología. San Pablo. Brasil, Abril de 2001
-

ENSAYOS DE INVESTIGACION FARMACOLOGICA

OBJETIVO

**E
V
A
L
U
A
R**

Nuevas Drogas



*Eficacia
Seguridad
Tolerabilidad
Farmacocinética
Farmacodinamia*

Drogas ya aprobadas



*Farmacovigilancia
Otras indicaciones
Dosis
Eficacia a largo plazo*

Figura 1

ENSAYOS DE INVESTIGACION FARMACOLOGICA

FASES

**N
U
E
V
A
S
A
G
O
R
D
A
M
E
N
T
E**

FASE PRECLINICA

Duración de 1 a 3 años



*Propiedades
químicas
fisiológicas
farmacológicas
toxicológicas*

FASE CLINICA

Duración de 3 a 5 años



*Fase I
Fase II
Fase III
Fase IV*

Tiempo medio de la síntesis a la aprobación: 10 años

Figura 2

ENSAYOS DE INVESTIGACION FARMACOLOGICA

FASES CLINICAS

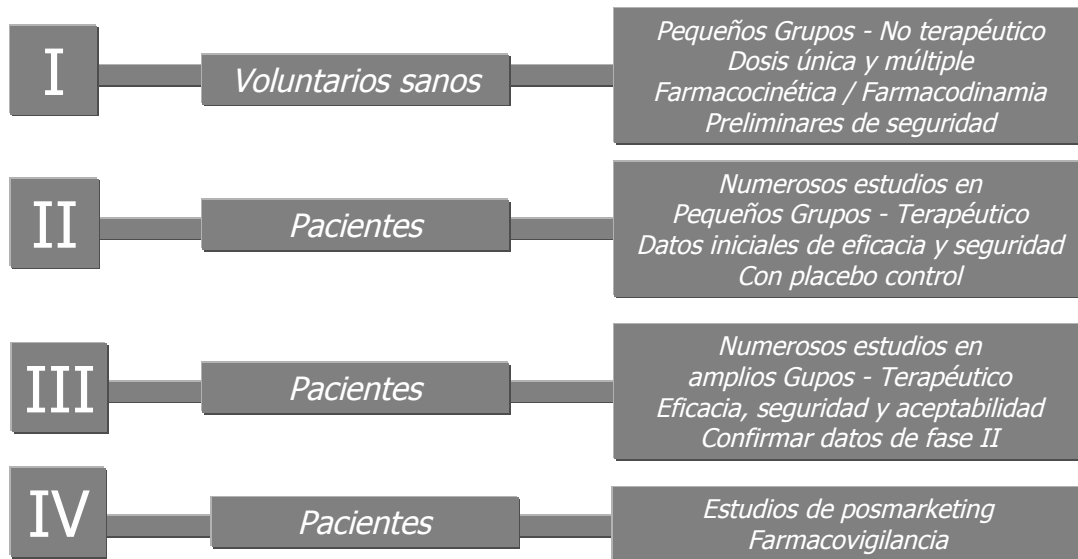


Figura 3

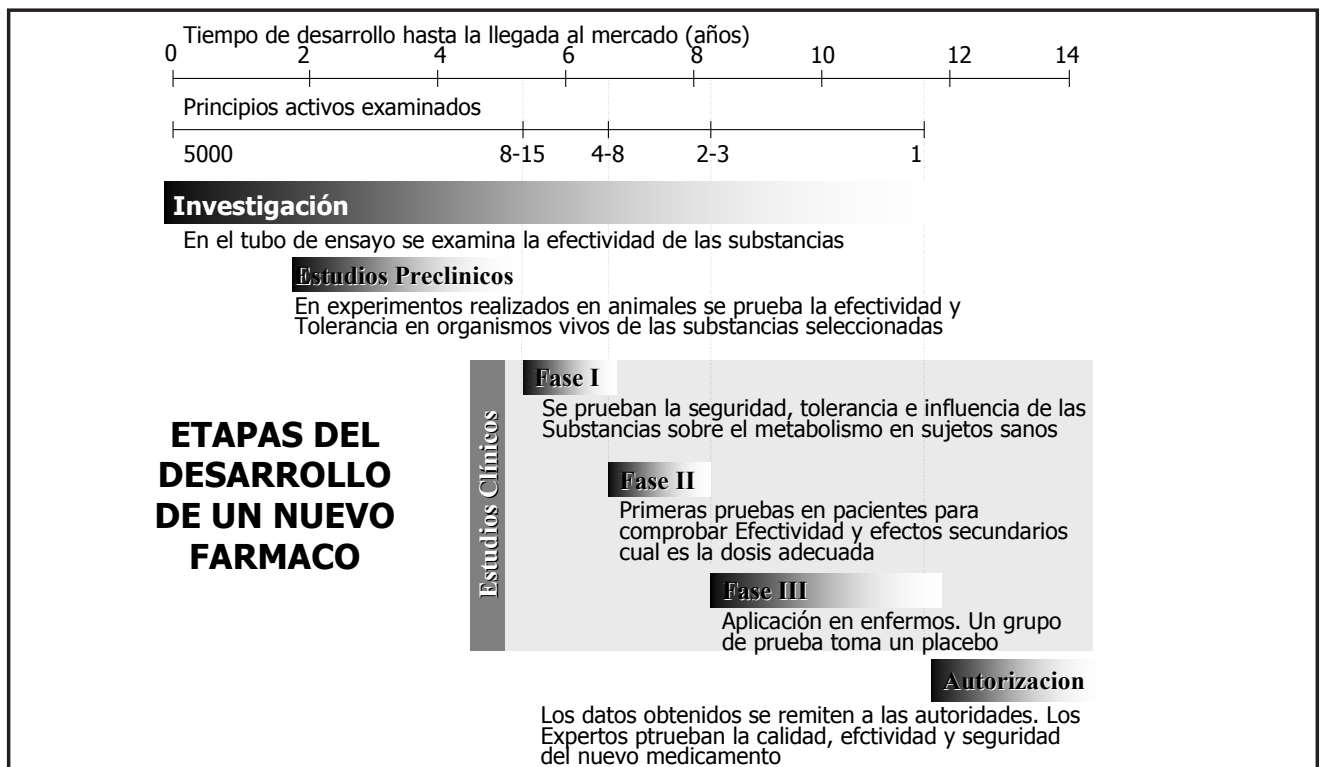


Figura 4

ENSAYOS DE INVESTIGACION FARMACOLOGICA INSPECCIONES ANMAT

Período 1997 - 2000

117

NAI	21	18 %
-----	----	------

IAV	93	80 %
-----	----	------

IAO	3	2 %
-----	---	-----

<i>UROLOGIA</i>	7	<i>IAV</i>
-----------------	---	------------

Figura 5

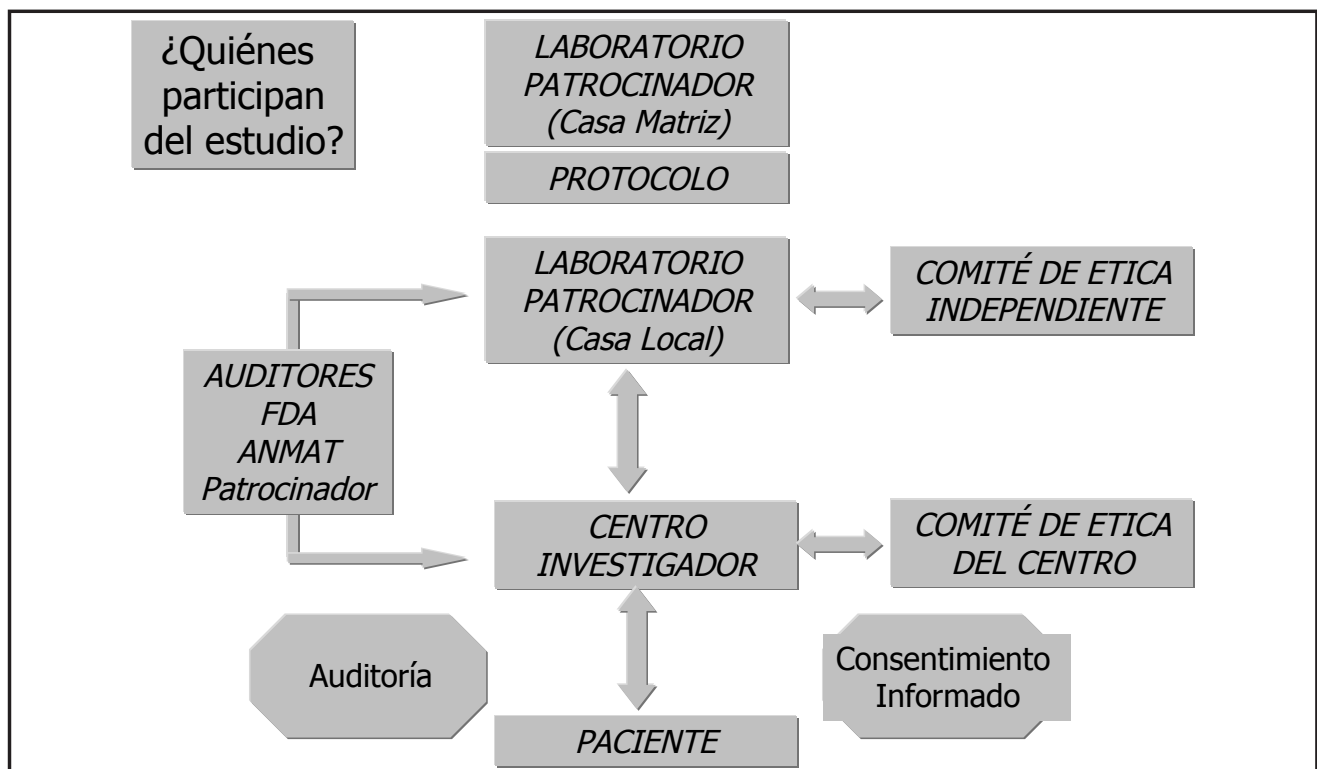


Figura 6

ENSAYOS DE INVESTIGACION FARMACOLOGICA

Auditorias

Conducción bajo regulaciones correspondientes

- Autorización Regulatoria
- Contratos legal y económico
- Aprobaciones de los comité de etica
- Brochure del Investigador
- ICH guidlines
- Dispos ANMAT 5330

Protección de los derechos del paciente y su seguridad

- Consentimiento Informado
- Proceso de obtención del Consentimiento Informado
- Comprensión del protocolo
- Criterios de Inclusión y Exclusión

Datos pueden avalar las conclusiones

Estudio puede ser reconstruido

- Historia clínica deben ser exactas, minuciosas, completas, bien redactadas, sin tachaduras y actualizadas constantemente

Figura 7

ENSAYOS DE INVESTIGACION FARMACOLOGICA CONSENTIMIENTO INFORMADO *BPC*

QUE EL ESTUDIO IMPLICA INVESTIGACION

PROPOSITO DEL ESTUDIO

PROBABILIDAD DE ASIGNACION POR RANDOMIZACION

PROCEDIMIENTOS QUE SE LLEVARAN A CABO

RESPONSABILIDAD DE LAS PARTES

ASPECTOS QUE PUEDAN SER EXPERIMENTALES

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL PACIENTE

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTOS DISPONIBLES

RETRIBUCION ECONOMICA SI EXISTIESE

COMPENSACION O TRATAMIENTO EN CASO DE INJURIA

EXPECTATIVA DE DURACION DEL PROTOCOLO

Nro APROXIMADO DE SUJETOS INCLUIDOS

- ❖ *VOLUNTARIO*
- ❖ *CONFIDENCIAL*
- ❖ *INFORMACION PERMANENTE*
- ❖ *CIRCUNSTANCIAS DE FINALIZACION TEMPRANA*

EL CONSENTIMIENTO DEBE SER FIRMADO, ANTES DE CUALQUIER PROCEDIMIENTO, POR EL PACIENTE EL INVESTIGADOR Y UN TESTIGO

Figura 8