



***La investigación y  
su aporte a la salud***

Las empresas farmacéuticas  
innovadoras y los estudios clínicos  
en la Argentina

## PREFACIO

EL ANALGÉSICO QUE ALIVIA A UN ENFERMO DE ARTRITIS; LAS VACUNAS QUE PROTEGEN A LOS NIÑOS DE ENFERMEDADES QUE ERAN MORTALES; LOS TRATAMIENTOS, COMO LA QUIMIOTERAPIA, QUE HAN CONVERTIDO ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER EN PATOLOGÍAS CRÓNICAS; EL CÓCTEL DE DROGAS QUE PROLONGA Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA DE QUIENES ESTÁN INFECTADOS CON EL VIRUS DEL SIDA. ESTOS SON SÓLO ALGUNOS EJEMPLOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CURAN LA ENFERMEDAD, O AYUDAN A MITIGAR EL DOLOR.

TODOS ELLOS SON EL RESULTADO DE LARGOS AÑOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO POR PARTE DE LAS EMPRESAS FARMACÉUTICAS DE INNOVACIÓN, LAS QUE, SÓLO EN 2006 INVIRTIERON, 46.000 MILLONES DE DÓLARES EN LA BÚSQUEDA DE NUEVAS DROGAS Y TRATAMIENTOS. EN ESTE PROCESO, LOS ESTUDIOS CLÍNICOS, QUE SE REALIZAN PARA DETERMINAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, SON UNA PIEZA ESENCIAL.

LAS EMPRESAS FARMACÉUTICAS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN LA ARGENTINA TAMBIÉN SON PROTAGONISTAS DE ESE ESFUERZO. EN LA ÚLTIMA DÉCADA, LAS COMPAÑÍAS ASOCIADAS A CAEMe HAN REALIZADO UN SIGNIFICATIVO APORTE, INCREMENTANDO SUS INVERSIONES EN ESTA ÁREA EN EL PAÍS, E INTEGRANDO A CENTROS LOCALES DE INVESTIGACIÓN A RIGUROSOS ENSAYOS INTERNACIONALES. ESTO ES, DANDO A MILES DE PACIENTES ACCESO A NUEVAS DROGAS, CAPACITANDO A PROFESIONALES ARGENTINOS Y TRANSFIRIENDO TECNOLOGÍAS DE ÚLTIMA GENERACIÓN, EN EL MARCO DEL RESPETO DE LAS NORMATIVAS MUNDIALES Y LOCALES SOBRE EL CUIDADO Y BIENESTAR DE LAS PERSONAS, Y LA INTEGRIDAD DE LOS DATOS OBTENIDOS.

ESTA PUBLICACIÓN PRETENDE SER UN APORTE A LA COMPRENSIÓN Y DIVULGACIÓN DEL VALOR DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS INNOVADORES.

SÓLO LA INFORMACIÓN Y EL CONOCIMIENTO –SIN MITOS O PREJUICIOS– PERMITEN QUE LAS SOCIEDADES INCORPOREN LOS BENEFICIOS DE LOS AVANCES CIENTÍFICOS EN EL CAMPO DE LA SALUD.

# INTRODUCCIÓN

La investigación clínica mejora la vida de todas las personas al demostrar la seguridad y eficacia terapéutica de un fármaco, o la capacidad preventiva de una vacuna. A pesar de su trascendencia, se trata de una actividad poco conocida fuera del ámbito científico, que implica esfuerzos intelectuales y económicos de gran magnitud.

Las etapas por las que debe pasar una droga desde su descubrimiento o síntesis hasta su lanzamiento al mercado son tantas, que un medicamento innovador lleva entre 10 y 12 años de desarrollo y un promedio de 800 millones de dólares de inversión antes de siquiera presentar la documentación a las autoridades regulatorias para su aprobación y posterior venta. Se estima que el 95% de la moléculas que luego pasan a los sucesivos pasos de investigación y desarrollo fueron producto de descubrimientos privados, de acuerdo con datos de Tufts CSDD (sobre un relevamiento de las aprobaciones de ensayos clínicos en EE UU en el período 1986-1995).

Desde la Antigüedad se ha otorgado un valor social supremo a quienes tienen la capacidad de curar y a quienes poseen el conocimiento sobre las sustancias que actúan a nivel psicofísico para eliminar el sufrimiento. Con el desarrollo de la ciencia moderna, en el siglo XIX, el descubrimiento de compuestos con acción curativa (medicamentos) comenzó a someterse a un sistema de evaluación racional para saber cómo y por qué actúan. Esto no es otra cosa que el método científico.

Así, se estableció que es necesario contar con evidencia empírica sobre los efectos (positivos o negativos) de una sustancia para considerarla un fármaco. Y es preciso, también, demostrar una relación de causa-efecto (es decir, que la droga en experimentación y ningún otro factor -como podría ser la sugestión- es la que actúa positivamente sobre el enfermo).

Este cambio de paradigma es central. A medida que las ciencias de la vida -la bioquímica, la biología, la farmacología y la medicina- fueron avanzando, se reveló la complejidad de las estructuras vitales, tanto de los agentes que pueden causar enfermedades (bacterias, virus, priones) como de los organismos que enferman (seres humanos) o que transmiten las enfermedades (parásitos, ganado, mosquitos, ratas).

A pesar del desarrollo científico de los fármacos, experimentos que eran exitosos en el laboratorio no siempre obtenían los mismos resultados en los seres humanos. Se volvió imperioso probar las nuevas drogas en animales antes de ofrecérselas a las personas. Muy pronto, los investigadores notaron que ciertos roedores -de ahí la designación de "cobayos de laboratorio"- funcionaban muy bien como objetos de experimentación. Si bien los monos y los perros se parecían más a la fisiología humana, hoy sabemos que aquella intuición sobre el modelo de los ratones no estaba equivocada (el genoma de los ratones y el humano apenas difieren en un 5 a 15%).

## INTRODUCCIÓN

A partir del Consenso de Nürenberg, en el año 1947, y en sucesivos encuentros internacionales, se establecieron claramente las condiciones éticas en que deben ser probados los nuevos medicamentos en seres humanos.

La Argentina ha estado entre los países de avanzada en lo que hace a la regulación y control de estudios clínicos, con el dictado de la disposición 5330/97 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), unos pocos años después de que se acordasen las Guías de Armonización de Buenas Prácticas Clínicas (ICH).

Actualmente, el Ministerio de Salud se encuentra trabajando en normas referidas a comités de bioética, al igual que naciones desarrolladas como Gran Bretaña, Canadá y Estados Unidos. Recientemente, la Argentina ha incorporado a las normativas nacionales el Documento de las Américas que sobre investigación clínica produjo la Organización Panamericana de la Salud.

La industria farmacéutica de I&D (Investigación y Desarrollo) en la Argentina trabaja de acuerdo con esas normas, en línea con los más altos parámetros internacionales.

Existe una metodología muy estricta para que una droga o medicamento llegue a comercializarse. Primero, están los experimentos *in*

*vitro*, es decir, en tubos de ensayo o probetas (hoy realizados en sofisticados aparatos que miden sus propiedades químicas y físicas a niveles de moléculas). En segundo lugar, una serie de pruebas con animales (mamíferos). En tercer término se encuentran distintos tipos de estudios clínicos con pacientes, a los que sólo llegan las drogas que se demuestran más efectivas y seguras. Finalmente, tras la aprobación de las autoridades regulatorias, continúa la farmacovigilancia sobre la acción de los nuevos medicamentos utilizados por la población.

A escala mundial, las compañías farmacéuticas de I&D destinan alrededor de un 12% de sus ventas a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, los que luego deben ser probados en minuciosos estudios clínicos para demostrar su seguridad y eficacia.

La Argentina no ha estado ajena a estas actividades, y en la última década el presupuesto destinado a ensayos clínicos por la industria farmacéutica innovadora que opera en el país no ha dejado de crecer: se estima que en 2007, la inversión en este rubro habrá superado los 90 millones de dólares, lo que equivale a un aumento de 39,5% respecto del año previo, de acuerdo con una encuesta propia de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe). La entidad nuclea a 44 empresas farmacéuticas de I&D de la Argentina, Europa y Estados Unidos.

“La investigación clínica salva vidas y ha disminuido mucho la

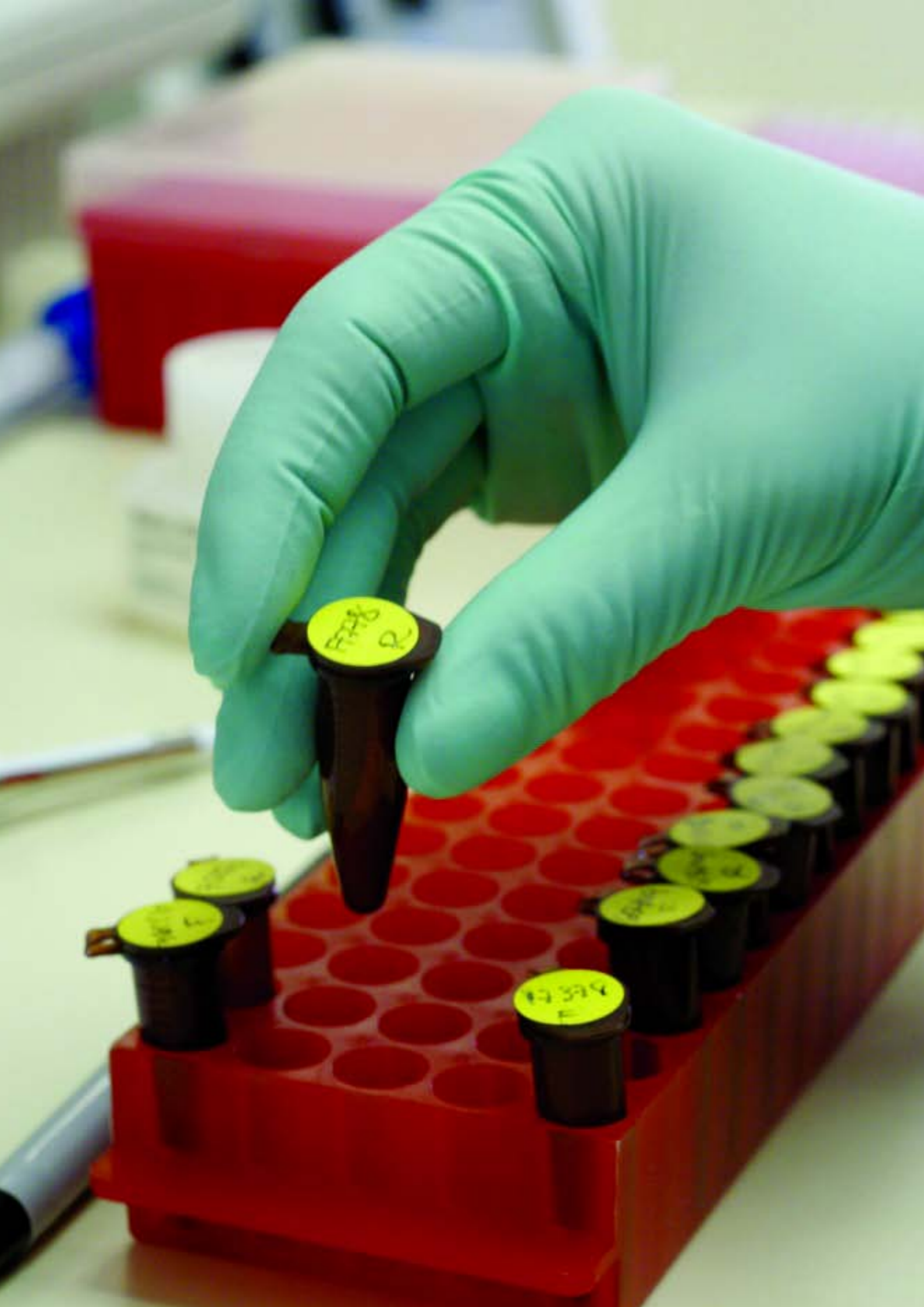
“La investigación clínica salva vidas y ha disminuido mucho la mortalidad”, destaca el infectólogo Horacio Ariza, quien ha realizado unos 40 ensayos clínicos en su especialidad. “Hoy la demanda es muy grande, ya que los estudios son cada vez más complejos y los estándares de seguridad, más altos. De ahí que los médicos deben entender que hay que formar equipos profesionales, capaces de estar a la altura de la calidad que requieren tanto la industria farmacéutica como las agencias regulatorias”, sostiene el especialista, quien además de conducir ensayos clínicos se dedica a la capacitación de profesionales en todas las áreas de la investigación clínica.

La Argentina se ha convertido en un centro regional en expansión a la hora de realizar investigaciones clínicas, sólo comparable con Brasil y México. Esto se debe no solamente al aumento de la inversión de las compañías en este campo sino también a la capacidad de los investigadores locales. El creciente número de ensayos clínicos en el país se ve reflejado en el incremento muy significativo de investigadores contratados -sólo entre 2003 y 2007, el número de investigadores participantes en estudios financiados por los laboratorios innovadores creció un 138%- y en la ampliación de centros de investigación dentro y fuera de los hospitales. Además de constituir una fuente importante de empleo y de inversión de capitales, el estudio local de fórmulas terapéuticas implica una sustancial transferencia de tecnología de punta, ya que los centros participantes se benefician con la incorporación de los conocimientos disponibles en los países más avanzados y la adqui-

sición de tecnologías, procesos y equipos de última generación. Todos estos avances, de otra forma, serían incorporados años más tarde.

La participación en estudios clínicos que se llevan a cabo en centros de muchos países otorga a los investigadores y pacientes locales la oportunidad de tener acceso a los más recientes desarrollos de la industria farmacéutica. Por otra parte, el creciente número de estudios multicéntricos (con pacientes de centros de varios países) destierra mitos como la experimentación con “los pobres del Tercer Mundo”. Por el contrario, solamente un país con alto nivel académico y cultural puede llevar adelante los estudios clínicos que están hoy en la avanzada del conocimiento científico.

“El crecimiento durante los últimos cinco años de los ensayos clínicos en nuestro país es notorio y se debe a varios factores”, explica el Dr. Ricardo Gené, Jefe de Neumonología del Hospital de Clínicas de la UBA, quien ha realizado decenas de investigaciones de fases II y III en el campo del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la hipertensión pulmonar. “Los ensayos clínicos en la Argentina son cada vez más valorados porque los profesionales trabajan seriamente, consiguen voluntarios que tienen una baja tasa de abandono del estudio y porque la ANMAT trabaja muy bien y es muy exigente a la hora de aprobar la realización de una investigación clínica”, agrega el neumonólogo.



# ¿QUÉ SON LOS ESTUDIOS CLÍNICOS?

Cuando los farmacólogos desarrollan (por medio de síntesis química o por medio de ingeniería genética) una nueva molécula prometedora, primero ponen en práctica una serie de estudios básicos en el laboratorio. Estos ensayos pre-clínicos van desde la observación del comportamiento químico y físico de la droga en una probeta con células hasta la inyección de la nueva molécula en animales (de diferentes especies). Algunos de estos animales suelen ser un tipo especial de ratones. Sin embargo, esta etapa puede ser realizada con otros animales, que funcionen mejor como modelo de la enfermedad. Por ejemplo, para algunas patologías como el SIDA, se utilizan ciertos monos que padecen un síndrome similar (pero no igual) al humano. Cuando la molécula innovadora da buenos resultados en estos estudios, es momento de probarla en seres

humanos, ya que por más parecidos que sean los mamíferos de laboratorio a las personas enfermas, siempre pueden intervenir factores o variables no contempladas en los animales.

Es entonces que comienzan los estudios clínicos. Estas investigaciones con seres humanos -conducidas bajo la aprobación y control de las autoridades regulatorias locales- pasan por fases de creciente complejidad (Fases I a III), y están diseñadas cuidadosamente para minimizar los riesgos, probar las dosis de mejor tolerancia y maximizar la eficacia de las drogas.

También existen otro tipo de ensayos, que comparan nuevas drogas con otras ya existentes en el mercado, o nuevas formulaciones (cápsulas versus inyectables, por ejemplo) o nuevos esquemas de tratamiento (píldoras semanales o mensuales versus varias píldoras

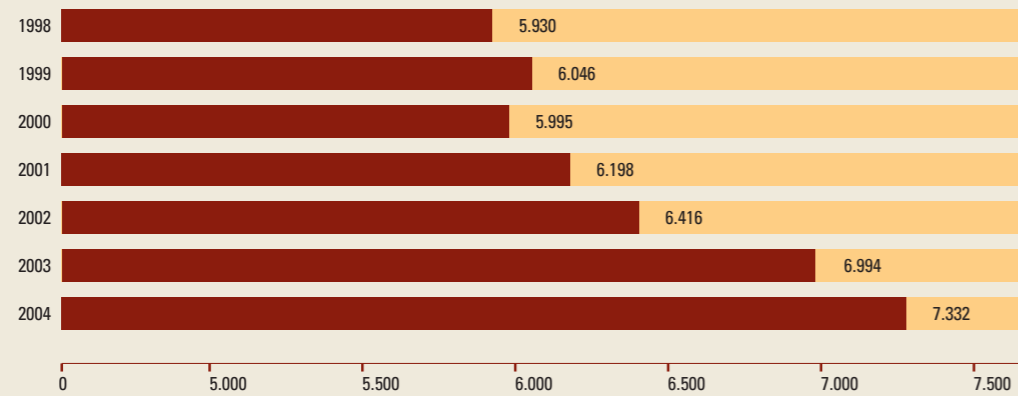
## PROCESO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO FARMACÉUTICO

Etapa I&D	Investigación & Descubrimiento	Desarrollo pre-clínico	Fase I	Fase II	Fase III	Registro	Fase IV
Actividades Principales	Se utiliza investigación exploratoria básica para identificar objetivos, se realiza investigación inicial en compuestos nuevos en el laboratorio, barrido de alto rendimiento (high throughput screening), identificación y optimización de pista para selección de compuestos más prometedores.	Compuestos seleccionados se estudian en animales bajo Buenas Prácticas de Laboratorio para toxicidad y seguridad; en paralelo, se desarrollan métodos analíticos específicos para mayor desarrollo.	Luego, los compuestos exitosos se prueban en humanos en 3 fases de estudios clínicos:  Fase I Seguridad y tolerabilidad en voluntarios sanos.  Fase II Estudios de seguridad, eficacia y bioequivalencias en pequeños grupos de pacientes.  Fase III Grandes estudios con distintos universos para demostrar prueba de eficacia, seguridad y valor.			Si resultados de estudios clínicos son satisfactorios para calidad, eficacia y seguridad, se presenta un dossier regulatorio a las autoridades para su aprobación.	Se inician estudios post-marketing con miles de pacientes luego del lanzamiento del medicamento para identificar cualquier efecto secundario, no previsto anteriormente.
*Índice de Éxito	Menor que 1%		70%	50%	50%	90%	N.A.
Tiempo	4-6 años	1 año	1-1,5 años	1-2 años	2-3 años	1-2 años	Varios años

\* Los índices de éxito reflejan la cantidad de drogas que pasan exitosamente a la próxima etapa de I&D

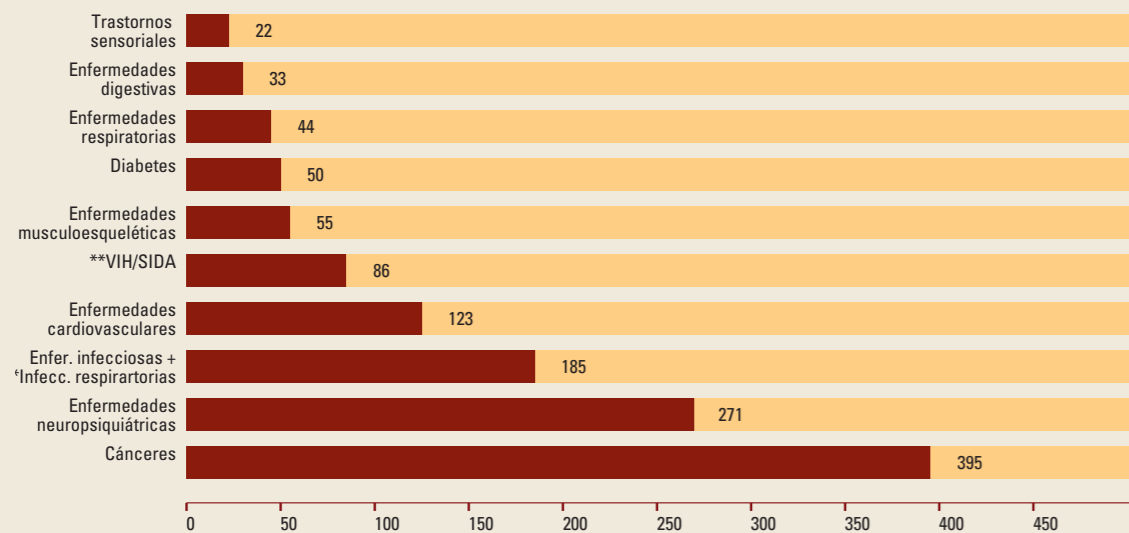
Fuente: La plataforma de innovación farmacéutica, IFPMA, noviembre 2004

## CANTIDAD CRECIENTE DE COMPUESTOS EN LA ETAPA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO AÑO A AÑO



Fuente: Pharmaprojects

## NÚMERO DE COMPUESTOS EN DESARROLLO SEGÚN LAS PRINCIPALES CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS



\* Excluye VIH/SIDA; incluye 61 vacunas

\*\* Incluye 15 vacunas

Fuente: PhRMA, Medicines in Development Surveys 2003 / 2004

diarias). Además, se realizan estudios clínicos para observar cómo funcionan drogas ya lanzadas al mercado, para hacer un seguimiento de posibles daños secundarios o problemas imprevistos ya que en esta etapa hay una mayor cantidad y diversidad de población expuesta al nuevo medicamento. Esta etapa es llamada farmacovigilancia, y se incluye formalmente en los protocolos de investigación clínica en la Fase IV. Los ensayos clínicos pueden ser abiertos, en los cuales el paciente y el médico saben qué se está suministrando, o a ciegas (en el que el paciente puede pertenecer, sin saberlo, al grupo que recibe la nueva molécula o al grupo de control), o a doble ciego (en el cual ni médico ni paciente conocen cuál grupo recibe el tratamiento y cuál el compuesto alternativo de referencia). En este caso la información es reservada al supervisor y a la autoridad regulatoria.

Los estudios se realizan siempre con voluntarios (sanos o enfermos). En cualquiera de los casos, es fundamental subrayar el rol del consentimiento informado del paciente (ver página 19), ya que el voluntario debe saber fehacientemente cuál es el objetivo del estudio, sus riesgos y beneficios.

El plan maestro de la investigación es el protocolo de experimentación, que consiste en un programa de estudio diseñado cuidadosamente para obtener respuestas específicas respecto de una investigación, al mismo tiempo que se supervisan estrictamente los efectos sobre los participantes en el estudio clínico. El protocolo asegura la uniformidad del ensayo –pruebas clínicas y de laboratorio- en todos los países y para todos los voluntarios involucrados. Esto permite que los resultados sean comparables y sirvan para obtener la respuesta científica planteada.

## BENEFICIOS ECONÓMICOS POTENCIALES DE INNOVACIONES EN MEDICAMENTOS\*

Enfermedad	Tratamiento	Beneficio Económico
Retinopatía diabética y ceguera	Drogas para disminuir glucosa	US\$ 1.200 - 1.600 millones en discapacidad evitada
Leucemia Linfocítica Aguda (ALL)	Drogas oncológicas	US\$ 1.000 millones debido a ingresos de tiempo de vida restituido
Úlcera gastroduodenal	Terapia curativa para H pylori	US\$ 760 millones en costo de tratamientos evitados
Fracturas de cadera	Terapia con estrógenos	US\$ 333 millones en atención de largo plazo evitada
Esquizofrenia	Antipsicóticos	US\$ 148 millones en costos directos e indirectos anuales

\*Basado en datos de EUA. Fuente: Milne G.M., Going Global: Healthcare Innovation, 1998.

Fuente: La plataforma de innovación farmacéutica, IFPMA, noviembre 2004



---

## ¿CUÁLES SON LAS FASES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS?

---

Los estudios clínicos se realizan sobre seres humanos en base a protocolos bien definidos y aprobados por comités científicos y éticos, y por las autoridades regulatorias. En general, se toma un grupo experimental (que recibirá la droga) y un grupo de control (que recibirá un placebo inocuo o una droga existente en el mercado). La finalidad es comparar si la nueva droga (o formulación) es capaz de mejorar e incluso curar a un enfermo o si la droga en experimentación resulta superior a una existente en el mercado.

Según la fase de investigación, se necesitan grupos de voluntarios en números crecientes. En la última fase clínica (III) se requieren muchas veces miles de pacientes para obtener resultados confiables y significativos. Es por esto que se realizan ensayos clínicos en varios países a la vez. El mismo estudio se conduce, por ejemplo, en Bélgica, Estados Unidos, Suiza y la Argentina y se trabaja con los mismos estándares en todos ellos.

Para poder participar en estos ensayos se requieren pacientes correctamente diagnosticados y evaluados, y se debe contar con médicos altamente capacitados para

llevar adelante este tipo de estudio. Los investigadores en la Argentina son cada vez más buscados por su nivel profesional y ético y por el marco regulatorio que para esta actividad existe en el país.

La participación de investigadores y pacientes locales en ensayos clínicos de envergadura mundial es una señal positiva de desarrollo y una oportunidad de adquirir tecnología de punta en el área farmacéutica. “La investigación clínica se está haciendo bien en la Argentina. Es una tarea sumamente interesante para los médicos con experiencia y para los que están en formación –se entusiasma el neumólogo Gené-. Uno tiene la oportunidad de usar una droga tres años antes de que salga al mercado.”

En todos los casos, la confidencialidad es condición esencial para las autoridades regulatorias, los centros de investigación clínica, los médicos y coordinadores del estudio y el laboratorio innovador que patrocina el ensayo. Cada paciente está identificado con un número e iniciales, y generalmente ni siquiera el médico investigador sabe quién está recibiendo una droga u otra. Ningún nombre llega jamás a los laboratorios.



## FASE I

- Se experimenta una nueva droga o tratamiento en un pequeño grupo de voluntarios (entre 20 a 80 personas, generalmente sanas).
- Su objetivo es determinar la seguridad de la droga (tolerancia), la dosis más adecuada e identificar los principales efectos secundarios.
- En esta fase no se espera analizar ni tener resultados terapéuticos o curativos.
- Duración: aproximadamente 1 año.

La Fase I comienza con la administración inicial de un nuevo fármaco en investigación a seres humanos. Antes, ha pasado por pruebas en animales y probetas.

Aunque los estudios de farmacología aplicada en humanos suelen identificarse con la Fase I, también pueden indicarse en otros puntos de la secuencia de desarrollo del medicamento. Los estudios en esta fase suelen tener objetivos no terapéuticos y pueden realizarse con sujetos voluntarios saludables o con ciertos tipos de pacientes, por ejemplo personas con hipertensión leve. Generalmente, los fármacos con una toxicidad potencial significativa, por ejemplo, los citotóxicos (que destruyen células cancerosas o infectadas por un virus), se estudian en pacientes reales. Los estudios en esta fase pueden ser abiertos, controlados con los valores iniciales que presenta el voluntario. También los estudios pueden valerse de distribuciones aleatorias (al azar) o a ciegas de los voluntarios para mejorar la validez de las observaciones.

Los estudios realizados en la Fase I suelen incluir uno o una combinación de los siguientes aspectos:

- A. Estimación de la tolerabilidad inicial
- B. Farmacocinética
- C. Evaluación de farmacodinamia
- D. Cuantificación temprana de la actividad del fármaco

## FASE II

- El tratamiento experimental se suministra a un grupo mayor, de entre 100 y 300 pacientes.
- El objetivo es evaluar la efectividad terapéutica de la droga.
- Se sigue observando su seguridad a distintas dosis.
- Duración: 1 a 2 años.

Suele considerarse que la Fase II comienza con estudios cuyo objetivo principal es explorar la eficacia de la terapia en los pacientes. Los estudios iniciales de exploración terapéutica pueden utilizar una variedad de diseños metodológicos para llegar al objetivo deseado. Los estudios en la Fase II suelen realizarse con un grupo de pacientes seleccionados mediante criterios limitados de inclusión al protocolo, de los cuáles deriva una población relativamente homogénea y que se controla atentamente.

Un objetivo importante en esta fase es determinar la dosis y el régimen de administración terapéutica para los ensayos en Fase III. Los estudios al comienzo de esta fase a menudo utilizan diseños estadísticos de graduación de dosis para obtener una pronta estimación de la respuesta del voluntario a cada dosis propuesta.

Los estudios confirmatorios de respuesta a dosis pueden realizarse en la Fase II o dejarse para la Fase III. Los objetivos adicionales de los ensayos clínicos realizados en la Fase II pueden incluir la evaluación de los posibles criterios de valoración del estudio, los regímenes terapéuticos (que incluyen medicamentos concomitantes) y poblaciones fijadas como objetivo (por ejemplo, los que padecen enfermedades leves versus graves) para realizar un estudio adicional en la Fase II o III.

## FASE III

- La droga o tratamiento se experimenta en grandes grupos de personas que generalmente oscilan entre 1.000 y 3.000, pero que en algunos casos llegan hasta 20.000, y para vacunas alcanzan a 60.000. Se realizan en centros médicos distribuidos por todo el mundo.
- El objetivo es confirmar su eficacia terapéutica y comparar con otros medicamentos existentes.
- Se monitorean los efectos secundarios.
- Si los ensayos son exitosos, se presentan los documentos para su aprobación por parte de las autoridades sanitarias regulatorias. Así queda registrado el medicamento para su comercialización.
- Son la mayoría de los que se realizan en nuestro país (69%, según una encuesta realizada por CAEMe sobre 19 laboratorios innovadores asociados).
- Duración: 2 a 3 años.

Suele considerarse que la Fase III comienza con estudios cuyo objetivo principal es demostrar o confirmar el beneficio de la terapia en los pacientes.

Los estudios en la Fase III están diseñados para confirmar las pruebas preliminares acumuladas en la Fase II. Esto es, que un fármaco es tolerado y eficaz para utilizarse en la indicación prevista y la población beneficiada a la cual se dirige el estudio. Estos ensayos están destinados a proporcionar las bases adecuadas para la aprobación de la comercialización del nuevo fármaco o formulación. Los estudios en Fase III también pueden explorar en más profundidad la relación entre la respuesta y la dosis, o explorar la utilización del fármaco en poblaciones más amplias, en diferentes etapas de la enfermedad o en combinación con otro medicamento. Para fármacos previstos para administrarse por períodos prolongados, los ensayos que implican exposición prolongada al fármaco se realizan en la Fase III, aunque puedan iniciarse en la Fase II. Estos estudios efectuados en la Fase III completan la información necesaria para justificar las instrucciones adecuadas de utilización del fármaco (información oficial del producto, que luego integrará el prospecto).

## FASE IV

La Fase IV comienza después de la aprobación regulatoria del fármaco para su venta. Los estudios de uso terapéutico van más allá de la demostración previa de la tolerancia, eficacia y definición de la dosis del fármaco.

Los estudios en la Fase IV son todos los estudios (agregados a la vigilancia habitual) realizados después de la aprobación del fármaco y relacionados con la indicación y dosis aprobadas. Son importantes para optimizar el uso del fármaco y normalmente incluyen estudios adicionales sobre interacción medicamentosa, respuesta a dosis o estudios de inocuidad y estudios diseñados para apoyar el uso bajo la indicación aprobada, como, por ejemplo, estudios de morbilidad y estudios fármaco-epidemiológicos. La farmacovigilancia se extiende durante toda la vida del producto, bajo la supervisión de las autoridades regulatorias.



---

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

---

Así como el diseño del protocolo de investigación es fundamental para obtener respuestas confiables sobre un medicamento experimental, también es indispensable que los participantes en la investigación clínica (voluntarios sanos o enfermos) conozcan todos los parámetros que se evaluarán, el objetivo del estudio, el tipo de pruebas que se les harán y los posibles riesgos o efectos secundarios previstos. Para ello, deberán recibir información de los médicos e investigadores responsables del estudio, y tener el tiempo adecuado para plantear sus dudas y recibir las respuestas correspondientes. Finalmente, si el voluntario está de acuerdo con incorporarse al estudio, debe firmar -en presencia de un testigo- un documento en el que da

conformidad para participar voluntariamente del ensayo en cuestión, y se lleva una copia. Aunque siempre se explica, es útil que los voluntarios pregunten qué tipo de asistencia médica tendrán durante el ensayo. También es importante aclarar si se cubrirán algunos gastos, como viáticos o comidas. Se recomienda, además, que el voluntario pueda tomarse un tiempo para asimilar la información tras una primera entrevista para pensar nuevas preguntas y tomar una decisión sin grietas. Los participantes pueden recibir una droga que todavía no está disponible en el mercado. También se aseguran un seguimiento médico continuo y acceso a pruebas médicas, algunas de ellas sofisticadas.



# ¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO?

El protocolo de investigación determina quiénes están en condiciones de participar en un ensayo específico, de acuerdo con su edad, sexo, antecedentes familiares y estado de salud, estadio de la enfermedad y otros parámetros que varían según el tipo de estudio clínico de que se trate.

Los llamados “criterios de inclusión” son establecidos rigurosamente, para que el resultado tenga validez. Antes de sumarse a un ensayo clínico, todos los voluntarios deben conocer y firmar un consentimiento que les permita saber a fondo cuáles son los objetivos (si se busca establecer la dosis correcta, o ver si es eficaz una nueva molécula, o comparar una nueva droga versus una existente, etc.).

El participante tiene derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento, informando al equipo médico las razones por las que decide abandonar el estudio clínico.

Información sobre los ensayos se publica en la página web del laboratorio, así también como en los portales on line de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la FIIM/IFPMA, médicos y pacientes pueden proponerse como sujetos de estudio y beneficiarse con una posibilidad antes inexistente, tomando una posición activa en su tratamiento. Los participantes además pueden ayudar a otros que en el futuro padezcan una dolencia para la que el nuevo medicamento puede resultar vital.



# NORMAS PROTECTORAS

La protección de los participantes en estudios clínicos, ensayos u observaciones es una condición *sine qua non*. Para instalar el cuidado ético en un marco normativo y jurídico explícito -y hacerlo así obligatorio- en 1947 nació el famoso Código de Nuremberg, que estableció como requisito el consentimiento voluntario expreso de los participantes hábiles para los estudios de investigación. El Código afirma que los participantes deben comprender los riesgos y beneficios implicados en el ensayo y ser libres de toda coerción para dar su consentimiento. De no ser jurídicamente hábiles –por insania, por ejemplo, o por ser menores de edad- sólo el guardador legal puede dar autorización para que esta persona participe en un ensayo.

En 1964, la Asociación Médica Mundial, reunida en Finlandia, adoptó 12 principios médico-éticos relacionados con investigaciones biomédicas. Desde entonces, la llamada Declaración de Helsinki distinguió los estudios que benefician directamente al paciente de aquellos que pueden no servirle a él. Estos principios fueron revisados y actualizados en 1975 en Tokio, en 1982 en Venecia, en 1989 en Hong Kong y en 2000 en Edimburgo, Escocia, y continúan en permanente adaptación.

Con los avances en investigaciones genéticas y el Proyecto Genoma Humano también se establecieron principios para resguardar los datos genéticos de cada individuo, para que no sean utilizados en su contra por los contratantes laborales (que podrían rechazar el ingreso de un trabajador por tener una predisposición genética a, por ejemplo, acumular colesterol en las arterias) o por gobiernos.

En la Argentina, la protección de datos personales es ley, por lo que la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales de la Secretaría de Derechos Humanos del Ministerio de Justicia de la Nación debe aprobar el consentimiento informado. El objetivo es revisar el formulario de consentimiento informado y otros elementos que garantizan la confidencialidad. Sin la aprobación de esta Secretaría, la autoridad regulatoria sanitaria argentina (ANMAT) no acepta el ensayo clínico para su evaluación técnica. Sólo con la aprobación de la ANMAT se puede iniciar el ensayo.



## LA IMPORTANCIA DE LA BIOÉTICA

En los últimos 10 años se han hecho enormes progresos a la hora de proteger a las poblaciones participantes en investigaciones clínicas. Pero la bioética tiene, como especialidad, menos de un siglo, ya que fue a fines de la década del '40 en que comenzaron a analizarse estos temas, según explica Florencia Luna, doctora en Filosofía.

“Así nace la bioética y las sucesivas normas internacionales que están en constante revisión. En los '90, cuando se generaliza la investigación clínica multicéntrica, y el diseño de los protocolos se realiza en países desarrollados pero luego se aplican en países periféricos, surgen los comités independientes de ética”, resume la coordinadora del Área de Bioética de la Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO).

“En la Argentina existen buenos comités de ética en instituciones y hospitales”, asegura Luna. “Y los niveles de discusión bioética son muy sofisticados en nuestro país”. También algunos países de la región, como Perú y Brasil, tienen buenos desarrollos en ética de la investigación. “Pero todavía falta que exista un registro oficial de comités de ética y una certificación formal de que funcionan correctamente. Además -dice-, hay que hacer un seguimiento a nivel bioético antes, durante y después del ensayo”.

La protección de los pacientes y los aspectos éticos en la investigación clínica son un tema central, y todos los involucrados deben buscar asegurar que se cumplan con los marcos legales y bioéticos, cuyos parámetros son motivo de constante análisis.

“Los comités de bioética no están para obstaculizar la investigación clínica sino para evaluar los aspectos éticos de un ensayo, los riesgos vs. los beneficios, y eventualmente sugerir cambios en el consentimiento informado para proteger a los participantes”, concluye Florencia Luna.

# LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN LA ARGENTINA

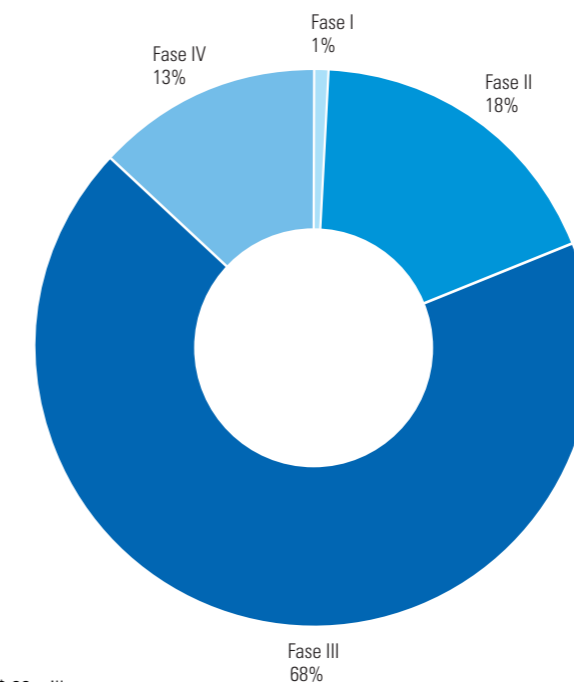
La Argentina se ha convertido, gracias al alto nivel de sus investigadores biomédicos y médicos, en un centro mundialmente reconocido en investigación clínica, lo cual reporta beneficios tanto a nivel de la salud como de la economía del país.

“La Argentina es uno de los países latinoamericanos en los que más está creciendo la investigación clínica. Esto se debe a varios factores, pero creo que es importante destacar tres: la calidad científica y ética de médicos investigadores, técnicos, y colaboradores de los protocolos que se llevan a cabo en todo el país; el profesionalismo con que audita cada uno de los proyectos la autoridad regulatoria ANMAT y el apoyo que brindan las autoridades gubernamentales provinciales.” explica Héctor Abate, Jefe del servicio de Infectología del Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, en Mendoza, e integrante del Comité de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Según el infectólogo y pediatra, estas ventajas “son las que siempre se destacan afuera y creo que, en ese sentido, estos tres factores colaboran para que en la Argentina haya cada vez más proyectos y esto a su vez impacta en mejoras tecnológicas y médicas... es un círculo virtuoso del cual es un privilegio formar parte porque uno se siente parte activa del progreso teniendo como meta mejorar la salud de los niños, no sólo de Argentina sino también del mundo entero.”

En el mismo sentido, el médico urólogo Eduardo Becher, quien ha realizado más de 20 estudios vinculados con cáncer de próstata e impotencia, destaca que “en la Argentina se hace muy buena investigación clínica, y eso tiene que ver tanto con la creciente formación de los investigadores como con la exigencia regulatoria de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la autoridad que da el visto bueno para iniciar los ensayos o no”.

## INVERSIÓN SEGÚN FASES DE INVESTIGACIÓN

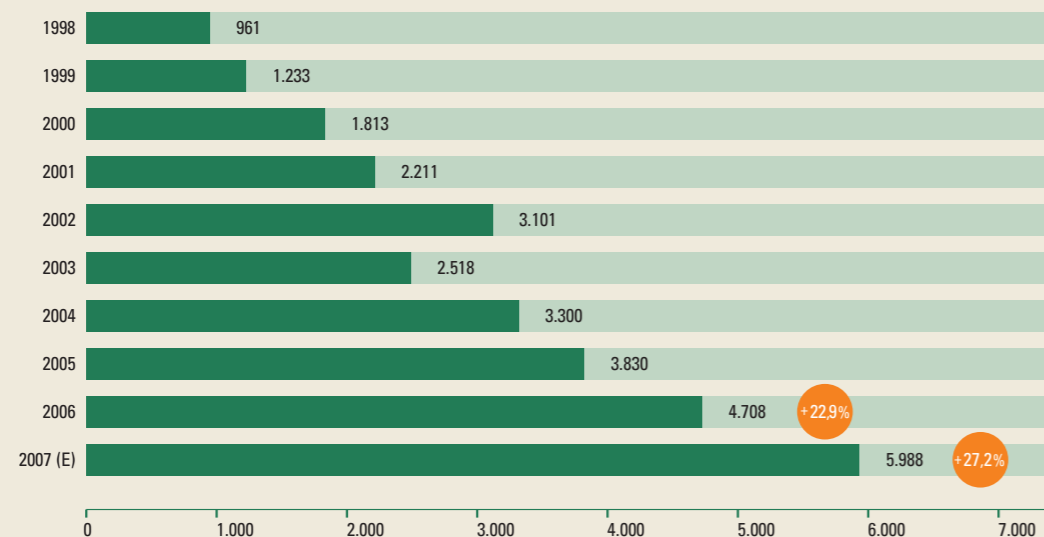


El 86% de la inversión en investigación clínica se destina al estudio de nuevos medicamentos, principalmente al trabajo con pacientes voluntarios, tanto para evaluar seguridad, eficacia y bioequivalencia (Fase II), como en realizar estudios para demostrar prueba de eficacia, seguridad y valor (Fase III)

Inversión 2006: US\$ 66 millones

Fuente: CAEMe en base a encuesta interna

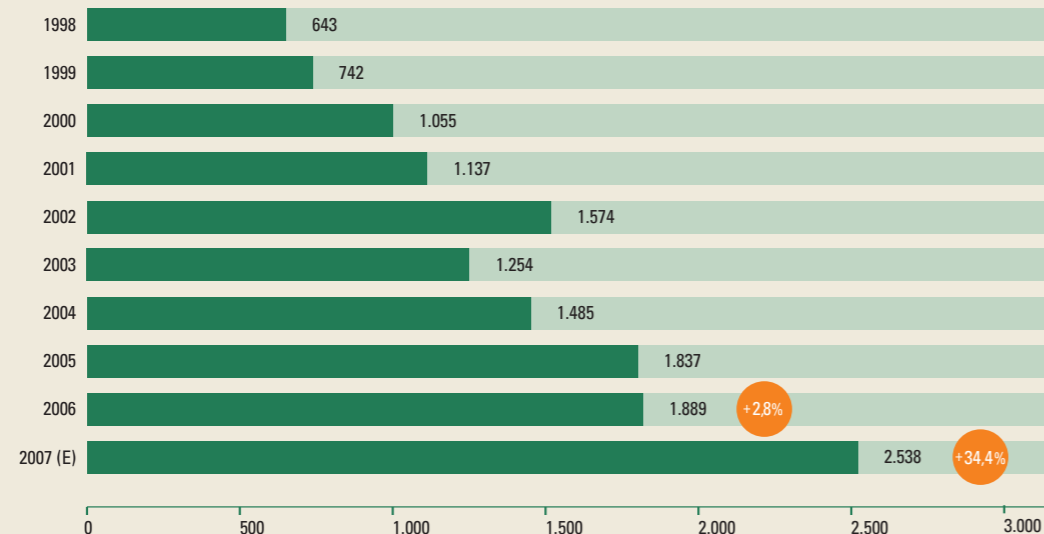
## NÚMERO DE INVESTIGADORES CONTRATADOS



Mantiene un sostenido ritmo expansivo: para el período 2003-2007, se estima que el número de investigadores contratados registre un crecimiento acumulado de 138%

Fuente: CAEMe en base a encuesta interna

## NÚMERO DE CENTROS DE INVESTIGACIÓN



Tras un corto período de amesetamiento, retoma tendencia expansiva. Se estima que en el año 2007, el número de centros de investigación se duplicará en relación con el año 2003.

Fuente: CAEMe en base a encuesta interna

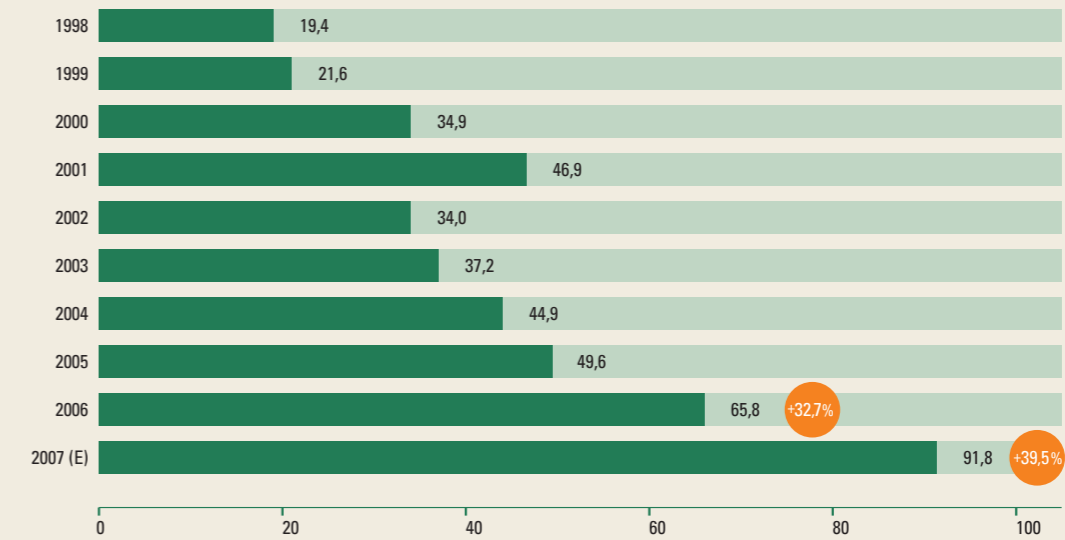
El sistema regulatorio de la Argentina es diferente al de otros países, tanto centrales como de la región. También es diferente la forma de organizar los ensayos clínicos, ya que se realizan por fase, en distintos centros del país, como parte de estudios de varios países. También se derivan estudios a CROs, (Contract Research Organizations, por su sigla en inglés), que son los centros especializados en realizar investigación clínica encargada por laboratorios. Según una encuesta de CAEMe realizada en mayo de 2007 sobre la investigación clínica de 19 laboratorios innovadores, se estima que actualmente se están realizando 472 ensayos clínicos en el país, muchos de ellos multicéntricos y multipaís. La mayor parte (68%) corresponde a Fase III, en tanto que el 18% corresponde a Fase II. El 1% son investigaciones clínicas de Fase I y el 13% de los estudios es de Fase IV. Desde 1994 (en que ANMAT comenzó con el registro de este tipo de actividades) hasta 2006, se han aprobado un total de 1.894 protocolos de investigación clínica. De esta cifra, según datos oficiales, 1.083 protocolos corresponden a empresas farmacéuticas de investigación, 286 a CROs, 198 a empresas locales y 104 investigadores independientes (como universidades y hospitales).

Por clase terapéutica, se destacan cardiovasculares, 261; antimicrobiales, 193; sistema nervioso, 166; oncológicos, 124 y SIDA, 98. La cantidad de pacientes que participan de estos estudios en la Argentina ha crecido de forma significativa. Se han multiplicado por 5, entre 1998 y 2007. Para este último período se estima que la cantidad de pacientes alcanza a 50.512 (según datos de CAEMe). La realización de un estudio clínico conlleva la participación de un grupo de profesionales (entre 6 y 10), coordinados por un Investigador Principal. Este grupo incluye a médicos, enfermeros, técnicos de laboratorio y hasta personal administrativo, y tiene a su cargo una serie de tareas, estrictamente definidas por el protocolo de investigación, que van desde visitas médicas y controles clínicos hasta la realización de estudios de diversa complejidad (una extracción de sangre o una ecografía, por ejemplo). Estos gastos, junto con los costos de medicación, logística, procedimientos médicos y del equipo y las instituciones participantes en cada estudio son sufragados por el Patrocinante, como el laboratorio innovador. El equipo de investigación recibe una remuneración por las actividades de tratamiento y procedimientos que se deban realizar en cada estudio, que varía según la complejidad del mismo.





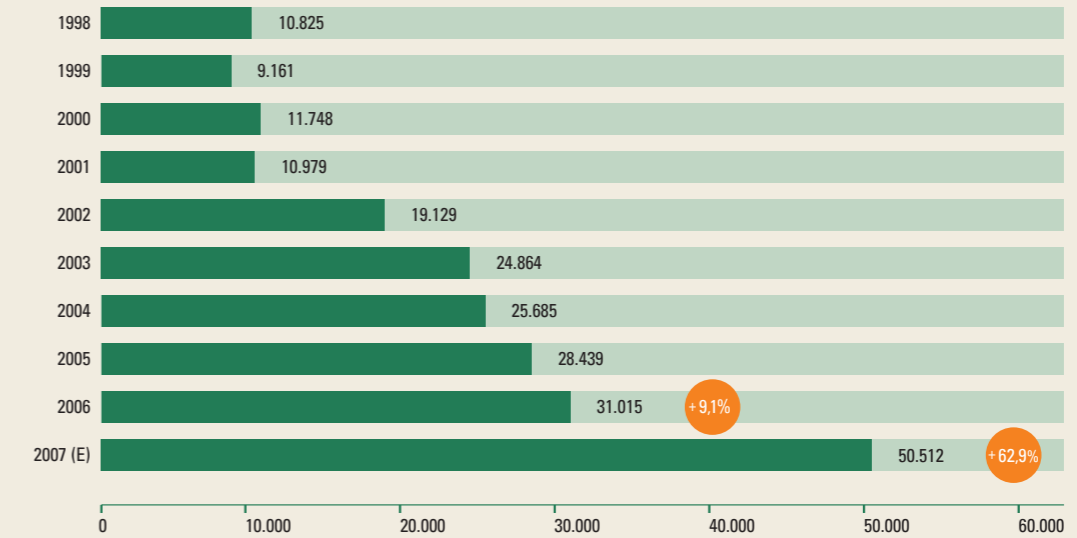
## INVERSIÓN ANUAL (MILLONES DE US\$)



La inversión destinada a investigación clínica acelera su ritmo expansivo post-devaluación. Se estima que, entre los años 2003 y 2007, el monto invertido se multiplique por 2,5.

Fuente: CAEMe en base a encuesta interna

## NÚMERO DE PACIENTES INVOLUCRADOS



Los pacientes son los beneficiarios directos del crecimiento de la investigación clínica. Se estima que, entre los años 2003 y 2007, el número de pacientes se habrá duplicado.

Fuente: CAEMe en base a encuesta interna



# EL ROL DE ANMAT

En la Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, más conocida como ANMAT es la agencia estatal encargada de controlar la realización de los ensayos clínicos locales.

Este organismo nació en 1994 para velar, entre otras cosas, por la calidad de los fármacos que se venden en nuestro país y para autorizar (o no) la realización de estudios clínicos. “A diferencia de la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense, la ANMAT no aprueba un paquete de investigaciones que incluyen desde la Fase I a la IV. “Aquí, hacemos una evaluación caso por caso, de modo tal que los laboratorios que patrocinan un estudio clínico tienen que pedir autorización, presentar el protocolo, consentimientos informados y muchos otros datos antes de obtener el permiso para investigar”, explica Analía Pérez, Directora de Evaluación de Medicamentos de ANMAT y responsable última de la autorización de protocolos de investigación. “A diferencia de la FDA y la agencia europea EMEA, una vez que aprobamos la realización de un ensayo clínico, hacemos inspecciones para saber que los investigadores y centros de investigación están realizando los estudios de acuerdo con el protocolo que les aprobamos”, enfatiza.

Los investigadores clínicos locales suelen mostrarse muy satisfechos con el rol de la ANMAT. “Eso es porque tenemos una norma (5330/97), actualizada en 2005, que establece un Régimen de Buenas Prácticas Clínicas, que se aplica con rigidez. Otra de nuestras fortalezas es haberla aplicado desde hace más de 10 años y contar con una experiencia y una actualización permanente”, asegura la bióloga Pérez.



La ANMAT recibe alrededor de 300 pedidos de evaluación para realizar ensayos clínicos en el país, tanto en hospitales públicos como en instituciones o centros privados.

“Hay una tendencia sostenida a realizar cada vez más investigación clínica en la Argentina, pero los médicos deben comprender que es un área de especialización que requiere de mucha capacitación y educación para llevar los estudios a cabo con éxito y respetando las normas clínicas y éticas.”

En 2006, se aprobaron 223 estudios clínicos, se rechazaron ocho y el resto quedó inconcluso. “Tratamos de optimizar los tiempos cada vez más. Aunque por norma tenemos 90 días para aprobar o rechazar un pedido, hoy lo estamos haciendo en 50 días y esperamos bajar aún más nuestros tiempos de evaluación. Eso sí, luego nos ocupamos de hacer inspecciones para detectar problemas, que pueden ser simples o más graves. Por suerte, cada vez hay más capacitación y conciencia, y los casos de incumplimiento son pocos.”

El presupuesto de la ANMAT (que es de 37 millones anuales) destina muy pocos fondos al área de evaluación de medicamentos, y los cuatro inspectores de la ANMAT tienen que trabajar muchísimo para que la investigación farmacológica se realice de acuerdo con las normas de nuestro país, que en algunos puntos son más exigentes que las de los Estados Unidos y la Unión Europea. “Aunque nosotros autorizamos protocolos de investigación en muchas provincias, es necesario recordar que la Argentina es un país federal y que las provincias deberían realizar sus propias inspecciones”, desliza Pérez, una funcionaria que trabaja con pasión por la continua mejora de los sistemas de evaluación de fármacos y tecnologías médicas (por ejemplo, stents cardíacos, inhaladores, prótesis).



# VALOR ECONÓMICO Y SANITARIO

Está demostrado mediante estudios científicos que los fármacos innovadores (nuevas drogas o formulaciones) reducen los tiempos de hospitalización, aumentan la productividad laboral (al disminuir los días en cama) y bajan los gastos sanitarios en general en enfermedades cardiovasculares, úlceras, leucemia, diabetes, fracturas óseas y problemas psiquiátricos.

Por otra parte, la exigencia de ensayos clínicos cada vez más complejos y masivos por parte de las autoridades regulatorias nacionales e internacionales aumenta año a año los costos de aprobación y lanzamiento de nuevos medicamentos indispensables para la salud.

En los últimos 10 años, la inversión en investigación clínica realizada por laboratorios de I&D en la Argentina pasó de 19,4 a más de 100 millones de dólares. El crecimiento ha sido constante a lo largo de todo el período, lo que demuestra que no se trata sólo de aprovechar una ventaja cambiaria, a partir de la devaluación de fines de 2001 y principios de 2002.

En 2001, la cantidad de centros investigación contratados, de acuerdo con la encuesta de CAEMe, alcanzaba a 1.137. Para 2007, se calcula que el número habrá superado los 2.500. Esto es, se han más que duplicado en seis años. Este crecimiento se ha dado en diversas ciudades de la Argentina, y si bien Buenos Aires es sede

de la mayoría de las investigaciones, Córdoba, Mendoza, Rosario y La Plata, entre otras localidades se han ido sumando.

En cuanto a los investigadores contratados, pasaron de 961 en 1998 a 4.708 en 2006 y se estima que para 2007, el número estará cerca de los 6.000 profesionales. A estas cifras (de centros y profesionales) hay que sumarle las contrataciones de CROs que se hacen directamente desde el exterior.

Aunque no hay cifras exactas sobre el número de centros de investigación y de CROs en la Argentina, la encuesta de CAEMe estimó que los centros crecieron un 34,4% respecto del año anterior (2006).

El impacto económico y en materia de transferencia de tecnología y generación de empleo es muy importante. Sólo en este último rubro, se calcula que por cada punto porcentual que sube la inversión, el número de investigadores contratados crece 1,5%.

Los laboratorios de origen estadounidense invierten un 37% del total en los ensayos clínicos argentinos, en tanto que Gran Bretaña aporta un 20%, Suiza (16%), Francia (13%) y Alemania (10%), de acuerdo con la encuesta para 2007 de CAEMe. Esto significa tanto un reconocimiento científico, como un aval fuerte a los recursos locales y una gran oportunidad a la hora de la transferencia tecnológica.

## BENEFICIOS DE MEDICAMENTOS SELECCIONADOS EN EL TRATAMIENTO DE CARDIOPATÍAS

Beta Bloqueantes	Inhibidores de la ECA	Antagonistas del calcio	Estatinas	Terapia Combinada
23 por ciento reducción del riesgo de muerte a largo plazo	22 por ciento reducción riesgo de muerte por infarto miocardio y ACV	39 por ciento reducción sucesos ACV	30 por ciento reducción riesgo de muerte	72-87 por ciento reducción riesgo de muerte al utilizar una combinación de antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la ECA y estatinas
Mejora tasas supervivencia en operación de bypass	30 por ciento reducción de ACV 29 por ciento reducción sucesos de cardiopatías coronarias	28 por ciento reducción sucesos cardiovasculares mayores	60 por ciento reducción riesgo infarto miocardio 17-30 por ciento reducción sucesos de ACV	

Fuente: adaptado de NERA, El valor Humano y Económico de la innovación y oportunidades Farmacéuticas para el NHS, Un informe para ABPI. Mayo 2004; Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration (Tratamiento para reducir la Tensión Arterial), Efectos de los inhibidores de ECA, de los antagonistas del calcio y de otras drogas para la tensión arterial: resultados de perspectivas posibles de estudios aleatorizados. The Lancet, Vol, 256, 2000.

# LA PROTECCIÓN DEL CONOCIMIENTO

La innovación farmacéutica que permite poner a disposición de la sociedad mejores drogas -las que a su vez contribuyen a curar, mejorar la calidad de vida de los pacientes y beneficiar a los sistemas de salud en general- está asentada sobre dos pilares: la constante inversión en investigación y desarrollo (I&D) de nuevas drogas y la protección efectiva de los derechos de propiedad intelectual sobre el resultado de esos desarrollos.

Es un círculo virtuoso que permite mantener en constante movimiento una actividad en la que el riesgo es un elemento esencial: no sólo se trata de descubrir nuevas drogas y compuestos sino también de conseguir un desarrollo efectivo para transformar ese hallazgo en un producto capaz de curar. Es un proceso costoso que no siempre tiene éxito, ya que de cada 10.000 moléculas que se identifican en el laboratorio, sólo una tiene probabilidades de convertirse en un producto farmacéutico. En el camino -se deben atravesar ensayos preclínicos y clínicos, además de un proceso cada vez más riguroso de autorización de las agencias regulatorias- hay una inversión que ronda los 800 millones de dólares hasta llegar al paciente.

La protección de la propiedad intelectual, por la vía de una patente, es la que permite el recupero de la inversión, que luego se destinará al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. La industria farmacéutica mundial es el sector que mayor porcentaje de sus ventas dedica a I&D. En 2006, ese porcentaje superó el 12% .

Un productor de medicamentos innovadores se beneficia de los derechos que otorga una patente por un período de 6,5 años. Hace una década, la vida efectiva de una patente era de 10 años. Esto es así porque los requisitos de aprobación por parte de las autoridades sanitarias -de los que los ensayos clínicos son una parte esencial- son cada vez más estrictos y demandan mayores esfuerzos y tiempo por parte de las compañías de I&D.

La Organización Mundial de Propiedad Intelectual (OMPI) ha señalado que la protección patentaria exige, a cambio, una divulgación adecuada acerca de la nueva invención. De este modo, el avance científico se pone a disposición del conocimiento público una vez publicada la patente, para ser aprovechado por terceros que no deben incurrir en los costos de I&D del desarrollador original. En la industria farmacéutica, ese aprovechamiento se hace por vía de medicamentos genéricos, que deben pasar por pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad para certificar su seguridad y eficacia. En la Argentina, el patentamiento de los medicamentos es relativamente nuevo, ya que la ley fue reformada a tal efecto en 1995, otorgando un plazo de transición hasta octubre de 2000.

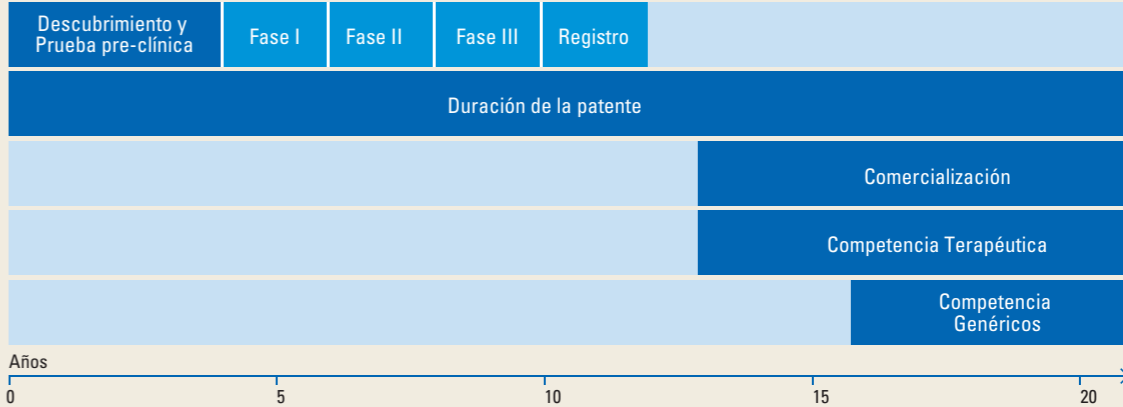
La protección no sólo debe alcanzar a las patentes, sino que también deben protegerse los derechos de propiedad sobre los datos de la prueba. Se trata de proteger la información confidencial que los laboratorios de I&D producen a lo largo de todo el proceso para probar la seguridad y eficacia del nuevo producto, desde el registro inicial y en las distintas etapas de desarrollo. En este caso, se trata de proteger a los innovadores del uso desleal de su información por parte de terceros, de acuerdo con lo establecido por el artículo 39.9 del Acuerdo relacionado con Derechos de Propiedad Intelectual en el Comercio (ADPIC o TRIPs, según su sigla en inglés), del cual la Argentina es signatario.

Poder contar con una protección efectiva de los datos de prueba significaría una herramienta de promoción, que expandiría aún más la investigación de medicamentos en la Argentina.





### REDUCCIÓN DEL PERÍODO DE EXCLUSIVIDAD EN EL MERCADO



Fuente: Pharmaprojects

### PERÍODOS DE EXCLUSIVIDAD PROMEDIO DE PATENTES PARA NUEVAS ENTIDADES QUÍMICAS APROBADAS DURANTE 1997-2001

Año	Menor Duración <sup>a</sup>	Mayor Duración <sup>b</sup>
1997	10,8	13,4
1998	13,0	15,0
1999	8,6	10,2
2000	8,3	11,9
2001	6,5	9,1
Promedio, 1997-2001	9,8	12,3

a. Cantidad años promedio entre aprobación NDA (solicitud Aprobación Nuevo Medicamento) y el primer vencimiento posible de patente (o exclusividad).

b. Cantidad años promedio entre aprobación NDA y el último vencimiento posible de patente (o exclusividad).

Fuente: US Food and Drug Administration, Drug approvals List, 1997-2001. US Food and Drug Administration, Electronic Orange Book.



---

## LO QUE VENDRÁ: BIOFÁRMACOS, TERAPIA GENÉTICA, MEDICINA REGENERATIVA

---

La nueva generación de fármacos obtenidos a partir de la introducción de genes humanos en células de bacterias, virus o animales, que producen proteínas humanas como si fueran fábricas vivas, ha abierto un nuevo capítulo en la historia de la industria farmacéutica. El interferón alfa y beta (para actuar contra diversas infecciones y enfermedades autoinmunes) y la eritropoyetina (para reponer glóbulos rojos en pacientes anémicos con cáncer) iniciaron el camino, junto con la insulina, aprobada para la comercialización en los Estados Unidos en 1982. También los hemofílicos obtuvieron fármacos indispensables para la coagulación en forma segura y libre de contaminaciones. La hormona de crecimiento obtenida por ingeniería genética ayudó a millones de personas con problemas genéticos o endócrinos como el prodigioso jugador de fútbol Lionel Messi. Hoy, las industrias biotecnológicas de la Unión Europea calculan que el 50% de los fármacos innovadores se producen por medio de la biotecnología. En el año 2003 existían 324 medicamentos biotecnológicos en desarrollo, incluyendo 154 para el cáncer, 43 para enfermedades infecciosas, 26 para dolencias

autoinmunes y 17 para el SIDA. Hoy, muchos de ellos están en el mercado, en forma de anticuerpos monoclonales y otras proteínas diseñados para destruir células malignas, dañadas o infectadas. Más de 250 millones de pacientes se han beneficiado ya con el uso de biofármacos para el cáncer de mama, el tratamiento de infartos, la esclerosis múltiple, la leucemia, la artritis reumatoidea y la diabetes.

Los nuevos medicamentos contra distintos tipos de cáncer –anticuerpos contra el linfoma no Hodgkin o los tumores de mama, por ejemplo-, las vacunas contra el cáncer uterino provocado por el virus papiloma y la hepatitis B, o las enzimas que les faltan a quienes padecen alteraciones de ciertos mecanismos vitales de las células son biofármacos.

No se trata ya de sintetizar moléculas pequeñas a partir de técnicas farmacológicas. Ahora se cultivan células bacterianas o de ratón modificadas genéticamente para fabricar una enzima o una proteína humana en enormes reactores herméticamente sellados. O se introducen genes sanos en vehículos virales (terapia génica) para reparar defectos del ADN que causan enfermedades graves, como la fibrosis quística

en un paciente. O se diseñan vacunas con porciones del material genético de un virus o bacteria para inyectarlas y provocar una reacción defensiva del organismo a modo de prevención.

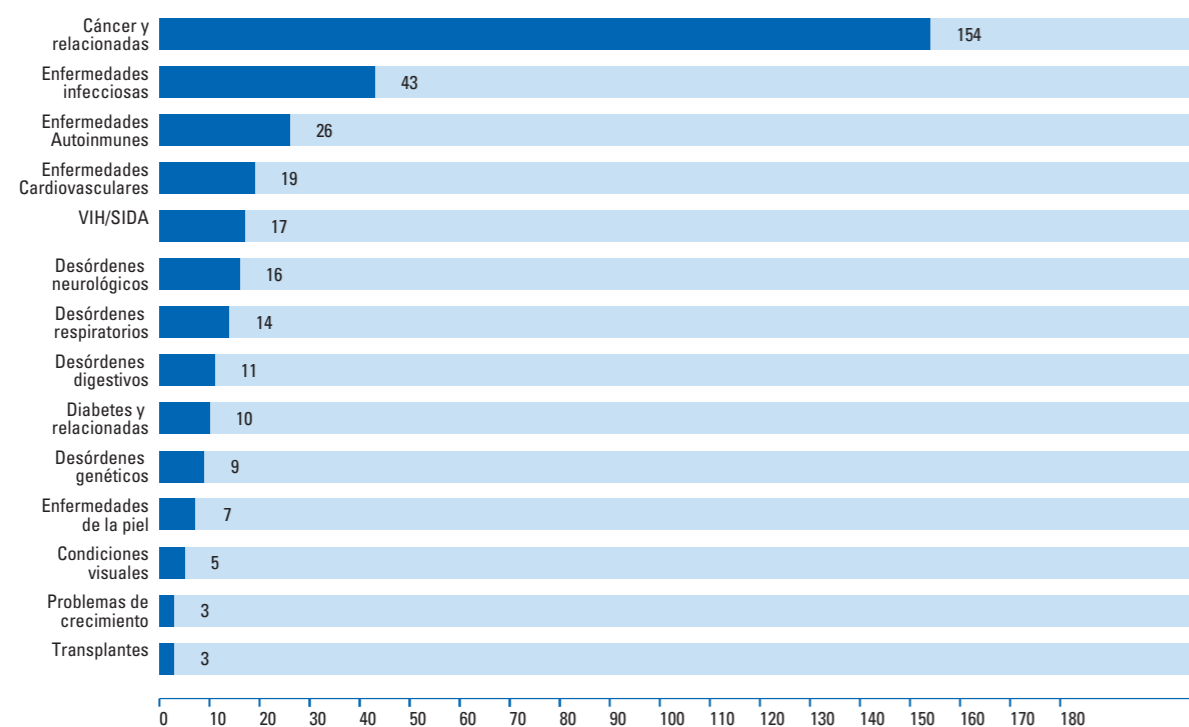
Los biofármacos son moléculas muy grandes y tan similares a las que produce el propio humano que presentan nuevos desafíos de producción masiva y en cuanto a los ensayos clínicos. Mientras se estima que se realizan unas 50 pruebas críticas para un producto químico, uno biológico es probado 250 veces o más

durante su manufactura, según un documento de EuropaBio elaborado en 2005.

Fármacos químicos como la fluoxetina, contra la depresión, tienen un peso molecular de 19.625 daltons, mientras que un biofármaco para tratar otra patología nerviosa pesa 145.000 daltons. Esta diferencia se debe a la complejidad de cada una de las moléculas.

Con los biofármacos, los estudios clínicos cobran una relevancia aún mayor.

## BIOFÁRMACOS EN DESARROLLO POR CATEGORÍA TERAPÉUTICA



Fuente: Phrma Survey 2004/Biosalud 2006.

## Entrevista a la investigadora **Nora Giacomi**

### “LOS AVANCES EN INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA HAN REVOLUCIONADO EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER”

La doctora Norma Giacomi es oncóloga en la Clínica Breast, de La Plata. Con más de tres décadas experimentando nuevos tratamientos para diversos cánceres, continúa realizando ensayos con el mismo entusiasmo inicial en mujeres que padecen cáncer de mama.

#### ¿Cuál es su experiencia en investigación clínica?

En 1972 empezamos a trabajar en un ensayo de Fase III con una droga de experimentación clínica avanzada llamada Adriamicina (“Adria” por el Mar Adriático). Se la administramos a una chiquita de 13 años con una pierna amputada por un sarcoma y metástasis pulmonares, que estaba internada en el Hospital de Niños de La Plata. Esta joven ya iba a morir, porque no tenía ninguna chance terapéutica en ese momento. La respuesta fue una remisión completa. Este hecho me hizo decidir cambiar la especialidad que había elegido por la Oncología.

Luego trabajamos en investigación de análogos LHRH para cáncer de próstata y con acetato de medroxiprogesterona para cáncer de mama. En verdad, la lista de trabajos de investigación es interminable en Fase II, III y IV, además de campañas de prevención de cáncer de cuello uterino y de mama en la Fundación Mainetti, trabajos epidemiológicos, registros de cáncer para el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, etc.

#### ¿Alguna de las drogas que investigó personalmente revolucionó el tratamiento del cáncer de mama?

Sí, una de las drogas que estudiamos en Fase IV es de uso oral y produce una mejora notable sobre la calidad de vida de los pacientes, según relatan ellos mismos. Con este tratamiento no necesitan realizar extracciones de sangre tan frecuentes como cuando realizan quimioterapia endovenosa (evitan la venopuntura). Además, las consultas médicas de control son más aisladas y pueden viajar de vacaciones o programar sus actividades con mayor flexibilidad y comodidad, no dependiendo de la fecha del tratamiento para organizar su vida. Hay que tener en cuenta que algunos pacientes que atendemos viajan 500 kilómetros de ida y otros tantos de vuelta para ver al oncólogo y para realizar la quimioterapia, y a veces hay esquemas de tratamiento que son semanales.

La segunda droga que me parece revolucionaria es un agente monoclonal contra el cáncer de mama agresivo (localmente avanzado o metastático). Con su utilización hemos observado respuestas espectaculares en el largo plazo. La paciente no tiene así necesidad de hacer otros tratamientos durante largos períodos de tiempo, y queda controlada la enfermedad.

El tercer tipo de drogas son las aromatasas, el grupo de los tratamientos hormonales con los cuáles puede controlarse la enfermedad por largos períodos con escasísima toxicidad. Estamos utilizando estas drogas en varios trabajos de investigación.

#### ¿Todavía le entusiasma la investigación?

En el transcurso de mi carrera profesional he visto el nacimiento, uso y desarrollo de estas drogas, toda su evolución, por lo cual podría ser que mi visión de la oncología sea mucho más entusiasta. Cuando yo empecé con la especialidad, por ejemplo, se moría el 98% de los pacientes con cáncer de testículo. Este es casi el mismo porcentaje que hoy se cura. Los avances obtenidos por la investigación farmacológica, entre otros, han revolucionado el tratamiento del cáncer y lo seguirán haciendo.

#### ¿Cuál es el beneficio de participar en ensayos clínicos para médicos y pacientes?

Para los pacientes que participan en investigación de Fase III, el beneficio es probar una droga buena y nueva, que puede resultar igual o mejor a lo anterior. En Fase II, el paciente prueba para saber si puede hacer algo mejor a lo que viene haciendo, y en Fase I el tema se relaciona con probar otra alternativa o morir. Lo importante es que el paciente lo comprenda con claridad y que pueda decidir con libertad sobre su vida y hasta qué punto participar en la investigación.

Para los médicos, el beneficio es la formación y actualización en temas y metodologías de la investigación clínica. El control de calidad estricto y las buenas prácticas clínicas que guían los estudios científicos ayudan a trabajar con eficiencia, seriedad y alta calidad en la investigación, cosa que en algunos países poco monitoreados en estas áreas no sucede.

#### ¿Cuál es su evaluación del estado de la investigación clínica en la Argentina respecto de otros países?

Esto depende de qué se evalúe. En primer lugar, quiero destacar que el esfuerzo y la capacidad de los investigadores en la Argentina, en equipos o individualmente, son sorprendentes, inigualables e inquebrantables. En segundo término, la falta de política de Estado en relación a la investigación, y el desinterés e ignorancia de los gobernantes es algo que no permite el desarrollo científico organizado, como ya lo había adelantado Albert Einstein cuando visitó la Argentina en 1910. Finalmente, la fuga de cerebros es un tema que también tiene gran influencia en el atraso en relación con otros países.



---

# EL COMPROMISO

---

Gracias a los avances en medicina logrados por la introducción de nuevos medicamentos y vacunas, la esperanza de vida humana casi se ha duplicado. Antes del descubrimiento de la penicilina, en 1928, un ser humano podía aspirar a vivir unos 45 años con mucha suerte. Hoy, la expectativa de vida en muchos países desarrollados supera los 80 años. En la Argentina, se ubica en torno de los 76 años (las mujeres viven más años que los varones, en promedio). Por otra parte, la longevidad de las poblaciones humanas constituye un nuevo desafío, ya que aparecen nuevas patologías frecuentes (como la enfermedad de Alzheimer, los infartos cardíacos y cerebrales, las artritis, la diabetes y ciertos cánceres) que requieren de nuevos medicamentos innovadores, que no sólo controlen o curen las enfermedades de la tercera edad sino también garanticen una buena calidad de vida. Además, la aparición de nuevos virus epidémicos (como el VIH/SIDA, el Ebola, el de la influenza aviar

y el papiloma), sumada a la creciente resistencia de ciertas bacterias a los antibióticos existentes en el mercado, generan desafíos farmacéuticos y epidemiológicos. A estos esfuerzos hay que sumarle el compromiso que la industria de I&D ha asumido en lo que hace a enfermedades huérfanas. Un ejemplo es el apoyo de varias compañías al Programa de Especial para Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (TDR, por su sigla en inglés), que auspician la Organización Mundial de la Salud (OMS), UNICEF, la UNDP y el Banco Mundial, que se focaliza en enfermedades infecciosas que afectan a las poblaciones más pobres y marginadas, como dengue, malaria, chagas, tripanosomiasis africana, y leishmaniasis, entre otras. Esto significa un renovado compromiso en mayores inversiones en I&D, en estudios clínicos y en salud pública para asegurar el bienestar de las generaciones actuales y futuras.

## EXPANSIÓN EN CIFRAS

---

**2.538** son los centros de investigación de todo el país que desarrollan algún tipo de ensayo clínico, lo que representa el doble respecto de 2003.

---

**5.988** investigadores médicos argentinos son contratados para participar en pruebas de nuevos medicamentos.

---

**50.512** voluntarios se encuentran enrolados en 472 estudios clínicos de 19 laboratorios innovadores en la Argentina.

---

**195.000** dólares cuesta cada ensayo en promedio.

---

Fuente: Encuesta CAEMe 2007, sobre 19 laboratorios innovadores en la Argentina (la muestra cubre el 80% de los ensayos registrados por ANMAT).

# VACUNAS: EL TRIUNFO DE LA PREVENCIÓN

Eduard Jenner (1749-1823) fue el primero en darse cuenta de que una enfermedad podía ser evitada atenuando el agente causante de dicha dolencia. Este médico inglés extrajo pus de una lesión de una ordeñadora que se había contagiado de viruela bovina al ordeñar una vaca. La genialidad de Jenner fue animarse luego a inocular parte del pus a un niño sano de 8 años, quien desarrolló una forma leve de la enfermedad. Luego expuso al niño directamente frente a la temida viruela y el chico no sufrió ningún síntoma. A partir de entonces, se perfeccionó esta metodología, al tal punto que hoy la viruela ha sido erradicada del planeta.

Por su parte, el microbiólogo francés Louis Pasteur (1822-1895) se hizo famoso por concebir el proceso de esterilización de los alimentos (pasteurización) y demostrar que toda enfermedad infecciosa está provocada por un agente biológico, supo desarrollar procedimientos eficaces para atenuar los virus e inyectarlos con propósitos de prevención. Así, no sólo desarrolló la vacuna contra la rabia sino también vacunas contra el ántrax del ganado, el cólera de los pollos y la erisipela del cerdo. Además, fundó el Instituto que lleva su nombre, donde aún siguen investigando nuevas vacunas.

En el siglo XX, los doctores Salk y Sabin desarrollaron la vacuna contra la poliomielitis, y la vacunación se convirtió en una herramienta preventiva de máxima importancia en muchos países. La BCG, la antitetánica, las “dobles” y “triples” (contra difteria, tos convulsa, tétanos), la vacuna contra el sarampión, las vacunas contra hepatitis y la rubéola se volvieron obligatorias para todos los niños. También se elaboraron vacunas contra la varicela, la fiebre amarilla, la meningitis por meningococo y para el tipo de gripe que afecta al hemisferio sur y al norte, y que cambia cada año.

Los investigadores y los laboratorios de I&D siguieron el camino, que condujo al desarrollo de vacunas contra las meningitis A y C y, recientemente, contra el rotavirus, que causa diarreas infantiles, y contra el virus del papiloma humano, agente necesario y relacionado directamente con el cáncer de cuello de útero en las mujeres.



Varias empresas farmacéuticas también ensayan vacunas contra la hepatitis E, el síndrome SARS, el dengue, la meningitis (de diversas causas), el Mal de Chagas, la neumonía, el hantavirus, y contra los cánceres de pulmón, piel y colorrectal.

La vacuna que prevenga el contagio del VIH/SIDA, aún no es una realidad, pero la investigación continúa.

Además, se está trabajando rápidamente para obtener una vacuna contra la gripe aviar H5N1, ya que según la Organización Mundial de la Salud, el mundo enfrentará una pandemia de gripe o influenza más temprano que tarde.

La investigación y desarrollo de nuevas vacunas requiere muchísimo esfuerzo, dinero, paciencia y poblaciones dispuestas a participar en estudios clínicos. Pero nadie duda de que las vacunas otorgan más beneficios que riesgos, y que funcionan como una prevención indispensable en Salud Pública. Según datos de 2003, existían vacunas contra 26 enfermedades contagiosas. Hoy se suman algunas más, y salvan dos millones de vidas por año.



# SIDA CÓMO SE CONVIRTIÓ EN UNA ENFERMEDAD CRÓNICA

En 1981, una extraña enfermedad comenzó a diezmar a la comunidad gay en los Estados Unidos. Bautizada inicialmente como “la peste rosa”, poco podían hacer los médicos para combatir la falla generalizada del sistema inmunológico de los pacientes. A partir del descubrimiento por parte del francés Luc Montagnier y el norteamericano Robert Gallo del virus HIV (por su sigla en inglés ó VIH, en castellano) -agente causante de la enfermedad llamada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA- y de la investigación de su estructura molecular se desarrollaron sucesivos tipos de medicamentos contra este retrovirus que ataca a un grupo fundamental de las células defensivas del organismo humano.

La industria farmacéutica innovadora respondió rápidamente a la demanda médica con medicamentos antirretrovirales. A los tres años de descubrirse el virus causante del SIDA, comenzaron los ensayos clínicos, de modo que los primeros fármacos contra el VIH estuvieron disponibles antes de los cinco años. En 1996, se introdujo la combinación de tres drogas (el ya famoso cóctel), lo que llevó la expectativa de vida de los pacientes de 10 a 24 años.

## UNA ENFERMEDAD COMPRENDIDA EN CORTO TIEMPO

Año	Malaria	Peste	TBC	Viruela	SIDA
Reconocimiento	1.000 AC	600 AC	1.000 AC	1.677	1.981
Conocimiento de la epidemiología	1.887	1.894	1.846	1.685	1.982
Fisiopatología	1.850	1.984	1.916	1.766	1.983
Etiología establecida	1.880	1.894	1.882	1.715	1.983
Tratamiento	1.946 (cloroquina)	1.948	1.945	1.960	1.985
Prevención	1.940 (DDT)	1.600	1.980 (BCG)	1.978	-
Vacuna	No (en desarrollo)	1.895	Sí	Sí	No
Erradicación en todo el mundo	Resistencia	No	No	1.980	-

Hoy existen 21 drogas de cuatro clases terapéuticas diferentes. La combinación de medicamentos que se le asignan a quienes están en una fase avanzada de la infección y a las futuras madres infectadas fueron desarrolladas íntegramente por compañías farmacéuticas privadas. Y fueron (y siguen siendo) probadas en ensayos clínicos realizados en centros hospitalarios de todo el mundo, incluyendo la Argentina.

En el año 2004 se contabilizaban 86 moléculas en investigación para combatir el VIH/SIDA, según la Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM, o IFPMA, por su sigla en inglés). Por otra parte, se están realizando los últimos ensayos clínicos para probar la efectividad de otros antirretrovirales de la nueva generación de medicamentos que empiezan a ver la luz y cambiarán significativamente la existencia de quienes padecen esta enfermedad, no sólo aumentando su sobrevida sino también su calidad de vida.

“Gracias a los medicamentos contra el VIH, hoy los pacientes pueden hacer una vida normal, planear su futuro y saber que su enfermedad es crónica y controlable”, subraya el Dr. Horacio Ariza, quien además de dirigir el Servicio de Infectología del Hospital de Florencio Varela, desde 2003 capacita médicos, coordinadores y asistentes en investigación clínica. “Muchos médicos creen que pueden hacerlo solos, pero hacer ensayos clínicos es una especialidad en sí misma y hay que entrenarse para trabajar en equipo de modo que los resultados del estudio tengan validez.”

Muchos pacientes argentinos con VIH participan en grandes estudios realizados al mismo tiempo en varios países para observar la tolerancia, seguridad y eficacia de nuevos antirretrovirales. En este sentido, la Argentina ha sido uno de los países pioneros en realizar ensayos clínicos para combatir al virus o mejorar la calidad de vida de quienes están infectados.

Así, los nuevos medicamentos convirtieron al SIDA de una enfermedad letal a corto plazo en una dolencia crónica manejable, además de permitir el nacimiento de bebés sanos a partir de embarazadas infectadas. Una revolución fármaco-médica que aún continúa dando frutos.

# HITOS

## La aspirina

Corría 1886 y dos comerciantes alemanes de pinturas buscaban extraer colores brillantes de los residuos industriales del carbón para producir anilinas. Mientras experimentaban, se toparon con un interesante residuo que, según probaron en sí mismos, tenía propiedades antifebriles y calmaba el dolor con muchos menos efectos secundarios que la quinina, que era lo que se usaba por entonces. Así nació la fenacetina y, también, la división farmacéutica de la empresa. En 1897 sintetizaron la aspirina (ácido acetilsalicílico) a partir de la corteza del sauce llorón (*Salix alba*). Varios estudios demostraron en 1899 que la nueva “Aspirina” (el nombre comercial que le puso al viejo ácido acetilsalicílico) no sólo era un analgésico muy efectivo sino que también era bien tolerado. Entonces fue patentada en Berlín. Y en el año 1900, en los Estados Unidos. Desde entonces, y merced a múltiples estudios, los científicos han ido descubriendo nuevas indicaciones, como por ejemplo, la prevención del infarto cardíaco.

## La penicilina: nacen los antibióticos

El bacteriólogo escocés Alexander Fleming realizaba en 1928 unos experimentos con *Staphylococcus aureus* cuando se fue unos días de vacaciones. Al regresar, encontró que sus probetas estaban cubiertas por un moho y que las bacterias a su alrededor habían dejado de crecer. Intrigado, Fleming se puso a investigar este hongo (*Penicillium*). Así descubrió que producía una sustancia tóxica para los estafilococos. La llamó “penicilina”. Durante diez años, el hallazgo quedó sepultado en las revistas científicas. Fue durante la Segunda Guerra Mundial que otros dos investigadores que trabajaban en Gran Bretaña, Ernst Chain y Howard Flore, volvieron a elaborar y purificar la penicilina, que se convirtió en el primer antibiótico y salvó la vida de millones de personas con infecciones producidas por una amplia gama de bacterias gram negativas. Los primeros ensayos con animales se hicieron en 1939, y con seres humanos desahuciados, en 1941. En 1943, se comenzó a fabricar comercialmente en los Estados Unidos, inyectando vitalidad a la industria farmacéutica. Gracias a la penicilina, los heridos durante el desembarco en Normandía pudieron salvar sus vidas. Desde entonces, se produjeron toneladas de penicilina G inyectable a partir de esta familia de hongos. Mediante procesos químicos sintéticos también se desarrolló más tarde una forma oral (la penicilina V). Hoy existen múltiples derivados sintéticos de la penicilina, como la cloxacilina y la amoxicilina, que se administran por vía oral.

Con el descubrimiento de los antibióticos se inició una nueva etapa en la historia de la medicina, ya que en esta área se sucedieron importantes hallazgos. Hacia 1945, cuando la Segunda Guerra Mundial llegaba a su fin, la tuberculosis hacía estragos en una sociedad debilitada. Los esfuerzos en I&D resultaron en estreptomycinina: el primer antimicrobiano con potencial para tratar la tuberculosis. Posteriormente, se conocieron la terramicina, el cloranfenicol (1948), la primera tetraciclina (1950) y la lincomicina (1963). Más recientemente, cuando habían transcurrido más de 35 años sin innovaciones en infectología, se desarrolló una nueva molécula, linezolid (1997), que inauguró una categoría de fármacos diseñados para evitar la resistencia bacteriana.

## La biotecnología acorrala al cáncer

Desde que, en 1972, un científico de California logró introducir en una bacteria un gen que le era ajeno, la medicina y los fármacos cambiaron para siempre. La posibilidad de usar a las bacterias (o a células de ratones) como verdaderas fábricas de proteínas curativas (incorporándoles, por ejemplo, el gen humano de la insulina para los que padecen diabetes o el gen que produce eritropoyetina para los pacientes con cáncer) modificó a toda la industria farmacéutica. El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, que le valió el Premio Nobel al argentino César Milstein, se unió a la ingeniería genética para desarrollar fármacos que se dirigieran directamente a los tumores (o a algunos de los elementos inmunológicos o genéticos involucrados en los cánceres) para contrarrestarlos.

Así, nació una nueva era en la lucha contra el cáncer –más allá de la radio y quimioterapia tradicionales- que permitió duplicar en algunos casos la supervivencia de los pacientes. Este es el caso del trastuzumab y otros anticuerpos monoclonales que actúan específicamente sobre ciertas células malignas del cáncer de mama para evitar metástasis.

Otra droga, el imatinib, se lanzó hace más de cinco años y se convirtió en un hito fundamental en la lucha contra el cáncer. Se trata de la primera droga oncológica, eficaz y por lo general bien tolerada, que apunta a una causa específica del cáncer. Es la primera terapia dirigida para pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LCM Ph+), ya que se ha demostrado que inhibe la expresión del gen Bcr-Abl, la causa definitiva de la enfermedad.

La constante inversión en Investigación y Desarrollo de las empresas farmacéuticas ha significado una contribución para la mejora de la calidad de vida de los pacientes, en numerosas patologías.

## Un lista interminable...

- La enfermedad de la diabetes fue reconocida por los egipcios hace más de 3.500 años. Pero no fue hasta 1909 en que se la describió como “la secreción interna que disminuye la glucosa”. En 1923 se lanzó al mercado la primera insulina, producto del desarrollo de los premios Nobel Banting y McLeod. Los esfuerzos se orientaron, entonces a generar insulinas lo más puras posibles y a prolongar su vida media. En 1982 se conoció la primera insulina humana.
- En 1938 se sintetizó, por primera vez, el etinil-estradiol, el estrógeno oral que aún hoy es utilizado en píldoras anticonceptivas. Hacia mediados de la década del '60, este tipo de terapias se había popularizado en todo el planeta y desde hace unos pocos años está disponible el parche anticonceptivo.
- En 1955, con el descubrimiento de las benzodiazepinas se inició una nueva era en el tratamiento del sistema nervioso.
- Hace una década, en 1998, una pastilla azul irrumpió en el mercado. La aparición del sildenafil, provocó un cambio muy fuerte en la vida de las personas. El estímulo sexual provoca la liberación de óxido nítrico (NO) en los cuerpos cavernosos del miembro. El Sildenafil activa la enzima que el hombre produce naturalmente (Guanidilcíclico) e inhibe aquellas que bloquean el mecanismo de erección.

# GLOSARIO

## A

### ADN

**(Acido Desoxirribonucléico):** Es el principal componente del material genético de la mayoría de los organismos, siendo el químico primario de los cromosomas y el material con el que los genes están codificados.

### Anticuerpo monoclonal:

Es una proteína desarrollada en el laboratorio con una habilidad específica para adherirse a uno y sólo un elemento dañino extraño (antígeno). También puede diseñarse para destruir una célula infectada, maligna, viral o algunas de las moléculas y proteínas de virus o bacterias.

### Antígeno:

Cualquier proteína o molécula extraña al propio organismo, que desata una reacción defensiva o inmunológica.

## B

### Biodisponibilidad:

Es la velocidad y magnitud de absorción de un medicamento por parte de el organismo.

### Buenas Prácticas

#### Clínicas (BPC):

Es el conjunto de reglas que debe respetar todo ensayo con seres humanos. Contiene directrices para el diseño, conducción, realización, supervisión, auditoría, registro, análisis y publicación de los ensayos clínicos que proporciona la seguridad de que los datos y resultados publicados sean creíbles y precisos, y que los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos participantes en el ensayo estén protegidos.

## C

### Centro de Investigación

#### Clínica:

Puede ser un lugar público (un hospital, por ejemplo) o privado (un grupo que trabaja en una clínica privada o un grupo independiente de médicos, analistas de datos, consultores en bioética, investigadores clínicos que se constituye como centro de investigación clínica).

### Comité Independiente

#### de Ética (CIE):

Una entidad independiente (una junta de revisión o un comité, institucional, regional, nacional o supranacional) constituida por profesionales médicos / científicos y miembros no médicos / no científicos cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos participantes en un ensayo y dar garantía pública de esa protección mediante, entre otras cosas, la evaluación y aprobación/dando una opinión favorable sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores, los centros y los métodos y materiales a utilizarse para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

### Consentimiento informado:

Es un documento que deben firmar los participantes voluntarios de un ensayo clínico. Asegura que el voluntario comprende el objetivo del estudio, los beneficios y los riesgos potenciales, el diseño del ensayo, sus derechos y obligaciones.

### CRO:

Es la sigla, en inglés de Contract Research Organization. Es un centro dedicado exclusivamente a la investigación clínica, al que los laboratorios farmacéuticos pueden contratar para la realización de ensayos clínicos.

## E

### Efectos adversos:

Son las reacciones nocivas de un medicamento en el proceso de investigación clínica. Puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un dato analítico anormal), síntoma, o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en fase de investigación).

### Ensayo a ciegas:

Es el suministro de un medicamento o placebo, dentro de un estudio clínico, en el que el paciente no sabe cuál recibe. Si ni el médico ni el paciente saben qué recibe el paciente, se llama "ensayo a doble ciego".

### Ensayos multicéntricos:

Son ensayos clínicos realizados, con el mismo protocolo de investigación en varios centros de investigación del mismo país o de varios países (en este caso, también se los llama "multipaís").

### Equivalencia terapéutica:

Dos medicamentos químicamente equivalentes son terapéutica o clínicamente equivalentes si, administrados a los mismos individuos (en igual régimen de dosis), producen aproximadamente la misma eficacia y/o toxicidad. Dos medicamentos, químicamente equivalentes (principio activo y concentración iguales), son bioequivalentes, si tienen la misma biodisponibilidad.

## F

### Farmacocinética:

Es la forma en que el organismo maneja un medicamento. Suele incluir la valoración de la concentración del fármaco en sangre y sus metabolitos (a veces concentraciones en orina o tejidos) como una función de tiempo. Los estudios farmacocinéticos se utilizan para caracterizar la absorción, distribución, metabolización y excreción del fármaco, sea en la sangre o en otros lugares que vienen al caso.

### Farmacodinámica:

La 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 éste. Es el estudio de todo lo que los fármacos producen al cuerpo opuestamente a la farmacocinética, que es el estudio de cómo el cuerpo influye en la concentración del fármaco.

### Farmacovigilancia:

Es el seguimiento de los efectos (adversos o no) de nuevo medicamento, una vez aprobado para su comercialización por la autoridad regulatoria sanitaria. Puede ser incluido en estudios de Fase IV.

## M

### Medicamento:

Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra (Decreto PEN argentino 150/1992).

## P

### Placebo:

Sustancia sin acción química, inocua e inerte, en forma de pastilla, líquido o inyectable para utilizar en los ensayos clínicos con el fin de comparar los efectos de los medicamentos, y descartar variables subjetivas.

### Proceso de Registro de Medicamentos:

Proceso de autorización e inscripción en el REM (Registro de Especialidades Medicinales) de una Especialidad Medicinal o Farmacéutica, por parte de la autoridad sanitaria nacional, para su comercialización en el mercado local.

### Protocolo:

Plan que guía toda la investigación clínica. Es un documento que describe el objetivo, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un ensayo. Determina quiénes pueden participar en un ensayo (criterio de inclusión) y quienes no pueden (criterio de exclusión).

# LISTADO DE SOCIOS

- ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
- ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
- ALLERGAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A.
- ASTRAZENECA
- BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.
- BAXTER ARGENTINA S.A.
- BAYER S.A. / BAYER SCHERING PHARMA
- BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
- BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
- CATALENT PHARMA SOLUTIONS
- CSL BEHRING S.A.
- ELI LILLY INTERAMERICA INC.
- FERRING S.A.
- GALDERMA ARGENTINA S.A.
- GLAXO-SMITHKLINE ARG. S.A.
- GOBBI NOVAG S.A.
- GRIFOLS ARGENTINA S.A.
- HLB PHARMA GROUP S.A.
- JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
- JOHNSON & JOHNSON DE ARGENTINA S.A.
- JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
- JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A.
- LABORATORIOS MILLET-FRANKLIN S.A.
- LABORATORIOS SZAMA S.A.
- LUNDBECK ARGENTINA S.A.
- MENARINI ARGENTINA S.A.
- MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C.
- MERCK, SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
- NOVARTIS ARGENTINA S.A.
- NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
- NYCOMED S.A.
- ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
- PFIZER S.R.L.
- PIERRE FABRE MEDICAMENT - ROVAFARM S.A.
- PURISSIMUS S.A.
- PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
- SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A.
- SANOFI PASTEUR
- SCHERING-PLOUGH S.A.
- SERVIER ARGENTINA S.A.
- SOCFA S.A.
- VALEANT ARGENTINA S.A.
- 3M ARGENTINA
- WYETH S.A.

## Referencias:

Código de Núremberg, 1947  
Resolución 5330, ANMAT.  
Régimen de Buenas Prácticas  
de Investigación en Estudios de  
Farmacología Clínica, 1997  
Resolución 1490/07, Ministerio  
de Salud. Guía de Buenas  
Prácticas de Investigación  
Clínica en seres Humanos, 2007  
La Plataforma de Innovación  
Farmacéutica, IFPMA/FIIM, 2004  
Declaración de Helsinki,  
Asociación Médica Mundial, 1964  
Ley de Protección de Datos  
Personales Nº 25.326, 2000  
[www.phrma.org](http://www.phrma.org)  
[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)  
[www.caeme.org.ar](http://www.caeme.org.ar)  
Más información en:  
[www.who.int](http://www.who.int)  
[www.fda.gov](http://www.fda.gov)  
[www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)  
[www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)  
[www.hc-gc.ca](http://www.hc-gc.ca)

## Agradecimientos

Novartis Argentina S.A.  
Fotografías de portada y páginas  
18, 32 y 42

Glaxo-smithkline Arg. S.A.  
Fotografías de páginas  
12, 20, 22, 27, 35, 38 y 45

Productos Roche S.A.Q. e I.  
Fotografía de página 31

Doctora Isabel Casseti  
Cuadro de página 46

Investigación y textos:  
Alejandra Folgarait

Realización:  
Chiappini+Becker  
Comunicación Visual  
Tel.: 54 11 4314 7774  
[www.ch-b.com](http://www.ch-b.com)



CAEMe  
Cámara Argentina de  
Especialidades Medicinales  
Maipú 757 - 6to Piso  
C1006ACI Buenos Aires  
Argentina  
(54 11) 4327 7770  
secretariageneral@caeme.org.ar  
www.caeme.org.ar