

RELATOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EXPERIMENTALES CON NUEVOS FÁRMACOS EN BRASIL

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes¹, Elza Pastor Martinez², Roberto Cañete³

¹ Profesora e investigadora del Curso de Medicina de la Escola Superior de Ciências da Saúde-ESCS/FEPECS, Gobierno del Distrito Federal-GDF. Coordinadora del Comité de Ética de la Investigación de la Secretaria de Salud del Distrito Federal-SES/GDF, Brasil.

² Médica sanitarista de la Secretaria de Salud del Distrito Federal-SES/GDF. Miembro del Comité de Ética de la Investigación/SES/GDF, Brasil.

³ Coordinador del Comité de Ética de la Investigación. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Matanzas. Profesor e investigador del Instituto Cubano de Gastroenterología, Habana- Cuba.

Dirección para correspondencia:

María Rita C.G. Novaes

Comitê de Ética em Pesquisa- FEPECS/SES-DF

SHIS-QI-09- conj. 06- cs 14 - Lago Sul- Cep: 71.625.060

e- mail: ritanovaes@ig.com.br

Resumen

Introducción: Los ensayos clínicos constituyen un diseño de tipo experimental utilizado para evaluar cualquier actuación diagnóstica y/o terapéutica aplicada a humanos.

Objetivo: Evaluar los relatos de reacciones adversas a medicamentos, en cuanto a frecuencia, intensidad, causalidad y gravedad, en protocolos de ensayos clínicos fase III y IV con nuevos medicamentos sometidos al Comité de Ética de la Investigación de la Secretaria de Salud de Brasilia, Distrito Federal, Brasil. **Método:** Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, en la modalidad de estudio de caso, considerando como universo de trabajo los proyectos de investigación evaluados por el Comité de Ética en Investigación- CEI/SES/DF en el periodo de tiempo comprendido entre los años 1997 a

2009. El protocolo que sirvió de base a este estudio fue aprobado por el CEI/SES/DF bajo la codificación n°155/09. Resultados: El 59 % de las investigaciones evaluadas se correspondían con estudios nacionales y el 41% con estudios internacionales. La industria farmacéutica fue la fuente financiadora en el 65% de los casos y en el 41% de ellos existió participación extranjera. De los medicamentos estudiados el 19% no poseían registro en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y solo en el 9,5% de esos ensayos fueron utilizados grupos control. Las reacciones adversas fueron consideradas como relacionadas a los medicamentos utilizados, posibles o improbables en el 15,7%, 19,8% y 63,6% respectivamente. Conclusiones: La necesidad de un adecuado acompañamiento de las investigaciones así como del análisis de los eventos adversos notificados en los ensayos clínicos controlados deberían ser elementos de prioridad para los diferentes sistemas de vigilancia sanitaria, en especial, los Comités de Ética en Investigación. Sería importante también disponer de sistemas informatizados que permitan mayor transparencia del proceso y redunden en una respuesta más rápida y efectiva que garantice la protección de los sujetos en investigación.

Palabras clave: Ética en investigación, ensayos clínicos, nuevos medicamentos.

Abstract

Introduction: Clinical trials represent an efficacious tool to evaluate new alternatives or drugs in public health. Objectives: To evaluate frequency, severity and seriousness of adverse drug reaction in phase III and IV clinical trials approved by the institutional review board (IRB) from the Secretary of Health- Brasilia DF, Brazil. Methodology: A documental cross-sectional study was carried out considering all projects evaluated by IRB from 1997 to 2009. The study was approved by the IRB from the Secretary of Health- Brasilia DF, Brazil under the code n°155/09. Results: 59% of all clinical trials evaluated were national studies while 41% were from abroad. Pharmaceuticals were the main founders in 65% of the cases. 19% of drugs evaluated have not certifications from the National Agency of Sanitary Surveillance and only in 9.5% of the trials controls were used. Adverse drug reaction were considered as related, possible related or not related to the drugs under study in 15.7%, 19.8% or 63.6% respectively. Conclusion: The necessity of an appropriate accompaniment of the investigations as well as the analysis of the adverse events notified in all controlled clinical trials should be elements of priority for the different systems of sanitary surveillance, especially, IRB. It would be

important the implementation of computerized systems that would redound in a quicker and more effective answer to protect subjects under investigation.

Key words: Research ethics, clinical trial, new drugs.

Introducción

La investigación clínica tiene entre sus objetivos analizar y evaluar la investigación con seres humanos en las áreas biomédicas, tanto para adquirir nuevos conocimientos o con metas terapéuticas, en la búsqueda elevar la calidad de vida de la población (1,2).

Los ensayos clínicos constituyen un diseño experimental que permite, bajo evidencia sólida, evaluar cualquier nueva actuación diagnóstica y/o terapéutica en humanos. La finalidad del ensayo clínico es constatar la eficacia de una intervención médica en condiciones ideales, a menudo alejadas del medio asistencial. La investigación es costosa en recursos económicos, humanos y organizativos, especialmente cuando se trata de estudios multicéntricos (1,3).

Los resultados de esos estudios experimentales deben conducir a mejoras en la salud y el bienestar de la comunidad, además de generar conocimientos. Evidentemente ese empeño no se alcanza sin conflictos y dilemas pues deberá ser razonable defender el derecho y la libertad de investigar siempre y cuando se respete la dignidad humana. La fragilidad y el sufrimiento del enfermo deben recibir cuidado especial y la eventual cura debería estar disponible y libre de costo para los individuos o grupos directamente involucrados una vez terminado el estudio, evitándose con ello la explotación (1).

La investigación clínica destinada al desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso largo y costoso (promedio de 10 a 12 años con un costo de 300 billones de dólares). Gran parte de las investigaciones clínicas se destinan a realizar estudios comparativos complejos que exigen la aleatorización de los participantes y para ello se exige que los protocolos tengan validez científica, respeten los derechos de los pacientes y sean éticamente correctos (3).

Los ensayos clínicos con medicamentos deben contener aspectos metodológicos en los que queden claramente expuestos los nombres de los productos que se van a utilizar así como las dosis en que serán ofrecidos (tanto en grupos estudio como en grupos control). De igual forma se deben definir claramente las vías de administración, el posible uso de medicamentos concomitantes, así como la forma en que serán evaluadas la eficacia y la seguridad. Especial atención se debe ofrecer a las medidas para la monitorización de los efectos adversos así como la comunicación de todo lo relacionado con el proceso al paciente, las agencias sanitarias, regulatorias, el patrocinador y los comités de ética de la investigación.

Los estudios necesitan ser conducidos utilizando Buenas Prácticas Clínicas que no son más que un conjunto de condiciones que debe cumplir las investigaciones de este tipo para garantizar la validez de los datos y resultados obtenidos así como su reproducibilidad (1-6).

En la fase pre clínica se desarrollan estudios “in vitro” en los que se comprueba la actividad farmacológica y la seguridad del producto. Generalmente, en esa fase, el 90% de las sustancias bajo investigación son desechadas. Si la actividad farmacológica es adecuada y el perfil de toxicidad seguro se continúa con las diferentes fases de los ensayos clínicos controlados incluyendo la fase de post- comercialización. Todas las etapas de la investigación debe ser ejecutadas solamente si el protocolo de trabajo ha sido aprobado de un comité de ética de la investigación acreditado por las autoridades pertinentes (3,7).

La Fase Clínica I, con una duración aproximada de 5 a 7 años, se conduce en voluntarios con buena salud física y mental y generalmente en número pequeño. El objetivo de esta fase es evaluar la seguridad en seres humanos (3,7). Las fase clínicas II, III con duración de 3 a 7 años, tienen como objetivo evaluar la efectividad y los efectos indeseables de los medicamentos. Consideran una casuística mayor y generalmente se procuran estudios en los que los diseños sean a doble ciego, controlado y multi-céntricos (6,7).

En la Fase Clínica IV, con duración de cerca de 3 a 5 años, ocurre la aprobación, registro del medicamento en las agencias regulatorias locales e internacionales, comercialización y la divulgación a través de estrategias diversificadas de marketing (3,7).

El registro de un medicamento por las agencias regulatorias nacionales e internacionales como la norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA) autoriza el empleo de los medicamentos para su comercialización, lo que incluye la protección de los derechos de la población en cuanto a calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos para la enfermedad específica (6).

La selección y reclutamiento de los sujetos deben garantizar la reducción al mínimo los riesgos a los que se exponen a la vez que se maximicen los beneficios sociales y científicos de los resultados de la investigación. La selección equitativa de sujetos se justifica por el principio de la equidad distributiva (7). Sin embargo, en ensayos clínicos

donde se evalúan nuevos medicamentos, los pacientes pueden tener reacciones adversas. Esas reacciones son clasificadas en cuanto a su gravedad en leves, medianas o graves y en cuanto a causalidad como relacionada o no relacionada al fármaco en estudio.

Conceptualmente la reacción adversa a un medicamento es cualquier efecto perjudicial o indeseable no intencional que aparezca luego de la administración de un medicamento en dosis normalmente utilizadas en humanos para la profilaxis el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. Siendo así, no son consideradas reacciones adversas a medicamentos o efectos adversos que aparecen al utilizar dosis mayores que las habituales (8). Los relatos de reacciones adversas a los medicamentos son importantes para conocer la incidencia de las mismas y para detallar las características de esos eventos así como los posibles mecanismos de respuesta ante esas situaciones.

La decisión de los individuos de participar en ensayos clínicos controlados debe ser libre. Los sujetos deben recibir información en cantidad y calidad suficientes sobre la finalidad de la investigación, las características de la enfermedad que padecen, el pronóstico de la entidad, el tipo de estudio en el que serán incluidos y las molestias de los procedimientos a los que serán sometidos así como los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación, permitiéndole cambios de opinión para retirarse sin sanción o coerción del estudio en el que sean incluidos. El sujeto debe entender su situación clínica y su decisión debe ser autónoma (4,7,8).

Antes de iniciarse, toda investigación en seres humanos, debe ser revisada por un comité de ética cuya responsabilidad sea asegurar la preservación de la seguridad, los derechos y el bienestar de los participantes en la investigación. Las investigaciones clínicas están normalizadas en Brasil a través de la resolución 196/96 del Consejo Nacional de Salud del Ministerio de Salud. Esa resolución dispone las directrices que rigen la investigación con seres humanos y crea un sistema nacional de validación ética de la investigación representada por el Consejo Nacional de Ética de la Investigación (CONEP) y los diferentes Comités de Ética de la Investigación disgregados por todo el territorio nacional. Es importante mencionar que el Tratado del Mercado Común del Sur (MERCOSUR) elaboro la Resolución No 129/96 donde se disponen las Buenas Prácticas Clínicas (7-10).

Todas las investigaciones desarrolladas en seres humanos en Brasil deben ser evaluadas por un Comité de Ética de la Investigación (CEI) que considere la reglamentación del Ministerio de la Salud Brasileño (Resolución CNS 196/96, Brasil) y con la no 39 de 05/06/2008 de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y con el manual

de Buenas Prácticas Clínicas elaborada por la Organización Panamericana de la Salud en 2005 (7-9). Brasil tiene alrededor de 600 CEI certificados.

Con el rápido desarrollo científico- tecnológico la reflexión ética sobre los proceso de validación de los proyectos debe seguir siempre las directrices contenidas en la Resolución 196/96. Otras Resoluciones complementarias para dar respuesta a los nuevos desafíos por los que transitaba la ciencia han sido desarrolladas en el país y se expone a continuación (Cuadro 1).

Cuadro 1- Resoluciones publicadas por el Consejo Nacional de Salud, Ministerio de Salud, Brasil, utilizadas en el proceso de validación ética de los protocolos de investigación clínica (7,8).

Año	Resolución	Observación
1996	Resolución CNS 196/96	Directrices y normas que regulan la investigación en seres humanos.
1997	Resolución nº 240/97	Define la representación de los usuarios por los Comité de Ética de la Investigación
1997	Resolución CNS 251/97	Norma complementaria para el área temática especial de nuevos medicamentos, vacunas y medios diagnósticos. Delega en los Comité de Ética de la Investigación el análisis de los proyectos en esa área, cuando no fueron enmarcados en otras áreas especiales.
1999	Resolución CNS 292/99	Normas específicas para la aprobación de protocolos de investigación con cooperación internacional, manteniendo el requisito de aprobación por la Comisión Nacional de Ética de la Investigación posterior a la aprobación del Comité de Ética de la Investigación local.
2000	Resolución CNS 303/00	Norma complementaria para el área de Reproducción Humana, estableciendo sub- áreas que deben ser analizadas por la CONEI y delegando en los CEIs el análisis de otros proyectos desea área temática.
2000	Resolución CNS 304/00	Norma complementaria para el área de Investigaciones con poblaciones indígenas.
2004	Resolución CNS 340/04	Directrices para análisis ético y tramitación de los proyectos de investigación en el área temática especial de Genética humana.
2005	Resolución CNS 346/05	Proyectos multicentricos.
2005	Resolución CNS 347/05	Directrices para análisis ético de proyectos de investigación que involucren el almacenamiento de materiales o la utilización de materiales de investigaciones anteriores.
2007	Resolución CNS 370/07	Registro y acreditación de los CEI en la CONEI y renovaciones de registro de CEP.

El CEI de la Secretaria de Salud del Distrito Federal (SES/DF) fue creado el 18 de junio de 1997 para defender los intereses, la dignidad y la integridad de los participantes de los ensayos clínicos e investigaciones en seres humanos que se desarrollasen en los 18 hospitales y 89 unidades de atención básica de salud adscritos a la institución. El proceso de validación de la calidad de las actividades complementarias desarrolladas en una institución de salud constituye también requisito importante para garantizar la transparencia del servicio e identificar posibles debilidades que permitan proponer cambios y definir nuevas metas de forma que se garantice la seguridad de los participantes en las investigaciones.

El objetivo de este estudio es evaluar los relatos de reacciones adversas a medicamentos (frecuencia, intensidad, causalidad y gravedad) en ensayos clínicos con nuevos fármacos sometidos al proceso de validación del Comité de Ética de la Investigación de Secretaria de Salud de Brasilia, SES/DF, Distrito Federal, Brasil.

Métodos

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en la modalidad de estudio de caso. Los datos fueron colectados a partir de la información contenida en las copias de proyectos archivados en el CEI/SES/DF en el periodo de tiempo comprendido entre 1997 a 2009. Los datos fueron almacenados y procesados utilizando el programa Microsoft- Excel, versión 2007

Para el análisis de las reacciones adversas a los medicamentos fueron incluidos los proyectos de farmacología clínica aprobados y conducidos en los hospitales, unidades básicas de salud y otros servicios ofrecidos por la SES/DF. Los proyectos de farmacología clínica fueron seleccionados por el título y el número de identificación con los que fueron archivados en el CEI/SES/DF. Las informaciones fueron colectadas de las hojas de presentación de los proyectos, del cuerpo de esos documentos y de las notificaciones de reacciones adversas a los fármacos.

Las hojas de presentación acompañan los proyectos de investigación y constituyen documentos fundamentales para la legalización e inserción de los proyectos en el sistema CEI/CONEP del Ministerio de Salud de Brasil. Las informaciones en ellas reflejadas son esenciales para la conformación de los bancos de datos relacionados con la tramitación de proyectos en todo el país y son automáticamente incluidas en el Sistema Nacional de Informaciones sobre investigaciones que involucran seres humanos

(11). En esas hojas deben estar incluidos todos los datos relacionados con la investigación incluyendo los datos del investigador principal, el director de la institución donde se ejecutara el trabajo, quienes serán los participantes del estudio, las posibles fuentes de financiamiento, entre otras informaciones (1).

Las reacciones adversas a los medicamentos fueron obtenidas de los ensayos clínicos conducidos durante el año 2009 y clasificadas en cuanto a causalidad, gravedad de acuerdo con parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los resultados fueron codificados y analizados mediante técnicas de estadística descriptiva y frecuencia relativa. El protocolo de trabajo de este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la SES/DF bajo el código nº155/09.

Resultados

En el período de tiempo comprendido entre 1997- 2009 fueron evaluados por el CEI-SES-DF 2021 proyectos de investigación procedentes de diferentes instituciones. (Figura 1).

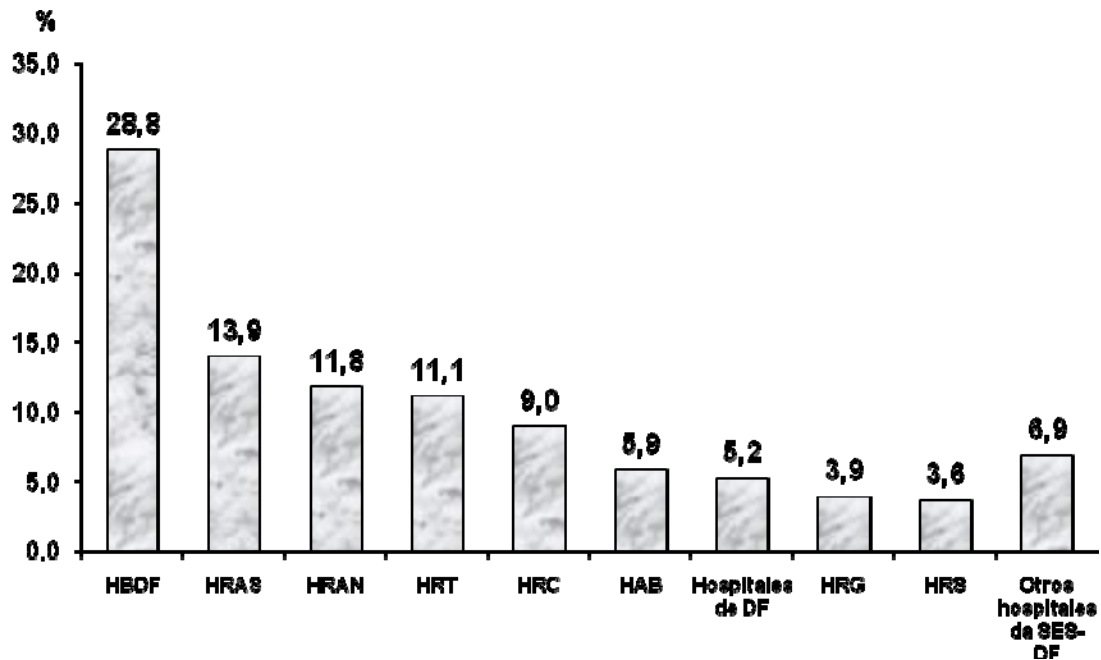


Figura 1. Investigaciones realizadas en hospitales pertenecientes o no a la Secretaria de Salud del Distrito Federal. Período 1997- 2009.

Luego del análisis pertinente el 92% de los proyectos presentados fueron aprobados. Sin embargo, otro 3% fue rechazado y el 5% restante retirados. Una vez recibida la notificación de aceptación emitida por el CEI/SES/DF, los proyectos correspondientes con ensayos clínicos controlados que evaluaban nuevos medicamentos fueron enviados para una revisión adicional por parte del CONEP. De esos proyectos el 4,8% no fueron aprobados por la instancia superior, 14,3% no fueron conducidos en el DF y 22% fueron suspendidos o no se concluyeron. Solamente el 9,5% de los investigadores principales de esos estudios envió la relatoría final al CEI/SES/DF.

El reducido número de proyectos no aprobados es consecuencia de las acciones educativas promovidas por el comité. Una vez que el proyecto es evaluado por el relator y discutido en las reuniones del CEI/SES/DF, el investigador principal del estudio es

notificado sobre la decisión del órgano. Si el parecer fuera desfavorable, se solicita por escrito la aclaración de las limitaciones encontradas. En ese caso la oficina de coordinación del comité emite las orientaciones pertinentes para que el proyecto sea sometido nuevamente al proceso de validación ética.

La Figura 2 muestra la distribución de patrocinadores por investigaciones. La mayoría de ellas, 57,7%, fueron financiadas por laboratorios farmacéuticos.

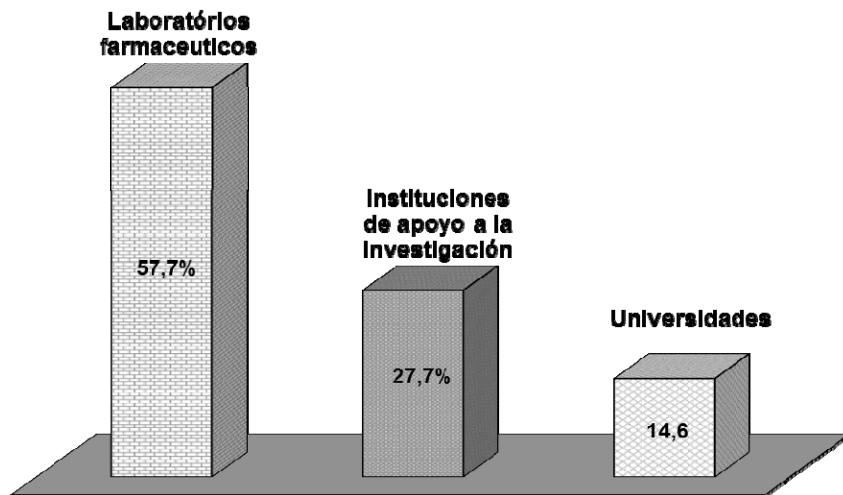


Figura 2. Distribución de investigaciones clínicas con nuevos medicamentos por patrocinadores. CEI/SES/DF, 1997- 2009.

La mayoría de las investigaciones (82%) fueron conducidas en unidades propias de la SES-DF, de ellas el 58% en unidades hospitalarias y el 17% en unidades básicas de salud.

De los 2021 proyectos clínicos evaluados por el CEI/SES/DF en el periodo de 1997-2009, el 35% se correspondieron con farmacología clínica. Los ensayos clínicos controlados correspondientes al área de farmacología clínica conducidos durante el año 2009 fueron incluidos en el análisis de las reacciones adversas a los medicamentos.

El análisis de esos estudios mostro que de los 63 proyectos evaluados en ese periodo, el 59% se correspondían con estudios nacionales y el resto, 49%, con investigaciones internacionales. La industria farmacéutica financio 65% de los estudios y en el 46% de ellas hubo participación internacional.

El 19% de los medicamentos utilizados en los diferentes ensayos clínicos no poseían registro en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y solo el 9,5% de los estudios utilizó grupo control.

Las notificaciones de reacciones adversas a los medicamentos fue realizada a partir de formularios validados por CIOMS, ANVISA o por modelos propios desarrollados por las industrias farmacéuticas patrocinadoras de los estudios. No existe en la actualidad modelos únicos legalmente validados en Brasil para la evaluación de los eventos adversos a los medicamentos.

Las reacciones adversas a los medicamentos fueron clasificadas en relación con sexo, edad, causalidad (definida, probable, posible, improbable, condicionada e inaccesible) y en cuanto a gravedad (Figura 3 y 4). Considerando la gravedad las reacciones adversas fueron clasificadas como: letales (22%), graves (38%), moderadas (29%) y leves (11%).

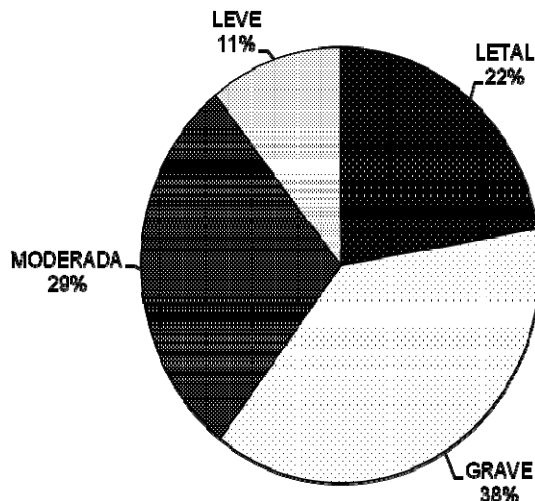


Figura 3. Reacciones adversas a medicamentos en proyectos de investigación clínica con nuevos productos CEI/SES/DF 1997- 2009.

Las reacciones adversas a los medicamentos fueron consideradas por los investigadores como con causalidad probable en relación con el medicamento utilizado en el 15,7% de los casos, posible en el 19,8%, e improbable en el 63,6%. Los investigadores consideraron que el 40% de las reacciones adversas letales y el 35% de las graves se correspondieron con causalidad probable y posible respectivamente.

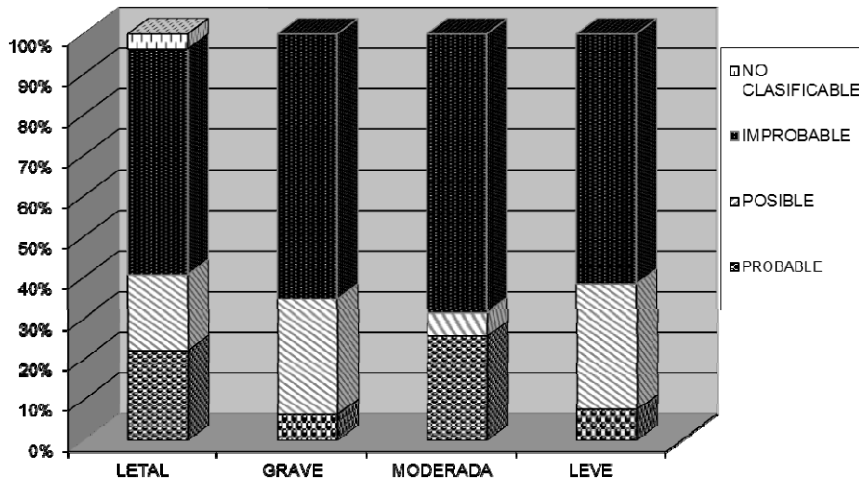


Figura 4. Causalidad de acuerdo a la gravedad en las investigaciones clínicas con nuevos medicamentos evaluadas por el CEI/SES/DF en el año 2009.

Considerando las edades de los participantes en estudios con nuevos medicamentos, no fue observado un predominio en edades pediátricas o en grupos vulnerables (Figura 5).

Los grupos vulnerables tienen un respaldo legal a partir de resoluciones específicas que rigen el funcionamiento de los CEI y los investigadores (Resolución 196/96 del Consejo Nacional de Salud- Ministerio de Salud, Brasil).

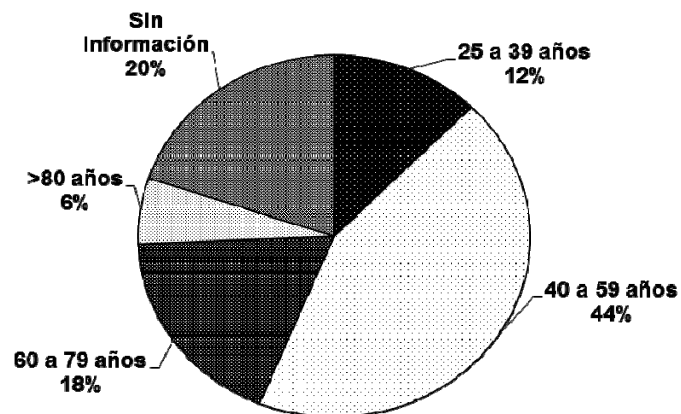


Figura 5. Reacciones adversas por edad en proyectos de investigación clínica con nuevos medicamentos. CEI/SES/DF, 2009.

Discusión

El funcionamiento articulado de los CEI en Brasil se encuentra limitado en la actualidad en lo referente al manejo de las reacciones adversas a medicamentos. Eso determina que su función quede reducida a tomar nota de la ocurrencia de esas reacciones a partir de la información que ofrecen los investigadores principales de los estudios pero sin la existencia clara, en muchas ocasiones, de los procesos que fueron ejecutados para minimizar la ocurrencia de esas reacciones y las complicaciones asociadas. Los CEI deben, adicionalmente, remitir la información colectada a cuerpos competentes como la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y CONEP para que sean tomadas las medidas administrativas que procedan de acuerdo a su competencia.

En el caso de los proyectos de farmacología clínica para el desarrollo de nuevos medicamentos (Fases I a III), luego de la notificación de las reacciones adversas a los medicamentos, la información debe ser enviada a los CEI pertinentes, los patrocinadores, la dirección del centro que funge como sitio de investigación y en los estudios de Fase IV a las oficinas de farmacovigilancia. Ambas instancias, en el caso de Brasil, se supeditan a ANVISA y tienen un flujo operacional que debe ser ejecutado en esos casos.

La CEI/SES/DF ha recibido notificaciones de diferentes investigadores responsables de investigaciones clínicas en las que se ha evidenciado alteraciones de los proyectos inicialmente aprobados. Dentro de esas alteraciones las más comunes son: las variaciones en las dosis administradas a diferentes sujetos y la ausencia de exámenes de laboratorio o variaciones en su frecuencia de acuerdo al diseño original.

Las desviaciones identificadas pueden ocurrir tanto en Brasil como en otros países, fundamentalmente cuando el estudio es multicentrico. En esos casos el CEI/SES/DF ha cuestionado a los investigadores por el posible efecto dañino hacia los sujetos en investigación.

Las actividades educativas conducidas durante 10 años por parte del CEI/SES/DF han determinado por un lado la mejora en la calidad de lo que se hace y por otro la concientización de los investigadores así como la mejora de los proyectos que someten a consideración de la instancia. Ambos resultados han fortalecido la posición del fórum y su legitimización como entidad que salvaguarda la seguridad de los sujetos bajo investigación. Sin embargo, parte del proceso queda aún en manos de investigadores

por lo que la labor educativa y el acompañamiento de los proyectos debe ser una tarea continua.

La evaluación realizada en este estudio fue posible gracias a la ardua labor de preservación de la documentación realizada por los representantes del CEI/SES/DF desde su creación. La información relacionada con las investigaciones conducidas nunca debe ser desechada debido a que son las pruebas de lo realizado y permiten, en última instancia, identificar la ruta crítica de la información y detectar ilegalidades.

Conclusiones

El desarrollo de nuevos medicamentos aparejado al incremento de las investigaciones clínicas ha determinado el aumento del número de reacciones adversas a medicamentos notificadas a escala global y nacional. En ese sentido el acompañamiento de las investigaciones y más aun de las reacciones adversas a medicamentos debe ser tarea de primer orden para los CEI. Si bien no se cuenta con un estándar nacional para el proceso de análisis y medición de esas reacciones se debe seguir muy de cerca el desenvolvimiento de esos estándares en el escenario internacional.

Un paso realmente significativo sería el proceso de informatización e interconexión de los diferentes órganos de vigilancia en salud, en especial los CEI diseminados por todo el país y las instancias nacionales como CONEP y ANVISA. La protección de los seres humanos sería, en fin de cuentas, la actividad más importante de los CEI y de todo el sistema de análisis ético de las investigaciones.

Referencias

1. Mauricio GC. Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Revista Argentina de Cardiología*. 2003; 71(1):6-15.
2. Anderson EE, DuBois JM. The need for evidence-based research ethics: A review of the substance abuse literature. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007; 86:95-105.
3. Guilhem D, Novaes MRCG. Ética e Pesquisa Social em Saúde. In: Fleischer, Schuch P. *Ética e Regulamentação na Pesquisa Antropológica*. Letras Livres. Ed UnB. Brasília. 2010; 248p.
4. Avendano C, Casas A, Dal-Re R, Gomis R, Gracia D, Moreno A, Reyes M. Comités éticos de investigación clínica y “dictamen único” de los ensayos clínicos multicéntricos. *Med Clin*. 2003; 120(5):180-188.
5. Cohen MG. Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Rev Arg Cardiol*. 2003; 7(1):6-15.
6. Novaes MRCG, Lolas F, Quezada A. Ética y Farmacia. Una Perspectiva Latinoamericana. Monografías de Acta Bioethica n° 02. Programa de Bioética da OPS/OMS, 2009.
7. Novaes MRCG, Guilhem D, Lolas F. Dez anos de Experiencia do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil. *Acta Bioethica*. 2008; 14(2):185-192.
8. Novaes MRCG, Guilhem D, Lolas F. Ethical Conduct in Research Involving Human Beings In Brazil. *Arq Med*. 2009; 23(4):145-150.
9. Mercosul. Grupo Mercado Comum. Resolução n° 129/96. Boas práticas clínicas. Disponível em URL: <http://www.ufrgs.br/bioetica/bpcmerco.htm>. [2011 abr -3].
10. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Sistema nacional de informações sobre ética em pesquisas envolvendo seres humanos – SISNEP. Brasília: CNS/2004. Disponível en: http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/sisnep/apresentacao.ppt. [2011 abr].