



First-in-Human Research

Authors: Virginia Perez
Submitted: 18. January 2019
Published: 24. January 2019
Volume: 6
Issue: 1
Affiliation: Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales.
Languages: Spanish, Castilian
Keywords: FIRST-IN-HUMAN RESEARCH - TRANSLATIONAL RESEARCH - RESEARCH ETHICS
Categories: Humanities, Social Sciences and Law
DOI: 10.17160/josha.6.1.527

Abstract:

First research in humans involves a wide variety of studies where the common factor is to test a new intervention, that is, never before tested in humans. In addition, it is a topic of interest for research ethics since failures in research projects have been reported that caused serious harm and even the death of some healthy participants. But this is only the worrying reason because also this type of research proposes to achieve a great advance in knowledge by trying to transfer the preclinical findings to the clinic. If a balance is struck between the need to develop new therapeutics and adequate protection for participants, society will benefit without unfairly burdening any of its members. In order to properly analyze this topic, three fundamental questions about first human research will be attempted: What is it, how is it justified? And how is it regulated?

JOSHA

josha.org

Journal of Science,
Humanities and Arts

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content



INVESTIGACIÓN PRIMERA EN HUMANOS (PEH):

Criterios de evaluación ética y científica

Autora: Dra. María Virginia Perez

Colaborador: Dr. Ignacio Mastroleo

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

Henry Beecher.



Agradecimientos: Al Dr. Ignacio Mastroleo por la colaboración en la corrección del manuscrito.
A la Fundación Jaime Roca (TCba) por galardonar este trabajo con el Primer Premio de Bioética
2018.

Instituciones financiadoras: Universidad de Buenos Aires y Consejo Nacional de
Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

No existe conflicto de intereses.



TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
DESARROLLO.....	5
SECCIÓN I - ¿Qué es la investigación primera en humanos (PEH)?.....	6
Conceptos sobre los que se funda la investigación primera en humanos	6
Definición de investigación básica o preclínica	9
Definición e incumbencias de la investigación aplicada o clínica.....	11
Definición de investigación traslacional.....	15
Hipótesis del continuo investigación preclínica-investigación PEH	19
Concepto de investigación primera en humanos (PEH): fortalezas y debilidades.....	21
Traducción de first-in-human research por investigación primera en humanos	21
Definición de investigación primera en humanos (PEH).....	22
Comparación de Investigación PEH y ensayos fase 1	23
Alcance del término investigación PEH en este trabajo	24
SECCIÓN II -¿Está justificada la investigación PEH?.....	25
Justificación de la investigación clínica	25
Justificación de la investigación PEH.....	30
Valor científico o social y validez científica de la investigación PEH	31
Selección justa de los sujetos de investigación PEH	34
Relación riesgo-beneficio	37
Revisión independiente y consentimiento informado	39
Respeto por los participantes de la investigación PEH.....	41
SECCIÓN III -. ¿Cómo se regula la investigación PEH?.....	42
Conceptos preliminares para entender la regulación de la investigación PEH	42
Guías y regulaciones sobre la investigación PEH	44
Guía de la European Medicines Agency (EMA)	44
Calidad:	47
Aspectos preclínicos:	47
Selección de dosis:	51
Planificación y conducción de investigación PEH y ensayos clínicos tempranos:	52
Guía de la Food and DrugAdministration (FDA):	55
Guía de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): ..	62
Otros criterios para la evaluación de investigación PEH.....	63
Objeciones a los criterios para la conducción y evaluación de investigación PEH	66
CONCLUSIONES.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	71



RESUMEN

La investigación primera en humanos abarca una gran variedad de estudios donde el factor común es probar una intervención nueva, es decir, nunca antes probada en seres humanos. Además, es un tema de interés para la ética de la investigación ya que se han reportado falencias en los proyectos de investigación que causaron serios daños y hasta la muerte de algunos participantes sanos. Pero esta sólo es la razón preocupante, porque también este tipo de investigación propone lograr un gran avance en el conocimiento al tratar de trasladar los hallazgos preclínicos a la clínica. Si se logra un equilibrio la necesidad de desarrollo de nuevas terapéuticas y la adecuada protección a los participantes, la sociedad será beneficiada sin cargar injustamente a ninguno de sus miembros.

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

Para responder a la justificación de la investigación primera en humanos se utilizarán los criterios de justificación de la investigación clínica, comentando las particularidades de la investigación PEH y los potenciales problemas. Particularmente se verá cómo se manifiestan el valor social de la investigación, la validez científica, la selección justa de participantes, la relación riesgo-beneficio favorable, la revisión independiente, el consentimiento informado y el respeto por los participantes.

Por último, para responder a la pregunta relacionada con la regulación de la investigación PEH se comenzará con una revisión detallada de las guías de las agencias reguladoras internacionales y qué sucede en Argentina, donde ya se han comenzado a realizar ensayos fase 1. Luego, se propondrán otros



critérios adicionales para conducir y evaluar la investigación PEH de manera de completar y tratar de reducir los riesgos e incertidumbre y maximizar los beneficios que se puedan obtener a partir de este tipo de investigación.



INTRODUCCIÓN

¿Cómo es posible que un ensayo clínico en Francia haya terminado con la muerte de un voluntario sano y llevado a la hospitalización de otros cinco? En una noticia publicada en la revista Science, Hinnerk Feldwisch-Drentrupde (2017) explica que los científicos están un paso más cerca de entender lo sucedido. Un nuevo estudio muestra que el compuesto probado en el estudio BIA 10-2474, tendría efectos en muchas otras enzimas, además de la que se pretendía inhibir. Estos efectos “fuera del blanco”¹ podrían explicar por qué la droga causó reacciones adversas que van desde dolores de cabeza hasta daño cerebral irreversible.

Aunque Bial y Biotrial han sido fuertemente criticadas por el estudio, las autoridades francesas han llegado a la conclusión de que las compañías no violaron las regulaciones vigentes de los ensayos clínicos. A raíz del caso, la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) ha desarrollado reglas más claras para los estudios primera en humanos².

Si bien se considera que la investigación primera en humanos (PEH) es bastante segura ya que prueba bajas dosis de un fármaco, hay algunos casos donde se vieron serias fallas en la estimación del riesgo. De esta manera, una de las primeras preguntas que surgen del caso ejemplar es si es posible estimar realmente el riesgo al que se exponen los participantes de una investigación PEH dado que la evidencia previa proviene de investigaciones preclínicas y tiene que ser trasladada a seres humanos. A su vez, esta característica particular hace preguntarse si es necesario establecer criterios especiales de evaluación para los proyectos investigación PEH, distintos de los criterios estándar utilizados para la investigación en seres humanos.

¹ Del inglés *off-target effect*, son los efectos provocados por una enzima cuando interactúa con más de una diana o blanco distintos al pretendido por el ensayo.

² Del inglés *first-in-human research*.



Por lo tanto, el principal objetivo de este trabajo será tratar de establecer criterios de evaluación apropiados para la investigación primer uso en humanos. Para ello, se definirá y delimitará este tipo de investigación, luego se abordará su justificación en base a los criterios generales utilizados para la investigación y, por último, se revisarán las guías de agencias regulatorias disponibles.

DESARROLLO

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

En relación con esto, existe una creciente preocupación por la forma en que los investigadores realizan y reportan las investigaciones preclínicas en las que luego se basarán las investigaciones clínicas. La gran mayoría de los ensayos avanzados no logran recapitular la seguridad y la eficacia observadas en modelos animales. A su vez, estos fracasos imponen un alto costo a los voluntarios del estudio, la empresa de investigación y los sistemas de atención médica a través de precios más altos en los medicamentos (Kimmelman 2014). Esto podría deberse, entre otras cosas, a que muchos estudios preclínicos abordan mal las amenazas de



validez interna (van derWorp 2010), fallan los intentos de replicación (Steward 2012), no se publican (Sena 2010), o proporcionan estimaciones exageradas de la utilidad clínica.

Por todo lo expuesto, la pregunta fundamental de este trabajo será ¿qué criterios de evaluación se deberían adoptar para proteger debidamente a los participantes de una investigación PEH? Para lo cual, se plantea como hipótesis que, dada la gran variedad de riesgos asociados a este tipo de investigación, se considerarán los criterios generales de la investigación clínica adaptados a intervenciones nuevas, nunca antes probadas en humanos y se propondrán criterios adicionales.

Así, el desarrollo de este trabajo tendrá tres ejes principales que responden a tres preguntas, la primera ¿qué es la investigación PEH? donde se intentará definir y delimitar este tipo de investigación. La siguiente pregunta será ¿está justificada la investigación PEH? donde se esbozarán las justificaciones de la investigación en general y en particular de la investigación PEH. Por último, se cerrará el desarrollo con la pregunta ¿cómo debería regularse la investigación PEH? donde se examinará los criterios existentes y se propondrán otros.

SECCIÓN I - ¿Qué es la investigación primera en humanos (PEH)?

Conceptos sobre los que se funda la investigación primera en humanos

Antes de abordar la definición de investigación primera en humanos (PEH), es útil introducir otras definiciones relacionadas que se tomarán en cuenta en el presente trabajo ya que aquí se considera que el concepto de investigación PEH debería ser enmarcado dentro de la investigación traslacional (*translational research*) a los fines de su evaluación ética y científica. Esta evaluación de la investigación PEH se debería basar fundamentalmente en la



relevancia de la evidencia preclínica en relación con la extrapolación (traslación) a la investigación clínica. Para ello, es necesario definir el concepto de investigación básica (*basic research*) e investigación aplicada (*applied research*) que va a ser utilizado en este trabajo, y compararlo con el concepto de investigación clínica (*clinical reserch*). También se recurrirá al concepto de investigación traslacional para explicar cómo este abarca a la investigación PEH.

Primero se comenzará por definir investigación, que en este trabajo se considerará la definición que cita Levine (2008) de las regulaciones de los EE. UU., codificada en 45CFR 46.102 (d):

“Investigación significa una indagación sistemática, que incluye investigación, desarrollo, prueba y evaluación, diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable. Las actividades que cumplen con esta definición constituyen investigación para los propósitos de esta regulación, ya sea que se realicen o apoyen bajo un programa que se considere investigación para otros fines. Por ejemplo, algunos programas de demostración y servicio pueden incluir actividades de investigación.”³

Según esta definición, es investigación toda actividad “diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable”. Esto, a su vez, está tomado del Informe Belmont (*National Commission 1979*), el marco ético sobre el que se asienta la regulación federal de investigación en seres humanos en Estados Unidos. A su vez, en el Informe Belmont se diferencia investigación de práctica clínica:

³*Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and Office for Human Research Protections. The Common Rule, Title 45 (Public Welfare), Code of Federal Regulations, Part 46(Protection of Human Subjects).*

“Research means a systematic investigation, including research, development, testing and evaluation, designed to develop or contribute to generalizable knowledge. Activities which meet this definition constitute research for purposes of this policy, whether or not they are conducted or supported under a program which is considered research for other purposes. For example, some demonstration and service programs may include research activities.”



En su mayor parte, el término “práctica” se refiere a las intervenciones que están diseñadas únicamente para mejorar el bienestar de un paciente o cliente individual y que tienen una expectativa razonable de éxito. El objetivo de la práctica médica o conductual es proporcionar diagnóstico, tratamiento preventivo o terapia a individuos particulares. Por el contrario, el término “investigación” designa una actividad diseñada para probar una hipótesis, permitir extraer conclusiones y, por lo tanto, desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable (expresado, por ejemplo, en teorías, principios y enunciados de relaciones). Generalmente se describe en un protocolo formal que establece un objetivo y un conjunto de procedimientos diseñados para alcanzar ese objetivo.”
*(National Commission 1979)*⁴

Es decir, que la práctica clínica apunta a un beneficio individual mientras que la investigación apunta a un beneficio colectivo o de la sociedad en general. Por otro lado, este beneficio colectivo, no necesariamente se traduciría solamente en una terapia que beneficie a un grupo sino también a la generación de conocimiento generalizable que, en algún momento, pueda resultar en una terapia o no.

En este punto, parece necesario diferenciar entre los conceptos de práctica clínica validada, práctica clínica no validada o innovación e investigación clínica. Esta distinción tripartita se encuentra en la ética de la investigación tradicional (Beauchamp y Saghai 2012, Levine 1979, 2008) y más específicamente en el Informe Belmont (*National Commission, 1979*). Por un lado, la práctica clínica validada, tiene como fin exclusivo mejorar la calidad de

⁴*For the most part, the term "practice" refers to interventions that are designed solely to enhance the well-being of an individual patient or client and that have a reasonable expectation of success. The purpose of medical or behavioral practice is to provide diagnosis, preventive treatment or therapy to particular individuals. By contrast, the term "research" designates an activity designed to test an hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (expressed, for example, in theories, principles, and statements of relationships). Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective.*



vida del paciente a través de la utilización de prácticas validadas. Es decir, prácticas que han comprobado científicamente el perfil de seguridad y eficacia de las intervenciones e indicaciones para su uso extendido en la atención de la salud que reciben millones de personas, ya sean estas diagnósticas preventivas o terapéuticas. Por otro lado, la práctica clínica no validada o innovación, persigue el mismo fin que la anterior pero las prácticas cuentan todavía con la suficiente evidencia de seguridad y eficacia para su uso en la atención de la salud regular. Por lo tanto, suelen utilizarse como último recurso, cuando las prácticas validadas no mejoraran el pronóstico del paciente y no existen otras alternativas razonables (*World Medical Association* 2013, párrafo 37). Por último, la investigación clínica, cuyo objetivo mediato no es mejorar la calidad de vida del paciente, sino desarrollar o contribuir a la generación de conocimiento generalizable, y en última instancia, como objetivo a largo plazo, contribuir a validar prácticas que puedan mejorar la calidad de vida de los futuros pacientes.

Dada esta distinción tripartita es importante no confundir la investigación primera en humanos (PEH), con la práctica no validada también llamada “innovación” en el Informe Belmont (Levine 2008, *National Commission* 1979). Aunque en ambos casos se puede tratar de intervenciones o indicaciones con un insuficiente nivel de seguridad y eficacia, el objetivo principal de su uso es distinto. Por lo tanto, también es distinta su justificación y los principios éticos que regulan ambas actividades.

Definición de investigación básica o preclínica

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



La investigación básica se realiza sin pensar en fines prácticos. Resulta, en general, en el conocimiento y comprensión de la naturaleza y sus leyes. Este conocimiento general proporciona los medios para responder a una gran cantidad de problemas prácticos importantes, aunque puede no dar una respuesta específica completa a ninguno de ellos.

La función de la investigación aplicada es proveer respuestas completas.⁵(1945)

En el caso particular de la medicina, también se la conoce con el nombre de investigación preclínica, es decir, previo a la clínica. La palabra clínica proviene del griego *kliniké*, que era la práctica médica de atender a los pacientes en la cama, a su vez, *kliniké* es el femenino del adjetivo *klinikós* o “de la cama”. Aclarado el término, es necesario destacar que la palabra clínica conlleva trabajo con sujetos humanos, entonces, preclínica da a entender que el objeto de estudio no son los humanos.

También se encuentra muy difundido el término investigación biomédica, el cual, ordinariamente hace pensar en investigaciones sobre sujetos humanos. Sin embargo, la gran mayoría de la actividad de investigación biomédica se realiza en animales o sus tejidos, células o incluso partes de células (Levine 2008)⁶, es decir, es investigación básica o preclínica.

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

⁵*Basic research is performed without thought of practical ends. It results in general knowledge and an understanding of nature and its laws. This general knowledge provides the means of answering a large number of important practical problems, though it may not give a complete specific answer to any one of them. The function of applied research is to provide such complete answers.*

⁶*The expression biomedical research ordinarily calls to mind research on human subjects. Yet the vast majority of biomedical research activity is conducted on animals or their tissues, cells, or even parts of cells.*



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

Definición e incumbencias de la investigación aplicada o clínica

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

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

1. Investigación orientada al paciente.
2. Estudios epidemiológicos y conductuales.
3. Investigación de resultados (*outcomes research*) e investigación de los servicios de salud.⁷

La investigación orientada al paciente es aquella realizada con sujetos humanos (o sobre material de origen humano, como tejidos, especímenes y fenómenos cognitivos) para la cual un

⁷In 1997, the NIH Director's Panel on Clinical Research issued the following 3-part definition of clinical research:
1. Patient-oriented research. Research conducted with human subjects (or on material of human origin such as tissues, specimens and cognitive phenomena) for which an investigator (or colleague) directly interacts with human subjects. Excluded from this definition are *in vitro* studies that utilize human tissues that cannot be linked to a living individual. Patient-oriented research includes: (a) mechanisms of human disease, (b) therapeutic interventions, (c) clinical trials, or (d) development of new technologies.
2. Epidemiologic and behavioral studies.
3. Outcomes research and health services research.



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

Los estudios epidemiológicos abarcan las investigaciones sobre la distribución de enfermedades y otras condiciones relacionadas con la salud en las poblaciones, y la aplicación de estos estudios para controlar los problemas de salud. El propósito de estos estudios es comprender qué factores de riesgo están asociados con una enfermedad específica y cómo se puede prevenir esta en grupos de individuos. Los estudios epidemiológicos se pueden utilizar para estimar la frecuencia de una enfermedad y encontrar asociaciones que sugieran posibles causas de la misma. Para ello, se realizan medidas de incidencia de la enfermedad o muerte (mortalidad) a causa de ella dentro de grupos poblacionales.

En cambio, los estudios conductuales o del comportamiento incluyen diversas disciplinas que tratan el tema de las acciones humanas, generalmente incluye estudios de sociología, antropología social y cultural, psicología y los aspectos conductuales de biología, economía, geografía, derecho, psiquiatría y ciencia política.

La investigación de resultados (*outcomes research*) es un término amplio que describe la investigación relacionada con la efectividad de las intervenciones de salud pública y los servicios de salud; es decir, los resultados de estos servicios. La atención se centra con frecuencia en la persona afectada, con medidas como la calidad de vida y las preferencias, pero la investigación de resultados también puede referirse a la efectividad de la prestación de servicios de salud, con medidas como costo-efectividad, estado de salud y morbilidad, que sería investigación de los servicios de salud.

Por otra parte, Levine propone la siguiente definición de investigación clínica:



“(…) el término investigación clínica significa investigación que involucra sujetos humanos que está diseñada para avanzar hacia los objetivos de la medicina (y otras profesiones de la salud). Algunas investigaciones clínicas contribuyen directamente a mejorar las capacidades profesionales de los médicos y otros profesionales de la salud a través del desarrollo de nuevas intervenciones o procedimientos terapéuticos (incluidos los diagnósticos y preventivos). Algunas otras investigaciones clínicas están diseñadas para contribuir al fondo del conocimiento en las ciencias que tradicionalmente se consideran “básicas” en el ámbito médico, como la bioquímica, la fisiología, la patología, la farmacología, la epidemiología, la biología molecular y las ciencias del comportamiento afines; algunas, pero no todas, de estas investigaciones contribuyen indirectamente a mejorar las capacidades de los profesionales de la salud al agregar o refinar el conocimiento que proporciona la base para la investigación futura orientada al desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.” (Levine 2008, p.211).⁸

Lo que tienen en común ambas definiciones es que el sujeto de investigación son los seres humanos y que el objetivo último es mejorar la salud de la población, ya sea a través de formar mejor a los profesionales de la salud, generar conocimiento, establecer posibles causas de las enfermedades o mejorar el sistema de salud. De esta manera, se puede decir que la investigación PEH se encuentra dentro de la investigación clínica o aplicada porque los sujetos

⁸)...the term clinical research means research involving human subjects that is designed to advance the goals of medicine (and other health-care professions). Some clinical research contributes directly to enhancing the professional capabilities of physicians and other health-care professionals through the development of new therapeutic (including diagnostic and preventive) interventions or procedures. Some other clinical research is designed to contribute to the fund of knowledge in those sciences that are traditionally considered “basic” in the medical setting, such as biochemistry, physiology, pathology, pharmacology, epidemiology, molecular biology, and the cognate behavioral sciences; some, but not all, such research contributes indirectly to enhancing the professional capabilities of health-care professionals by adding to or refining the fund of knowledge that provides the basis for future research aimed at the development of new therapeutic modalities.



de estudio son humanos pero tiene la particularidad de llevar adelante la investigación de intervenciones nunca antes probadas en humanos.

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

Por otro lado, Gracia (2013) da una concepción moderna de la investigación clínica ya que considera que su principal objetivo es aumentar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de los productos que se ensayan, el fin último tiene un valor social, mejorar la calidad de vida de la población. Pero históricamente, el incremento del saber era accidental, un resultado secundario a buscar el beneficio del paciente, lo cual fue la principal causa del poco progreso de la medicina.

Un acercamiento entre práctica clínica e investigación clínica llegó gracias a la medicina basada en la evidencia, la cual mostró que, en palabras de Gracia:

“(…) son, lógica y metodológicamente, dos procesos similares, razón por la que deben verse como convergentes y no como antagónicos. Además, (…) las nuevas tecnologías digitales permiten hoy, por vez primera en la historia, hacer que todo dato clínico sea también dato de investigación. De este modo, investigación clínica y práctica clínica han entrado en un camino de convergencia en el que acabarán por identificarse.” (Gracia 2013, página 41, párrafo 6 y 7)

Mientras la práctica clínica y la investigación clínica tienden a unirse, la investigación clínica y la investigación preclínica parecen separarse dando un fenómeno que se popularizó con el nombre de “el valle de la muerte” (*the valley of death*) en referencia al “abismo” que empezó a abrirse entre estos dos tipos de investigación. Aunque es de suponer que la investigación



preclínica y clínica debieran estar estrechamente unidas, ya que se nutren mutuamente, ha habido un cortocircuito.

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

Además, la investigación preclínica ha crecido y se ha complejizado tanto que el objetivo de facilitar conocimiento que luego pueda aplicarse a los paciente ha quedado solapado muchas veces por otros intereses como mantener las publicaciones para avanzar en la carrera científica. Es debido a esto que se impulsó la investigación traslacional con el fin de trazar puentes sobre el abismo entre investigación preclínica y clínica. Si bien se ha invertido gran cantidad de dinero para financiar proyectos de investigación traslacional, la brecha aún no ha logrado zanjarse.

Definición de investigación traslacional

La definición de investigación traslacional es menos clara que las definiciones de investigación básica y clínica (McGartland Rubio 2010).

Aunque una búsqueda de Medline indica que el término investigación traslacional apareció ya en 1993, hubo relativamente pocas referencias a este término en la literatura médica durante la década de 1990, y la mayoría de las referencias fueron a la investigación sobre el



cáncer. En ese momento, la literatura sobre cáncer tendía a utilizar el término investigación traslacional para referirse al trabajo que abarca diferentes tipos de investigación (por ejemplo, estudios de inmunología que abarcan investigación básica y clínica) o disciplinas abarcadoras de un determinado tipo de investigación (por ejemplo, genética e inmunología). Hoy, la literatura incluye una plétora de intentos en varios campos para definir el término (Westfall 2007).

En el 2007, los NIH dieron la siguiente definición de investigación traslacional en el marco del *Clinical and Translational Science Award* (CTSA):

“La investigación traslacional incluye dos áreas de translación. Una es el proceso de aplicar descubrimientos generados durante la investigación en el laboratorio, y en estudios preclínicos, al desarrollo de ensayos y estudios en humanos. La segunda área de traducción está relacionada con la investigación que tiene como objetivo mejorar la adopción de las mejores prácticas en la comunidad. El costo-efectividad de las estrategias de prevención y tratamiento es también una parte importante de la ciencia traslacional.”⁹ (NIH 2007)

Según esta definición, la investigación traslacional es parte de un continuo unidireccional en el que los hallazgos de la investigación se trasladan del investigador al paciente y a la comunidad. En el continuo, la primer área de la investigación traslacional (T1) transfiere el conocimiento de la investigación básica (investigación de laboratorio, e investigación preclínica en modelos animales) a la investigación clínica (investigación con seres humanos), mientras que la segunda área (T2) transfiere los hallazgos de los estudios

⁹*Translational research includes two areas of translation. One is the process of applying discoveries generated during research in the laboratory, and in preclinical studies, to the development of trials and studies in humans. The second area of translation concerns research aimed at enhancing the adoption of best practices in the community. Cost-effectiveness of prevention and treatment strategies is also an important part of translational science.*



clínicos o ensayos clínicos a entornos de práctica y comunidades donde los hallazgos mejoran la salud. (McGartland Rubio 2010).

A su vez, el Comité de evaluación de la Asociación de Entrenamiento para la Investigación Clínica (*Evaluation Committee of the Association for Clinical Research Training, ACRT*), definió investigación traslacional como:

“La investigación traslacional fomenta la integración multidireccional de la investigación básica, la investigación orientada al paciente y la investigación basada en la población, con el objetivo a largo plazo de mejorar la salud pública. La investigación T1 acelera el movimiento entre la investigación básica y la investigación orientada al paciente que conduce a una comprensión científica nueva o mejorada o estándares de atención. La investigación T2 facilita el movimiento entre la investigación orientada al paciente y la investigación basada en la población que conduce a mejores resultados para los pacientes, la implementación de mejores prácticas y un mejor estado de salud en las comunidades. La investigación T3 promueve la interacción entre la investigación basada en el laboratorio y la investigación basada en la población para estimular una sólida comprensión científica de la salud y la enfermedad humana.”¹⁰ (*Evaluation Committee ACRT 2010*).

El modelo que propone el Comité de evaluación de la ACRT (Figura 1) quiere resaltar la interacción dinámica del concepto de investigación traslacional. La estructura circular del modelo sugiere que la investigación es un ciclo continuo, y sus flechas bidireccionales enfatizan

¹⁰*Translational research fosters the multidirectional integration of basic research, patient-oriented research, and population-based research, with the long-term aim of improving the health of the public. T1 research expedites the movement between basic research and patient-oriented research that leads to new or improved scientific understanding or standards of care. T2 research facilitates the movement between patient-oriented research and population-based research that leads to better patient outcomes, the implementation of best practices, and improved health status in communities. T3 research promotes interaction between laboratory-based research and population-based research to stimulate a robust scientific understanding of human health and disease.*



que se generan nuevos conocimientos e hipótesis en cada paso. Parte de la investigación básica y la investigación basada en la población¹¹ es traslacional, pero ninguno de los tipos de investigación es, por definición, traslacional. Por el contrario, la investigación orientada al paciente¹² aborda fundamentalmente cuestiones que tienen el potencial de trasladarse a la práctica clínica y, por lo tanto, afectan la salud. Por estas razones, el modelo incluye solo una parte de la investigación básica y la investigación basada en la población dentro de la estructura circular, pero incluye toda la investigación orientada al paciente dentro de esta estructura (Nathan 2005).

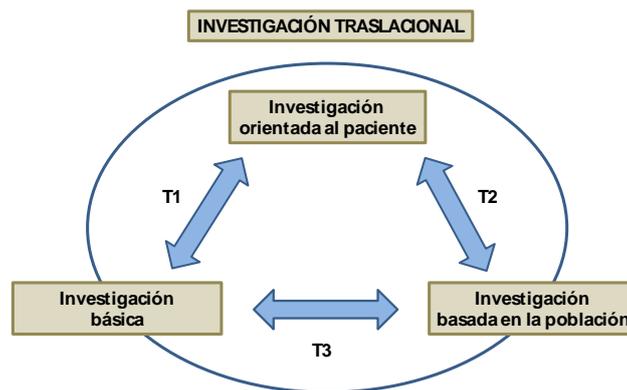


Figura 1. Modelo de investigación traslacional propuesto por el Comité de evaluación de la ACRT. Modificado de McGartland Rubio 2010.

Según este modelo, la investigación PEH queda enmarcada en la fase T1 porque se encarga de llevar los hallazgos preclínicos a la clínica. Sin embargo, no todos los autores lo consideran de esta manera. En el trabajo de Fort (2010) se realiza una revisión de los trabajos relacionados con la definición de investigación traslacional y qué áreas incluye, lo cual arroja

¹¹Se refiere a estudios que involucran epidemiología, ciencias sociales y del comportamiento, salud pública, evaluación de calidad y costo-efectividad.

¹²Se refiere a estudios que incluyen grupos de pacientes o individuos sanos y están diseñados para comprender los mecanismos de la enfermedad y la salud, determinar los efectos de un tratamiento o proporcionar un análisis de decisión de las trayectorias de atención de pacientes.



datos sobre en qué área se incorpora la investigación PEH. Los trabajos están divididos, casi la mitad incluye la investigación PEH en el área T1 mientras que la otra mitad lo hace en el área T2 o bajo distintos nombres como investigación orientada al paciente en McGartland Rubio (2010).

Según Khoury (2007), la investigación PEH se encuentra en el área T1 de la investigación traslacional agrupada junto con la investigación básica y los ensayos fase 1 y 2, aunque pareciera que es casi el final del área T1 ya que empieza con un descubrimiento de la investigación básica que se selecciona como candidato para ser probado como posible intervención de aplicación en humanos.

Sin embargo, se necesitan en promedio 17 años para trasladar tan sólo el 14% de los descubrimientos científicos a la práctica clínica (Westfall 2007), de manera que la propuesta de impulsar la investigación traslacional para acortar la brecha entre la investigación preclínica y la investigación clínica no ha aportado una solución concreta al problema de la traslación del conocimiento.

Si bien este trabajo no pretende dar una solución a este problema que llevará mucho tiempo resolver, se propone una hipótesis del continuo investigación básica o preclínica e investigación PEH, necesario para disminuir la brecha instalada dentro de la fase T1.

Hipótesis del continuo investigación preclínica-investigación PEH

Esta hipótesis plantea que para aumentar la transferencia de los conocimientos generados por la investigación básica a los primeros ensayos en humanos (investigación PEH), estos dos campos de investigación no deberían permanecer aislados tal y como están ahora. No se pretende que se deje de hacer investigación básica para fusionarla con una investigación



orientada a la aplicación a la clínica sino formar grupos multidisciplinarios abocados a esta tarea en particular.

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

Las fortalezas de un campo son las debilidades del otro. Por una parte, la investigación básica maneja técnicas y diseños experimentales muy controlados para entender los mecanismos detrás de las patologías, es decir, tiene una visión microscópicamente precisa, pero acotada sobre una patología. Por otra parte, la investigación clínica se parece más al ojo humano ya que posee un amplio manejo de las patologías humanas y cómo estas se comportan en realidad. La investigación clínica tiene una visión macroscópica pero le es más difícil puntualizar los mecanismos por los cuales ocurren.

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



Concepto de investigación primera en humanos (PEH): fortalezas y debilidades

El concepto de investigación primera en humanos (PEH) es difícil de abarcar, tal y como resulta con el concepto de investigación traslacional. Tal vez porque si se toma la definición literal del término pareciera que no necesita de demasiadas salvedades. Sin embargo, si se quisiera delimitarlo y compararlo con otros términos similares, se pueden empezar a vislumbrar las dificultades. Esto se debe a que la investigación PEH agrupa investigación de diversos grados de riesgo e incertidumbre. De esta manera, se comenzará con la traducción del término, luego la definición propiamente dicha y por último, la delimitación del mismo que se utilizará en el presente trabajo.

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

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

Sin embargo, también es útil, por ejemplo, para realizar futuras búsquedas sistemáticas de literatura, contemplar otras posibles traducciones del término *first-in-human research*. Una



de las más difundidas habla de ensayos clínicos de primera administración en humanos (Hernández-López, 2009 y Giménez Arnau, 2010). En esta traducción, el término se refiere sólo a investigaciones del tipo ensayos clínicos y a la administración de fármacos. En cambio, el término investigación PEH pretende abarcar todos los tipos de investigación y no sólo los fármacos sino también otros tipos de intervenciones.

Otra alternativa posible sería “estudios de primer uso en humanos” (ANMAT 2014). Al igual que la expresión anterior, sólo hace referencia a ensayos clínicos farmacológicos. Sin embargo, es posible transformar la anterior expresión y referirse a investigación de primer uso en humanos o investigación de primera administración en humanos siendo la primera versión preferible por su mayor simplicidad. En este trabajo se usarán también estas expresiones como sinónimo de investigación PEH cuando corresponda.

Definición de investigación primera en humanos (PEH)

Si bien en la bibliografía no se le da demasiada relevancia a la definición y qué abarca exactamente la investigación PEH, generalmente se considera que los sujetos que se enrolan en los ensayos son sanos, excepto casos puntuales como la investigación PEH en cáncer. Una definición explícita de investigación PEH se puede hallar en el trabajo de Hostmann (2005, p. 900), en el cuál dice que las investigaciones PEH son “estudios diseñados para establecer información inicial sobre la toxicidad y la dosis para agentes no probados previamente en humanos”¹³. Sin embargo, el término difundido por el organismo norteamericano *Food and Drug Administration* (FDA) coloca dentro de los ensayos de fase 1, como un caso particular, a los estudios exploratorios que involucran la exposición inicial a una droga en desarrollo en

¹³“first-in-human trials — that is, studies designed to establish initial information on toxicity and dose for agents not previously tested in human”



humanos (*exploratory initial human exposure to an investigational drug study, exploratory IND study*), que podrían coincidir con la investigación PEH. Por su parte, la EMA destacó, dentro de la investigación PEH, los productos con potencial alto riesgo (*potentially high-risk products*) para los humanos, y la prueba de esto es que cuenta con una guía especial porque podrían ser investigaciones PEH de alto riesgo para los participantes.

En la definición de Hostmann (2005, p. 900) queda claro que el objetivo principal de la investigación PEH es probar la seguridad de una intervención nunca antes testada en seres humanos. Sin embargo, autores como Kimmelman (2017) proponen ampliar el objetivo de este tipo de investigación de manera que también se pueda abarcar la eficacia de la nueva intervención. Esta propuesta se fundamenta en evaluar lo más anticipadamente posible los tratamientos a probar de manera que no sigan avanzando en las fases de investigación (gastando dinero, recursos y exponiendo a riesgos innecesarios a los participantes) si no tienen buenas chances o no son buenos candidatos para un tratamiento.

Comparación de Investigación PEH y ensayos fase 1

Es difícil separar a la investigación PEH de los ensayos de fase 1. Sin embargo, los conceptos no son equivalentes. La investigación PEH pretende abarcar más que los ensayos clínicos. Y no todos los ensayos clínicos fase 1 son investigación PEH. Al igual que los ensayos fase 1, la investigación PEH se centra en probar una intervención nueva en humanos y así obtener una ficha de seguridad de la intervención. No obstante, existe un subconjunto de investigaciones PEH que a su vez son ensayos fase 1, como lo explica Dresser (2009, pág. 39) cuando habla de la variabilidad de ensayos que se consideran dentro de la fase 1. Según esta autora, dentro de los ensayos fase 1 se pueden encontrar ensayos que prueban (i) un compuesto completamente nuevo, (ii) o un compuesto nuevo pero perteneciente a una clase ya testada en



humanos (Wood y Darbyshire 2006), (iii) también la combinación de una nueva droga con drogas ya probadas, o (iv) una nueva combinación de drogas probadas individualmente y (v) nuevas dosis de drogas ya probadas (Horstmann 2005). Así mismo, hay ensayos de fase 1 que testean drogas ya probadas en seres humanos pero (vi) en una población nueva, como podrían ser adultos, niños, mujeres embarazadas, etc. (Bergstrom y Lemberger 1990). A esto también podríamos agregar otro subgrupo que incluyera (vii) los ensayos de intervenciones ya probadas en una patología y que se prueban en una patología distinta por primera vez (AZT para cáncer, AZT para VIH/SIDA)

Queda claro que los ensayos fase 1 y también la investigación PEH no son una clase natural, sino que agrupan intervenciones por su característica de ser probados por primera vez en humanos. Es por esto que resulta muy difícil regular estas intervenciones tan diversas o tratar de generalizar normas éticas para su correcta evaluación si sólo se enfoca en la parte clínica del continuo entre investigación preclínica-investigación PEH. Tal vez sea necesario comenzar a dejar de lado estos términos un poco confusos o adaptarlos de manera que se pueda clasificar las intervenciones en una clase natural, que resulte adecuada para garantizar una evaluación ética y científica según, por ejemplo, el riesgo/incertidumbre que genera a los participantes, la cantidad y calidad de evidencia preclínica disponible y el diseño del ensayo a realizarse. Dresser (2009) también destaca al sujeto que se somete a investigación, no es lo mismo, desde el punto de vista de los riesgos, una persona sana que una persona con una enfermedad terminal como podría ser algún tipo de cáncer.

Alcance del término investigación PEH en este trabajo

El presente trabajo abarcará principalmente investigaciones que prueben una intervención nueva por primera vez en seres humanos sanos, tanto ensayos clínicos como otro



tipo de investigaciones. En cuanto a “intervención nueva”, se utilizará en el sentido amplio, es decir, una intervención completamente nueva, una intervención nueva dentro de una clase ya probada, la combinación de una intervención nueva con otra ya probada y la nueva combinación de intervenciones ya probadas. Por otro lado, como se señaló más arriba, se dejará de lado la práctica no validada (“innovación”, “práctica experimental”, “ensayos terapéuticos”, etc.) que, al no ser investigación, se rige con otras normas éticas (Levine 1979, Taylor 2010). Tampoco se considerará dentro de las investigaciones PEH aquellas que evalúen compuestos o técnicas que ya hayan sido probados para una enfermedad y luego se usen por primera vez para otra patología diferente, ya que en este caso los investigadores cuentan con los datos de seguridad obtenidos de una investigación PEH.¹⁴ Aunque sí se considerarán, intervenciones ya probadas pero que quieren trasladarse a poblaciones nuevas.

SECCIÓN II - ¿Está justificada la investigación PEH?

Justificación de la investigación clínica

Una vez que se delimitó y trató de definir la investigación PEH la siguiente pregunta que se abordará trata de la justificación ética de realizar investigación clínica no sólo en humanos, sino particularmente en humanos sanos.

La justificación ética para realizar investigación clínica fue muy bien descrita por Gracia (2013). Este autor menciona que si bien el principal objetivo de la investigación clínica

¹⁴“I don’t know of any work with a definition [of first-in-human research]. I think researchers generally take “first in human” literally. Certainly, when we review a phase 1 study of a drug that has already been tested in humans (e.g. for some other indication or with a different dose) we expect to see all the safety data from those experiments” (Millum 2017, comunicación personal, editado).



es aumentar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de los productos que se ensayan, el fin último tiene un valor social, mejorar la calidad de vida de la población. Pero, en los inicios de la práctica clínica, cuando el único objetivo era buscar el mayor beneficio del paciente, la investigación debía considerarse inmoral y por esto hubo poco progreso de la medicina. Esto comenzó a mostrar cambios entre el siglo XIX y el siglo XX de la mano Walter Reed y Paul Ehrlich, quienes insistían en la necesidad de probar los fármacos y productos sanitarios en seres humanos enfermos antes de considerarlos seguros y eficaces, y por tanto beneficiosos. De este modo, la investigación clínica tuvo un gran desarrollo pero, por lo general, al margen y paralelamente a la práctica clínica.

Este desarrollo paralelo de la investigación clínica pronto se vio involucrado en abusos para con los participantes de la investigación y es aquí donde interviene la ética de la investigación. Históricamente, la ética de la investigación siempre estuvo un paso atrás de la investigación clínica ya que la mayoría de los avances en la protección de los sujetos humanos que participan en investigación han sido en respuesta a los abusos cometidos contra estos. De esta manera la aparición del Código de Nuremberg en 1947, luego de someter a humanos a experimentación durante la Segunda Guerra Mundial, resalta en primer lugar la importancia del consentimiento voluntario del sujeto que participará en la investigación.

Además, el segundo punto del Código dice: “El experimento debe ser tal que produzca resultados fructíferos para el bien de la sociedad, que no pueda ser probado por otros métodos o medios de estudio, y que no sea de naturaleza aleatoria ni innecesaria.”(*Nuremberg Code*, 1947)¹⁵ Es decir, aquí se introduce una especie de justificación para la realización de investigación en seres humanos, con el fin de producir resultados para el bien de la sociedad,

¹⁵“The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.”



pero con ciertas condiciones para que sea ético. El Código agrega en su tercer punto: “El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados de la experimentación con animales y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema bajo estudio, de manera que los resultados anticipados justificarán la realización del experimento.” (*Nuremberg Code*, 1947)¹⁶ Aquí se deja ver otra condición para que el beneficio que pueda traer la experimentación con seres humanos como sujeto sea ético, es decir, que el buen diseño y los resultados preclínicos deben ser muy robustos. Sin embargo, está claro que el Código de Nuremberg se ocupa más de la protección del humano sujeto de investigación que de la justificación de realizar investigación con humanos.

Luego, en 1964, la Asociación Médica Mundial articuló principios generales y directrices específicas sobre la participación de sujetos humanos en la investigación clínica, conocida como la Declaración de Helsinki (WMA, 2013). La Declaración de Helsinki se va modificando, el último cambio fue en el 2013, y sobre esta versión se hará referencia. Además de lo que ya se ha mencionado sobre esta Declaración, uno de los principios generales dice: “El progreso médico se basa en investigaciones que en última instancia deben incluir estudios en seres humanos.”¹⁷ Esta es la primera justificación de la participación de humanos en la investigación y es escueta, habla de una necesidad de investigar, justificada por el progreso de la medicina. Pero más adelante también dice: “Si bien el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca puede tener prioridad sobre los derechos e intereses de los sujetos de investigación.”¹⁸ Aquí, como en el código Nuremberg, el

¹⁶“The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study, that the anticipated results will justify the performance of the experiment.”

¹⁷“Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.”

¹⁸“While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.”



acento está puesto en proteger al participante, no tanto en justificar la participación, se da por sentado que investigar en humanos es necesario.

A pesar de los esfuerzos por dar un marco ético a la investigación clínica, el descubrimiento de la explotación humana del estudio de Tuskegee en la década de 1970 reforzó el llamado a una regulación más estricta. Así, entre otras medidas, apareció el Informe Belmont en 1979 (*Common Rule 1979*) que comienza hablando de los beneficios sociales de la investigación en humanos pero también admite que esto ha traído algunos problemas éticos asociados. Luego, como ya se mencionó, hace una diferenciación entre investigación y práctica y también distingue ambos conceptos de procedimientos experimentales (innovación) que no son práctica validada ni investigación clínica pero que debieran someterse a validación. Es importante también hacer una aclaración sobre el uso del término terapéutico, la práctica clínica realiza intervenciones terapéuticas con el fin de promover o mejorar la salud de un paciente. Mientras que en la investigación se ponen a prueba intervenciones que podrían ser terapéuticas pero el fin es generar conocimiento generalizable, no beneficiar directamente al participante de la investigación.

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

“La justificación ética para realizar investigaciones relacionadas con la salud en que participen seres humanos radica en su valor social y científico: la perspectiva de generar el conocimiento y los medios necesarios para proteger y promover la salud de las personas. Los pacientes, profesionales de la salud, investigadores, formuladores de políticas, funcionarios de salud pública, empresas farmacéuticas y otros confían en los



resultados de las investigaciones para llevar a cabo actividades y tomar decisiones que repercutirán sobre la salud individual y pública, así como sobre el bienestar social y el uso de recursos limitados. (...)” (CIOMS, 2017).

Sin embargo, la misma pauta aclara más adelante:

“(...) Aunque el valor social y científico es la justificación fundamental para realizar una investigación, los investigadores, patrocinadores, comités de ética de la investigación y autoridades de salud tienen la obligación moral de asegurar que toda investigación se realice de tal manera que preserve los derechos humanos y respete, proteja y sea justa con los participantes en el estudio y las comunidades donde se realiza la investigación. El valor social y científico no puede legitimar que los participantes en el estudio o las comunidades anfitrionas sean sometidos a maltratos o injusticias.” (CIOMS, 2017).

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



Justificación de la investigación PEH

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

Tan solo la Declaración de Helsinki hace una escueta mención en sus principios generales a investigación en individuos sanos, al respecto dice: “La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente” (WMA 2013, p. 3). Sin embargo, no profundiza en la justificación de incluir individuos sanos en las investigaciones clínicas, tal vez por considerarla justificada anteriormente. Al menos, alerta sobre la necesidad de supervisión de alguien competente en el tema pero no detalla qué condiciones hacen a un supervisor calificado apropiadamente.

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



En otro trabajo, Miller (2003b) expresa que “La investigación con voluntarios sanos tiene un interés ético particular porque pone en relieve el contexto moral de toda investigación clínica: algunas personas están expuestas a riesgos de daño para el beneficio potencial de los futuros pacientes y la sociedad”¹⁹. Con esto, el autor quiere expresar que los voluntarios sanos no tienen posibilidad de beneficiarse de la participación en la investigación y, además, los riesgos a los que están expuestos solo pueden justificarse por el valor del conocimiento que se obtendrá de su participación en la investigación. Este es el fin y justificación de la investigación clínica, tanto en voluntarios enfermos como sanos, generar conocimiento generalizable que tenga valor social. Sin embargo, ¿qué significa exactamente esto? ¿qué conocimiento tiene tal valor social que justifique los riesgos a los que se someterán los participantes? ¿cualquier riesgo es justificado por el valor social del conocimiento? Para tratar de dar respuesta a estas preguntas, se tomarán los siete requisitos éticos para la investigación clínica propuestos por Emanuel et al. (2000) a partir de las guías éticas disponibles.

Estos requisitos éticos y científicos que se discutirán particularmente para la investigación PEH incluyen (1) valor científico o social; (2) validez científica; (3) selección justa de los sujetos; (4) relación favorable de riesgo-beneficio; (5) revisión independiente; (6) consentimiento informado; y (7) respeto por los participantes de la investigación.

Valor científico o social y validez científica de la investigación PEH

Se agruparán los requisitos éticos y científicos que conciernen al valor científico/social y validez científica por estar estrechamente relacionados. En palabras de Levine:

¹⁹ *Research with healthy volunteers has particular ethical interest because it places in bold relief the moral context of all clinical research: Some individuals are exposed to risks of harm for the potential benefit of future patients and society.*



“En la justificación ética de cualquier proyecto de investigación particular, la primera consideración es también una evaluación del valor y la validez de las consecuencias anticipadas. El diseño científico de la investigación debe ser adecuado; de lo contrario, uno no puede anticipar resultados precisos (validez). Los resultados inexactos no tienen ningún valor para la sociedad. Además, los resultados anticipados deben ser de valor suficiente para justificar la exposición de sujetos humanos a los riesgos de daño presentados por el proyecto (valor).”²⁰ (2008, p. 216)

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

Todavía no queda claro qué resultados pueden tener valor social/científico. Emanuel et al. dan la siguiente definición:

“Para ser ética, la investigación clínica debe ser valiosa, lo que significa que evalúa una intervención diagnóstica o terapéutica que podría conducir a mejoras en la salud o el bienestar; es un estudio preliminar etiológico, fisiopatológico o epidemiológico para desarrollar tal intervención; o prueba una hipótesis que puede generar conocimiento importante sobre la estructura o función de los sistemas biológicos humanos, incluso si ese conocimiento no tiene ramificaciones prácticas inmediatas.”²¹ (2000, p. 2073)

²⁰*In the ethical justification of any particular research project, the first consideration is also an appraisal of the value and validity of the anticipated consequences. The scientific design of the research must be adequate; otherwise one cannot anticipate accurate results (validity). Inaccurate results are of no value to society. Moreover, the anticipated results must be of sufficient value to justify the exposure of human subjects to the risks of harm presented by the project (value).*

²¹*To be ethical, clinical research must be valuable, meaning that it evaluates a diagnostic or therapeutic intervention that could lead to improvements in health or well-being; is a preliminary etiological, pathophysiological, or epidemiological study to develop such an intervention; or tests a hypothesis that can*



La justificación del valor como requisito ético de la investigación clínica tiene sentido para prevenir la explotación y para minimizar la utilización de recursos limitados. Si a una investigación que involucra humanos no se le exige valor social/científico entonces se expondría a los sujetos a posibles daños innecesariamente y además se investigaría sin mucha importancia en el fin, con lo cual se gastarían más recursos de los necesarios, no habría restricciones.

Como ya se mencionó, para que sea valiosa la investigación, tiene que tener validez científica, es decir, el diseño debe ser tal que incluya métodos validados y factibles, objetivos científicos claros con el fin de poder para probar definitivamente el objetivo, y también ofrecer un plan de análisis de datos plausible. No menos importante, debe ser posible ejecutar el estudio propuesto, de otra manera la validez se verá comprometida. Particularmente importante deben ser los datos preliminares sobre los cuales se sienta la investigación, ellos son la base sin la cual la investigación pierde validez científica.

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



Selección justa de los sujetos de investigación PEH

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

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

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

En el Informe Belmont (*Common Rule* 1979) queda bien claro que individualmente no se debe ni beneficiar ni “castigar”²² a ningún sujeto en particular al tomarlo como voluntario en una investigación. Por otro lado, socialmente debe haber un orden de preferencia en la selección de sujetos (por ej., adultos antes que niños) y aquellos potencialmente vulnerables (por ej., enfermos mentales institucionalizados o prisioneros) sean incluidos sólo bajo ciertas condiciones. Sin embargo, debe haber un equilibrio entre la protección de los sujetos y la representatividad en la investigación porque si deliberadamente se excluyen ciertos grupos, los

²² Exponer a una investigación de alto riesgo a sujetos que la sociedad considera menos valiosos o indeseables.



resultados de la investigación no serían del todo generalizables y tampoco podrían beneficiarse los sujetos pertenecientes a estos grupos. Este equilibrio mencionado se logra estableciendo una relación riesgo-beneficio que sea favorable y el reclutamiento de los sujetos de acuerdo con los objetivos de la investigación. Idealmente, se busca una equitativa distribución de cargas y beneficios en la sociedad, es decir, tratar que los resultados de la investigación no brinden ventajas solo a aquellos que pueden pagarlos y que dicha investigación no involucre indebidamente a grupos que probablemente no estén entre los beneficiarios de aplicaciones posteriores de la investigación.

Si se evalúa particularmente la selección de sujetos para investigación PEH que, en general, son voluntarios sanos, se podría pensar que ellos llevan la carga de los riesgos asociados a la investigación y tienen muy pocas posibilidades de beneficiarse con los resultados de la misma. Sin embargo, esto no los excluye como sujetos de investigación dado que al ponderar la equitativa distribución de beneficios y cargas sociales, se trata de tomar en conjunto a la sociedad. Todos los miembros de la sociedad cargan con determinados deberes que benefician a todos y a su vez son beneficiados por deberes con los que cargan otros individuos de la sociedad.

Por otro lado, los voluntarios sanos que participan de la investigación PEH son un grupo diverso y podría pensarse que carecen de características generalmente asociadas con pacientes y poblaciones vulnerables, como capacidad de decisión deteriorada a causa de la enfermedad, falsas expectativas con respecto a los beneficios que obtendrán del investigación, influencia inapropiada del médico. No obstante, se podría plantear una vulnerabilidad por desventaja económica o educativa ya que, en la actualidad, los adultos jóvenes y de mediana edad sanos son la población participante elegida para la mayoría de la investigación PEH, a los cuales se les da una remuneración. Ya que los voluntarios tienden a ser “personas que necesitan dinero y



tienen mucho tiempo de sobra: los desempleados, los estudiantes universitarios, los trabajadores contratados, ex-convictos, etc.” (Elliott 2008a), las prácticas actuales de reclutamiento de la investigación PEH plantean preguntas sobre la calidad de los datos, los riesgos para los participantes y la explotación (Dresser 2009).

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

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

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

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



“(…) No hay una “sólida y única vulnerabilidad” que agote la categoría, pueden haber diferentes vulnerabilidades, diferentes capas operando. Estas capas pueden superponerse y algunas pueden estar relacionadas con problemas del consentimiento informado, mientras que otras lo estarán con las circunstancias sociales.” (Luna 2008, p.8)

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

Relación riesgo-beneficio

Se considera que la relación beneficio-riesgo es el balance de esta relación para una intervención particular, lo cual se compara con las opciones terapéuticas disponibles e incluso, con la opción de no intervenir en absoluto. El riesgo es la probabilidad de que ocurran acontecimientos adversos graves y/o leves mientras que el beneficio puede ser la reducción de un acontecimiento grave o la mejora en la calidad de vida (Andrew Maguire y Francisco J. de Abajo 2013).

Para la investigación clínica en general se requiere una relación riesgo-beneficio favorable, que los riesgos sean minimizados y razonables en relación con los beneficios a los participantes y a la sociedad en términos de ganancia del conocimiento. Sin embargo, dentro de las guías éticas solo el Código de Nuremberg (1947) establece límites absolutos a los riesgos de investigación estableciendo que “no se debe realizar ningún experimento en el que exista



una razón *a priori* para creer que se producirá la muerte o lesiones incapacitantes; excepto, tal vez, en aquellos experimentos donde los médicos investigadores también sirvan como sujetos”. Si bien es más específica que otras guías, no habla de calcular probabilidades de que se produzcan estos eventos. Además, el Código tampoco parece permitir investigación potencialmente vital en oncología donde los participantes corren el riesgo de muerte o lesiones incapacitantes (Miller 2009).

En el caso particular de la investigación PEH que requiere voluntarios sanos, los riesgos tienen que ser acordes y justificados por los beneficios para la sociedad, ya que probablemente ellos no se beneficien con los resultados de la investigación. Según Jonsen y Miller (2008), la identificación de riesgos involucra la evaluación de la probabilidad, magnitud y duración del daño, así que propone tres preguntas:

“Primero, ¿cuál es la probabilidad o probabilidad de que las intervenciones de investigación producirá diversos daños a la salud o el bienestar de los participantes? En segundo lugar, ¿qué tan grave es el daño potencial de las intervenciones del estudio? Tercero, ¿cuánto tiempo dura el daño potencial esperado si ocurre, y es tratable o reversible? La evaluación de riesgos incluye la consideración de la incomodidad o angustia temporal asociada con las intervenciones de investigación, así como el daño físico duradero.” (Jonsen y Miller 2008, p. 484)

Estas preguntas tratan de estimar el riesgo pero en el caso de investigación PEH muchas veces resulta difícil responder estas preguntas porque hay cierto grado de incertidumbre²³ sobre el daño potencial y, muchas veces, no se conoce, sobre todo cuando se habla de probar terapias emergentes (trasplante de células madre, terapia génica, etc.). Si bien se cree que la investigación PEH en general no representa un alto riesgo para los sujetos, existen una variedad

²³No es posible estimar la probabilidad de que un efecto adverso ocurra.



de estudios clínicos con voluntarios sanos que suponen más que riesgos mínimos de daño o incomodidad. Estos incluyen los ensayos de fase 1 de nuevos fármacos en investigación (*investigational drugs*), los estudios que inducen a los síntomas psiquiátricos, experimentos de desafíos (*challenge experiments*) en los que se induce una infección y la investigación toxicológica que involucra sobredosis controlada de fármacos (Miller 2003a). Entonces, ¿cómo minimizar riesgos que muchas veces ni se pueden estimar? Los riesgos deben minimizarse dentro del contexto del diseño y la realización de investigaciones PEH con valor social/científico y validez científica.

Es importante reconocer que la evaluación de riesgo-beneficio de la investigación es principalmente prospectiva. Como señaló Henry Beecher en 1966, “Un experimento es ético o no desde sus inicios. No se vuelve ético *post hoc*” (Beecher 1966). Si un voluntario sano muere como resultado de la participación en la investigación, esto no implica que la investigación no fue ética. La atención más cuidadosa al diseño del estudio y al monitoreo de seguridad no puede eliminar completamente las posibilidades aunque sean remotas de exponer a sujetos sanos a daños graves e irreversibles. Debido a que la investigación PEH implica la experimentación en condiciones de incertidumbre, no pueden estimarse todos los riesgos y no necesariamente se vuelve no ética cuando causa daño a los sujetos de investigación (Miller 2003a). Pero bajo ningún punto de vista esto justifica no extremar los cuidados en cada detalle de la investigación PEH de manera que sea conducida con ética.

Revisión independiente y consentimiento informado

La revisión independiente de la investigación clínica tiene su fundamento en asegurar que los resultados esperados sean valiosos social y científicamente ya que pondrán en riesgo a los participantes y, en el caso de la investigación PEH, los voluntarios sanos no se benefician



de la investigación. Los investigadores podrían no ser totalmente objetivos cuando proponen el diseño, los métodos, los resultados esperados y los riesgos; no necesariamente debido a falta de integridad sino más bien a causa de que ellos deben también pensar en avanzar en su carrera, obtener subsidios, publicar resultados, cuidar a los participantes, evaluar los datos preliminares y los obtenidos, etc. De esta manera, la revisión independiente asegura a los participantes y a la sociedad que el estudio no se llevará a cabo en vano y no se expondrá a los participantes a riesgos innecesarios. Para que esto funcione, la revisión independiente debe estar a cargo de expertos en varias áreas temáticas como lo que se va a investigar, ética, farmacología, regulaciones locales, etc.

Un elemento que ayuda a la revisión independiente para asegurar la protección de los voluntarios es el consentimiento informado, bien construido y explicado a los participantes de la investigación. Si bien se considera que los voluntarios sanos involucrados en la investigación PEH no presentan problemas a la hora de dar consentimiento informado porque no se confunden con respecto a los beneficios que obtendrán, ni pueden ser influenciados por el médico, sí pueden ser influenciados por una remuneración inadecuada por su participación. Por esto, se debe evaluar cuidadosamente la vulnerabilidad en capas (Luna 2008), teniendo en cuenta el contexto social y situación educativa y económica de los voluntarios para asegurar un verdadero consentimiento.

Aunque el consentimiento informado es un elemento de suma importancia para la ética de la investigación, este no entra en juego como requisito ético a menos que se juzgue que la investigación tiene un valor potencial adecuado para justificar los riesgos a los que están expuestos los participantes (Emanuel 2000). Con esto, se pretende resaltar que un consentimiento informado bien hecho no justifica éticamente la investigación clínica pero, una investigación necesita del consentimiento informado para ser ética.



Respeto por los participantes de la investigación PEH

Aunque este punto parece obvio, debe quedar claro que el respeto por los participantes de la investigación clínica debe ser antes, durante y luego de la investigación y va más allá del consentimiento informado. Involucra respetar su privacidad y la de sus datos, mantenerlo informado durante la investigación sobre el estado de su salud, si han aumentado los riesgos o hay nuevos, debe tener la oportunidad de salir de la investigación cuando lo considere, y también debe ser apartado de la investigación si pelagra de alguna manera su salud. Además, una vez terminada la investigación, se le debe informar sobre los resultados obtenidos, especialmente a aquellos voluntarios sanos que no tiene ellos un beneficio sino que será la sociedad la beneficiada.

Luego de analizar los requisitos éticos y científicos necesarios para justificar la investigación PEH es necesario destacar los requisitos particulares que demanda este tipo de investigación. Con respecto al valor científico/social, debe estar bien definido ya que será el beneficio a la sociedad lo que deberá justificar los riesgos a los que se exponen los participantes. Con respecto a la validez científica, se debe hacer un riguroso análisis de los trabajos preclínicos sobre los cuales se funde la investigación PEH ya que si estos carecen de validez científica, toda la investigación carecerá de validez científica. Con respecto a la selección justa de los sujetos, se deberá procurar no influenciar su participación con una remuneración indebida y analizar la vulnerabilidad según el contexto social de los participantes para no incluir ni excluir injustamente voluntarios. Con respecto a la relación favorable de riesgo-beneficio, no deben subestimarse los riesgos y prestar atención especial a la incertidumbre. Con respecto a la revisión independiente, se debe contar con expertos en múltiples áreas de manera de garantizar una buen análisis ético y científico de la investigación PEH. Con respecto al consentimiento



informado, debe diseñarse y tomarse de manera tal de detectar influencias indebidas en los participantes. Con respecto al respeto por los participantes de la investigación, se deben tener los mismos cuidados que para cualquier investigación clínica pero sumarle a esto que estos voluntarios sanos son más altruistas que los pacientes y aunque no se puedan beneficiar en absoluto de la investigación se les debe dar a conocer los resultados obtenidos.

SECCIÓN III - ¿Cómo se regula la investigación PEH?

En la primera sección se ha tratado de delimitar y definir la investigación PEH, en la segunda sección se discutió sobre los requisitos éticos y científicos que justifican la investigación. En esta tercera y última sección se hará una revisión de las guías disponibles sobre la regulación de la investigación PEH y también los criterios a tener en cuenta para evaluar ética y científicamente este tipo de investigación.

Conceptos preliminares para entender la regulación de la investigación PEH

Antes de comenzar, se darán algunos conceptos previos que incluyen terminología técnica, específica de las guías de regulación de la investigación PEH.

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

Bioequivalencia: significa que el principio activo idéntico de dos fármacos tiene la misma velocidad y grado de absorción. Los fármacos producen el mismo efecto en el blanco correspondiente. La bioequivalencia se suele usar para comparar las versiones original y



genérica de un fármaco o dos formulaciones distintas (por ejemplo, comprimidos o suspensión oral) del mismo fármaco.

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

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

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

Evento adverso: puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio, por ejemplo), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento, independientemente de que se lo considere relacionado con el medicamento. El término “severo” se usa a menudo para describir la intensidad (severidad) de un evento específico (como en un infarto de miocardio leve, moderado o grave); el evento en sí mismo, sin embargo, puede tener un significado médico relativamente menor (como un fuerte dolor de cabeza). Esto no es lo mismo que “serio”, que se basa en el resultado del paciente/evento o los criterios de acción generalmente asociados con eventos que representan una amenaza para la vida o el funcionamiento de un paciente. La seriedad (no la severidad) sirve como una guía para definir las obligaciones de informes reglamentarios.

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



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

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

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

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

Toxicocinética: Tipo específico de farmacocinética que estudia lo que el cuerpo hace con un medicamento en dosis tóxicas. Estos estudios evalúan cómo entra una sustancia en el organismo y qué sucede con ella dentro del mismo en función de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de la sustancia.

Guías y regulaciones sobre la investigación PEH

En este apartado se hará una revisión de las regulaciones por parte de la EMA y FDA sobre la investigación PEH. Además, se comentará brevemente la reglamentación del ANMAT para este tipo de investigación en Argentina.

Guía de la European Medicines Agency (EMA)

La guía de la EMA sobre investigación PEH está disponible desde 2007 pero se ha ido revisando y la última revisión entró en vigencia en febrero de este año. La guía se titula “Guía



sobre estrategias para identificar y mitigar los riesgos de los ensayos PEH y ensayos clínicos tempranos con medicamentos en investigación” y en su introducción menciona que “el objetivo de los ensayos PEH es evaluar un medicamento a probar (*investigational medicinal product*, IMP) en humanos por primera vez, estudiar la farmacología humana, la tolerabilidad y la seguridad del IMP y comparar cómo los efectos observados en estudios no clínicos se traducen en humanos.”²⁴ (*Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2017*, p. 4).

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

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

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

²⁴ *The purpose of FIH trials is to evaluate an investigational medicinal product (IMP) in humans for the first time, to study the human pharmacology, tolerability and safety of the IMP and to compare how effects seen in non-clinical studies translate into humans.*



riesgos también pueden derivarse de las características de la población a estudiar, ya sean voluntarios sanos o pacientes, incluidos posibles polimorfismos genéticos y fenotípicos que influyen en la farmacodinámica y farmacocinética.

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

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

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



Calidad:

Para garantizar la calidad adecuada del IMP, es necesario realizar una formulación adecuada del fármaco candidato. Los requisitos con respecto a la caracterización fisicoquímica son los mismos para todos los compuestos químicos, mientras que para los productos complejos o biológicos puede ser necesaria una caracterización más extensa (la cual no está incluida en la guía). Estos requisitos incluyen la determinación de la fuerza y potencia, la calificación del material utilizado y la fiabilidad de las (muy) pequeñas dosis.

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

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

Aspectos preclínicos:

Tanto el desarrollo como la evaluación de un nuevo IMP son un proceso gradual que involucra información sobre eficacia y seguridad en animales y, sobre todo, en humanos. De



esta manera, los datos preclínicos deben ser relevantes y de validez científica ya que sientan las bases de la investigación PEH y los ensayos clínicos tempranos. Por esta razón, los investigadores deben prestar especial atención a las regulaciones sobre la investigación preclínica y asegurarse que los datos obtenidos estén de acuerdo con ellas (por ejemplo, Buenas Prácticas de Laboratorio y conformidad con los principios sobre el uso de animales).

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

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

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

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



información relevante sobre estas diferencias traslacionales y mejorar la comprensión de la relevancia de los modelos animales.

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

- El alcance del conocimiento disponible sobre la función biológica del blanco terapéutico y los posibles efectos “río abajo”²⁵ en humanos. Esto debería abarcar la estructura, regulación, distribución tisular y el nivel de expresión del blanco terapéutico y la especificidad de la enfermedad en relación con este, así como las diferencias entre las especies.
- Una descripción de los posibles polimorfismos, la homología y la conservación del blanco terapéutico entre las especies animales y humanas, y el impacto de estos aspectos en los efectos previstos del IMP.
- Objetivos potenciales indeseados estrechamente relacionados estructural y función con del blanco terapéutico.

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

²⁵ Cuando el blanco terapéutico es parte de una vía intracelular, es decir, es activado o inhibido por proteínas y, a su vez, interacciona con otras proteínas “río abajo”, activándolas o inhibiéndolas.



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

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

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

Con respecto a la toxicología, los efectos resultados de acciones farmacológicas exageradas (toxicidad) no deben ignorarse cuando se establece una dosis inicial segura para los seres humanos y las exposiciones, a las que se observa la toxicidad, deben considerarse para la definición del rango de escalamiento de la dosis. Cuando en los ensayos preclínicos se detecta



una toxicidad grave se debería aplicar un enfoque más cauteloso al establecer dosis y aplicar estrategias de mitigación de riesgos la investigación clínica. Además, debería tratar de aclarar el mecanismo de toxicidad, sobre todo cuando se da cercana a las dosis que se pretenden utilizar.

Selección de dosis:

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

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



observados en estudios preclínicos y el conocimiento del blanco terapéutico deseado, la dosis inicial debe estar relacionada con el MABEL, PAD o NOAEL.

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

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

Planificación y conducción de investigación PEH y ensayos clínicos tempranos:

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

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



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

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

- si las toxicidades previstas y los riesgos asociados pueden justificar la inclusión de voluntarios sanos;
- la presencia relativa del blanco terapéutico en sujetos sanos o en pacientes;
- la posible variabilidad de la farmacodinámica y farmacocinética o perfil de seguridad en los pacientes;



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

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

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

- una reacción adversa “grave” (es decir, un evento adverso grave posiblemente relacionado con la administración de IMP) en un sujeto;
- reacciones adversas “severas”, no graves (es decir, eventos adversos severos pero no graves posiblemente relacionados con la administración del IMP) en dos sujetos de la



misma cohorte, independientemente de si están dentro o no del mismo sistema-órgano-clase.

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

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

Guía de la Food and Drug Administration (FDA):

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

A los fines de esta guía, el estudio exploratorio IND pretende describir un ensayo clínico que se realiza temprano en la fase 1, implica una exposición humana muy limitada, y no tiene



intención terapéutica o diagnóstica (por ejemplo, estudios de *screening*, estudios de microdosis).

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

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

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

Cualquiera que sea el objetivo del estudio, los estudios exploratorios de IND pueden ayudar a identificar, al comienzo del proceso, candidatos prometedores y eliminar aquellos que



no lo son. Como resultado, los estudios exploratorios de IND pueden ayudar a reducir el número de sujetos humanos y recursos, incluida la cantidad de producto candidato, necesarios para identificar medicamentos prometedores. Los estudios discutidos en esta guía implican dosificar a un número limitado de sujetos con un rango limitado de dosis durante un período de tiempo limitado.

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

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

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

Con respecto al desarrollo clínico, los estudios exploratorios de IND discutidos en esta guía deberían articular la razón fundamental para seleccionar un compuesto (o compuestos) y estudiarlos en un ensayo o ensayos relacionados. Los diseños de este tipo de estudio incluyen estudios de dosis únicas y múltiples. En los estudios de dosis única, se administra una dosis sub-farmacológica o farmacológica a un número limitado de sujetos (voluntarios sanos o pacientes). Mientras que los estudios clínicos de dosis repetidas pueden diseñarse con criterios



de valoración farmacológicos o farmacodinámicos. En los estudios exploratorios de IND, la duración de la dosificación debe ser limitada (por ej., 7 días). Para estudios de dosis crecientes realizados en un IND exploratorio, la dosificación debe diseñarse para investigar un punto final farmacodinámico, no para determinar los límites de tolerabilidad.

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

- Descripción del producto candidato, incluidas las características físicas, químicas y/o biológicas, así como su fuente (por ejemplo, origen sintético, origen animal, extracto de la planta o derivado de la biotecnología) y clase terapéutica (por ejemplo, radiofarmacéutico, inmunosupresor, agonista, antagonista);
- Descripción de la forma de dosificación e información relacionada con la dosificación;
- Descripción de la formulación o vías de administración a ser utilizadas en el ensayo en humanos;
- El grado y la calidad de los excipientes utilizados en la fabricación del producto candidato en investigación, incluidos los componentes destinados a aparecer en el producto y los que pueden no aparecer, pero que se utilizan en el proceso de fabricación;
- Nombre y dirección del fabricante(s) (si es diferente del patrocinador)
- El método de preparación de los lotes de productos candidatos utilizados en estudios preclínicos y destinados al estudio en humanos propuesto;
- Composición cuantitativa del producto;
- Una breve descripción de los métodos de prueba utilizados para garantizar la identidad, la potencia, la calidad, la pureza y la potencia;
- Información que demuestra la estabilidad del producto durante los estudios de toxicología y una explicación de cómo se evaluará la estabilidad durante los estudios clínicos;



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

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

Estudios clínicos de farmacocinética o imagenología: involucra estudios de microdosis²⁶ para evaluar la farmacocinética o la obtención de imágenes de blancos específicos y están diseñados para no inducir efectos farmacológicos. Debido a esto, el riesgo para los seres humanos es muy limitado.

Actualmente, la FDA acepta el uso de estudios de toxicidad de dosis única en animales para respaldar estudios de dosis única en humanos. Para los estudios de microdosis, se puede usar una sola especie de mamífero (ambos sexos) si se justifica por los datos del metabolismo in vitro y por los datos comparativos de los efectos farmacodinámicos in vitro. La ruta de

²⁶ menos de 1/100 de la dosis calculada de una sustancia de prueba (basada en datos de animales).



exposición en animales debe ser por la ruta clínica prevista. Para establecer un margen de seguridad, el patrocinador debería demostrar que un gran múltiplo (por ejemplo, 100X) de la dosis humana propuesta no induce efectos adversos en los animales de experimentación. Se puede usar la escala de animales a humanos en función del área de superficie corporal para seleccionar la dosis que se utilizará en el ensayo clínico.

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

Ensayos clínicos para estudiar dosis farmacológicamente relevantes: incluye ensayos clínicos diseñados para estudiar los efectos farmacológicos de los productos candidatos. Se necesitarían datos de seguridad preclínicos más extensos para respaldar la seguridad de dichos estudios. Sin embargo, dado que el objetivo no incluiría la definición de una dosis máxima tolerada, la evaluación puede ser aún menos extensa de lo que normalmente se necesita para respaldar una aplicación IND tradicional.

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

Estudios clínicos de MOA relacionados con la eficacia: implica estudios clínicos destinados a evaluar los mecanismos de acción (MOA). Para respaldar este enfoque, la FDA aceptará estudios farmacológicos y toxicológicos alternativos o modificados para seleccionar dosis de inicio y esquemas de escalada de dosis. Por ejemplo, estudios de toxicidad o seguridad a corto plazo en dos especies animales basados en una estrategia de dosificación para lograr un



punto final clínico farmacodinámico pueden en algunos casos servir como base para seleccionar la dosis de inicio segura para un nuevo fármaco candidato. Estos estudios en animales incorporarían criterios de valoración que se basan en la farmacología de la nueva entidad química y se consideran importantes para la eficacia clínica. Por ejemplo, si el grado de saturación de un receptor o la inhibición de una enzima se consideraran posiblemente relacionados con la efectividad, este parámetro se caracterizaría y determinaría en el estudio en animales y luego se usaría como punto final en una investigación clínica posterior. La dosis y el régimen de dosificación determinados en el estudio en animales se extrapolarían para su uso en la investigación clínica.

La guía finaliza recordando que se espera que las investigación se lleven a cabo en el marco de la buenas prácticas de laboratorio y en las conclusiones vuelve a insistir en que las regulaciones existentes permiten una gran flexibilidad en la cantidad de datos que se deben enviar, dependiendo de los objetivos de la investigación, las pruebas humanas específicas propuestas y los riesgos esperados. Los patrocinadores no han aprovechado al máximo esa flexibilidad, y la Agencia está realizando una serie de esfuerzos para reducir el tiempo dedicado al desarrollo temprano de medicamentos en productos que probablemente no tendrán éxito.

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



que los datos que deban obtenerse son mucho más abundantes y rigurosos que los que se deben presentar para estudios exploratorios.

Estos distintos enfoques, según el fin de la investigación PEH que se lleve adelante, alertan sobre la gran variedad de estudios que abarca este tipo de investigación, desde algunos con bajo riesgo hasta otros con alto riesgo e incertidumbre. Esta es una de las principales razones por las cuales resulta difícil establecer criterios generales para la evaluación ética y científica de la investigación PEH, porque en algunos casos se entorpecería innecesariamente la investigación de bajo riesgo y en otros casos se subestimaría los riesgos y la incertidumbre en detrimento de la seguridad de los participantes.

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

La ANMAT tiene una guía general (resol. nro. 1480/11) para investigaciones con seres humanos, pero aún no tiene recomendaciones o requisitos específicos respecto de la investigación PEH. Sin embargo, en el 2017 ha sacado una disposición sobre los requisitos con respecto a la infraestructura necesaria para llevar adelante ensayos de fase 1 y una disposición (nro. 4010/17) sobre los formularios a presentar sobre los resultados de investigaciones de bioequivalencia y/o biodisponibilidad. Si bien en los formularios se puede notar que los datos preclínicos a presentar son numerosos (similares a los solicitados por la EMA), sería deseable que hubiera una guía para orientar a los investigadores y también a los evaluadores sobre los criterios a utilizar en cada dato requerido, así como lo tienen la EMA o la FDA.

En la actualidad el Hospital Italiano cumple con la infraestructura requerida y se encuentra enrolando voluntarios para algunas líneas de investigación en fase 1, por esto el tema de la investigación PEH es relevante en Argentina. Es una ventaja que se cuente con guías



extranjeras muy bien armadas y con las experiencias de otros países en este tipo de investigación porque se tiene la posibilidad de no cometer los mismos errores y poder desarrollar nuevas drogas sin exponer indebidamente a los voluntarios.

Otros criterios para la evaluación de investigación PEH

Las guías y regulaciones tratadas anteriormente presentan criterios para llevar adelante la investigación PEH y que también son útiles para realizar una evaluación ética y científica de estas investigaciones. Sin embargo, Kimmelman (2017), que viene trabajando los aspectos éticos de la investigación PEH desde hace varios años, ha propuesto que la falta de importancia/significancia en la evidencia sobre la eficacia de los fármacos candidatos es demasiado común en las decisiones sobre si un medicamento experimental puede ser probado o no por primera vez en seres humanos.

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

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



Ante este panorama, el autor propone la creación de un sistema centralizado de asesoría para la investigación PEH que combine la revisión ética y científica de los proyectos presentados. El mecanismo de asesoramiento que se prevé consistiría en subcomités especializados en áreas clínicas (por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y enfermedades cardiovasculares). Las evaluaciones del comité asesor se incluirán en los materiales presentados a los médicos investigadores y a los comités de ética locales. El lugar lógico para tal mecanismo de revisión debería estar dentro de la autoridad estatal regulatoria (FDA, EMA, ANMAT, según el país donde se lleve adelante la investigación).

En tercer lugar, Kimmelman (2017) propone agregar la evaluación rigurosa y estructurada de la eficacia clínica ya en la investigación PEH. Para esto ofrece una guía de “Tres preguntas para evaluar la eficacia clínica” que alienta a los revisores a considerar una base de evidencia más amplia:

1- ¿Cuál es la probabilidad de que el medicamento sea clínicamente útil?

- ¿Cómo se han realizado otros fármacos de la misma clase o contra el mismo blanco en ensayos con seres humanos?
- ¿Cómo les ha ido a otros fármacos para tratar el mismo proceso de la enfermedad?

2- Supongamos que el fármaco funcionará en humanos. ¿Cuál es la probabilidad de observarlo en los resultados preclínicos?

- ¿Son los efectos observados en el tratamiento en animales lo suficientemente numerosos y consistentes como para sugerir un beneficio tangible para los voluntarios humanos?
- ¿Qué tan bien reflejan los modelos animales las enfermedades humanas?

3- Supongamos que el fármaco no funcionará en humanos. ¿Cuál es la probabilidad de observarlo en los resultados preclínicos?



- ¿Se han minimizado los efectos de la variación y sesgo aleatorios (por ejemplo, por tamaños de muestra, aleatorización, curvas dosis-respuesta y controles adecuados)?
- ¿Las condiciones del experimento (por ejemplo, edad de los modelos animales, tratamientos y resultados) coinciden con escenarios clínicos?
- ¿Se han reproducido los efectos en diferentes modelos y/o en laboratorios independientes?

Está claro que el autor no pretende que se pruebe la eficacia del fármaco candidato en la investigación PEH ya que, en general, se realiza en voluntarios sanos, pero sí propone tenerla en cuenta en la evaluación. Con estas preguntas, tal vez, se podría disminuir la cantidad de fármacos probados inútilmente y, por ende, reducir la incertidumbre en la investigación PEH. Sin embargo, esto no sería útil para reducir los tiempos y costos asociados porque se requieren muchos datos preclínicos que, en el caso de investigaciones de bajo riesgo, serían innecesarios.

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

Si la investigación preclínica no tiene validez científica y la evidencia presentada no es robusta, la investigación PEH que se desprenda de ella tampoco lo tendrá y, por lo tanto, tampoco será ética. Para los casos en los que los modelos animales no son capaces de representar bien la enfermedad como se presenta en humanos y se vuelve muy difícil encontrar



evidencia preclínica fuerte, se deben reforzar las recomendaciones de las guías como la EMA. Esto permitirá calcular la dosis inicial y determinar el escalado y punto de interrupción, pero además se debe prestar particular atención en el cálculo de los riesgos y la incertidumbre para proteger debidamente a los participantes.

Objeciones a los criterios para la conducción y evaluación de investigación PEH

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

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

Por otro lado, el aumento de los costos y tiempo para el desarrollo de nuevos fármacos estaría parcialmente compensado por la reducción de gastos por el fracaso en los ensayos de última etapa. Es decir, si se evalúa eficacia clínica tempranamente y los datos preclínicos son robustos, el fármaco candidato tiene más posibilidades de éxito. Sumado a esto, contar con asesoría especializada reduciría el tiempo en la recolección y ponderación de datos preclínicos relevantes. En el caso de los estudios exploratorios, la guía de la FDA pone condiciones más flexibles sin descuidar la seguridad de los voluntarios.



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

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

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha desarrollado sobre la investigación PEH, particularmente en torno a 3 preguntas fundamentales asociadas a este tipo de investigación, ¿qué es?, ¿cómo se justifica? y ¿cómo se regula? A partir de esto, se pueden sacar al menos 3 conclusiones. La primera tiene que ver con el concepto y delimitación de la investigación PEH, que si bien se lo colocó dentro de la investigación traslacional, dentro del área T1, quedó claro que no es tan sencillo de delimitar. Esto se debe a que agrupa diversos estudios que involucran grados variables de riesgo e incertidumbre para los participantes. Por otra parte, se eligió asociar la investigación PEH a la investigación traslacional porque pretende trasladar los hallazgos preclínicos a la clínica. Además, si se logra una buena traslación de conocimiento en la



investigación PEH, será posible ver como un continuo a la investigación preclínica y la investigación PEH. De esta manera podrían tener objetivos comunes al menos para cada proyecto en particular que se lleve delante sobre intervenciones nunca antes probadas en humanos.

Otra de las conclusiones se deriva de los criterios que justifican la investigación en humanos, se pudo utilizar los mismos criterios que para la investigación clínica en general. Aunque se deben tener en cuenta detalles particulares dentro de cada criterio para que funcionen en la investigación PEH. Con respecto al valor social de la investigación PEH, debe ser tal que justifique los riesgos e incertidumbre a participantes que en general son sanos. Con respecto a la validez científica, debe estar bien fundada en trabajos preclínicos que también deben ser válidos y relevantes. Este punto en particular muestra la estrecha relación que tiene que haber entre investigación preclínica e investigación PEH.

Con respecto a la selección justa de sujetos, se ha propuesto considerar una vulnerabilidad en capas (Luna 2008) porque, aunque se considere que los sujetos sanos serían más libres para enrolarse en la investigación que los pacientes, también puede pasar que lo hagan por una necesidad económica. Con esto no se pretende que no se le retribuya por la participación, sino que la retribución sea adecuada para evitar la explotación. Con respecto al consentimiento informado, los participantes sanos no vulnerables se encuentran bien capacitados para otorgarlo, más que los pacientes, sin embargo, es necesario recordar que la toma correcta de consentimiento no convierte en justa una investigación. En relación con estos puntos, se encuentra el respeto por los participantes ya que, en la investigación PEH particularmente, son voluntarios sanos y altruistas. Aunque no se puedan beneficiar directamente de los resultados de la investigación, se los debe mantener al tanto, además de monitorear su salud durante toda la investigación.



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

La tercera conclusión tiene que ver con los criterios que se toman en cuenta para conducir y evaluar la investigación PEH. Si bien las guías han mejorado muchísimo en este punto, es posible mejorar agregando la evaluación temprana de la eficacia, reforzando la importancia de obtener datos preclínicos válidos y relevantes, y también la creación de comisiones asesoras especializadas para que todo este trabajo no sea una pesada carga para los investigadores. No hay que perder de vista que, si bien lo más importante es proteger a los participantes, para que la investigación PEH sea ética debe reportar beneficios a la sociedad. Es decir, la evaluación de los proyectos de investigación PEH debe ser tanto ética como científica para que el riesgo o incertidumbre a los que se someten los voluntarios sea con el fin de beneficiar a la sociedad. Por esto, las agencias reguladoras deben ayudar a que la investigación PEH pueda llevarse a cabo en el menor tiempo posible, utilizando los recursos necesarios y con el debido respeto por los participantes.

Como perspectiva final, este trabajo pretende poner sobre la mesa el tema de la conducción y evaluación ética y científica de la investigación PEH en Argentina. Esto se debe a que ya se han comenzado a reclutar voluntarios para ensayos fase 1. Es necesario estar alertas pero sobre todo, estar informados y formados sobre este tema para no tener que lamentar



después, si ocurren problemas indeseados a causa de la negligencia voluntaria o involuntaria. Se espera que Argentina pueda desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas, sería un orgullo para todos, pero sobre todo se espera que se haya aprendido de los sucesos indeseables que han ocurrido a nivel internacional. Se desea que Argentina pueda llevar adelante investigación PEH con altos estándares éticos y científicos para el beneficio de todos.



BIBLIOGRAFÍA

- ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo_investigacion.asp
- Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep* 1987;17:20-4.
- Beauchamp TL, Saghai Y. The historical foundations of the research-practice distinction in bioethics. *Theor Med Bioeth.* 2012; 33(1):45-56.
- Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966; 274:1354-60.
- Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *Federal Register.* 1979; 44:23192-7.
- Bergstrom RF, Lemberger L. First in Man Studies: An Industrial Perspective. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30(3):212-217.
- Bush, V., editor. *Science: The Endless Frontier A Report to the President by Vannevar Bush*, Director of the Office of Scientific Research and Development. Washington, DC: United States Government Printing Office; Jul 1945. Section 3 (The Importance of Basic Research), Chapter 3 (Science and the Public Welfare).
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1. 2017.
- DalRé R, Carné X y Gracia D. *Luces y sombras de la investigación clínica.* Ed Triacastela. 2013.
- Elliot 2008a: Elliott C. Guinea-Pigging. *New Yorker* January 7; 2008 :36-41.



- Elliot 2008b: Elliott C, Abadie R. Exploiting a Research Underclass in Phase I Clinical Trials. *New Engl J Med* 2008; 358(22):2316–2317.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283:2701-11.
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies. Jan, 2006. www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.pdf
- Fort DG, Herr TM, Shaw PL, Gutzman KE, Starren JB. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci.* 2017;1(1):60-66.
- Giménez Arnau, José María. Plan clínico: del desarrollo clínico a la investigación estratégica y la investigación en resultados en salud. En *Tratado de Medicina Farmacéutica de Gonzalo Hernández Herrero, Alfonso Moreno González, Francisco Zaragoza García, Alberto Porras Chavarino*. Editorial Médica Panamericana, Madrid. 2010.
- Glossary of Terms for Human Subjects Protection and Inclusion Issues, based on the 1997 Report of the NIH Director’s Panel on Clinical Research, entry: “clinical research”. https://grants.nih.gov/grants/NIH_Directors_Panel_Clinical_Research_Report_199712.pdf
- Hernández-López, Cándido. Ensayos clínicos de primera administración en humanos: Agencia Europea del Medicamento (EMA) frente a la FDA. *MedClin (Barc)*. 2009; 132(1):30–34.
- Hinnerk Feldwisch-Drentrupde. New clues to why a French drug trial went horribly wrong. *Science*. 2017. Recuperado de <http://www.sciencemag.org/news/2017/06/new-clues-why-french-drug-trial-went-horribly-wrong>.
- Horstmann E, et al. Risks and Benefits of Phase I Oncology Trials, 1991 through 2002. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(9):895–904.



- International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016.
- Jonsen A and Miller F. Research With Healthy Volunteers. In *The Oxford textbook of clinical research ethics*, ed. Ezekiel Emanuel, Christine Grady, Robert Crouch, Rider Lie, Frank Miller, and David Wendler. New York: Oxford University Press. 2008; 481–487.
- Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med.* 2007;9(10):665-74.
- Kimmelman J, Mogil JS, Dirnagl U. Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 2014; 12(5): e1001863.
- Kimmelman, Jonathan and Federico, Carole. Consider drug efficacy before first-in-human trials. *Nature.* 2017; 542: 25-27
- Levine R. The Nature, Scope, and Justification of Clinical Research. What Is Research? Who Is a Subject?. In *The Oxford textbook of clinical research ethics*, ed. Ezekiel Emanuel, Christine Grady, Robert Crouch, Rider Lie, Frank Miller, and David Wendler. New York: Oxford University Press. 2008; 211–221.
- Levine RJ and Lebacqz K. Ethical considerations in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 1979; 25(5):728-741.
- Luna F. Vulnerabilidad: la metáfora de las capas. *LexisNexis - Jurisprudencia Argentina*; Lugar: Buenos Aires; Año: 2008, p. 60 – 67.



- Maguire A y J. de Abajo F. Evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos: evidencia, cuantificación e incertidumbre. En DalRé R, Carné X y Gracia D. Luces y sombras de la investigación clínica. Ed Triacastela. 2013; 525.
- McGartland Rubio D, Schoenbaum E, Lee L, Schteingart D, Marantz P, Anderson K, Dewey Platt L, Baez A, Esposito K. Defining Translational Research: Implications for Training Acad Med. 2010; 85(3): 470–475.
- Miller 2003a: Miller FG. Ethical issues in research with healthy volunteers: risk-benefit assessment. ClinPharmacolTher 2003;74:513–5.
- Miller 2003b: Miller FG. Clinical research with healthy volunteers: an ethical framework. JInvestig Med. 2003; 51Suppl 1:S2-5.
- Miller, Frank, and Stephen Joffe. Limits to research risks. Journal of Medical Ethics 2009; 35(7): 445–449.
- Nathan GD. The several Cs of translational clinical research. J Clin Invest 2005;115(4):795–797.
- National Institutes of Health. Definitions under Subsection 1 (Research Objectives), Section I (Funding Opportunity Description), Part II (Full Text of Announcement), of RFA-RM-07-007: Institutional Clinical and Translational Science Award (U54). Mar2007.
- Nuremberg Code: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949.
- Rebecca Dresser. First-in-Human Trial Participants: Not a Vulnerable Population, but Vulnerable Nonetheless. J LawMedEthics. 2009; 37(1): 38–50.



- Sena ES, van der Worp HB, Bath PM, Howells DW, Macleod M. Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 2010; 8: e1000344.
- Shamoo AE, Resnik DB. Strategies to Minimize Risks and Exploitation in Phase I Trials on Healthy Subjects. *American Journal of Bioethics* 2006;6(3):W1–W13. W5.
- Steward O, Popovich PG, Dietrich WD, Kleitman N. Replication and reproducibility in spinal cord injury research. *Exp Neurol.* 2012; 233: 597–605.
- Taylor PL. Overseeing innovative therapy without mistaking it for research: a function-based model based on old truths, new capacities, and lessons from stem cells. *J Law Med Ethics.* 2010; 38(2):286-302.
- van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.* 2010; 7: e1000245.
- Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research “blue highways” on the NIH Roadmap. *JAMA* 2007;297(4):403–406.
- Wood AJ, Darbyshire J. Injury to Research Volunteers – The Clinical-Research Nightmare. *New Engl J Med.* 2006; 354(18):1870–1871.
- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310(20):2191-4.



Curriculum vitae

DATOS PERSONALES

Apellido y Nombres: PEREZ, MARÍA VIRGINIA.

Fecha de nacimiento: 19 de diciembre de 1986.

Nacionalidad: argentina.

E-mail: mavirginiape@yahoo.com.ar



ESTUDIOS CURSADOS/EN CURSO

Grado: Licenciada en Genética – Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales – U.Na.M. – Posadas – Misiones. Egreso: 2012.

Posgrado:

Doctora en Medicina, área Ciencias Fisiológicas – Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires. Tesis: “Mecanismos de protección de la tioredoxina-1 en la cardiopatía isquémica”. Director: Dr. Ricardo J. Gelpi, director asociado: Dra. Verónica D’Annunzio. Calificación Sobresaliente *summa cum laude*. Egreso: 2017.

Maestría en Bioética, orientación ética de la investigación – Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO). Realizando la tesis final.

Docente autorizada – Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires.

Posdoctorado – IBIMOL – Beca CONICET 2017-2019.

LUGAR DE TRABAJO

- Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL) – Sede Facultad de Medicina, Subsección Fisiopatología Cardiovascular – U.E UBA-CONICET.



- Instituto de Fisiopatología Cardiovascular (INFICA) – Departamento de Patología – Facultad de Medicina – UBA.
- Instituto de Investigación BioThera para la Filosofía de la Medicina Traslacional – Programa de Bioética – FLACSO Argentina.

BECAS OBTENIDAS

Beca doctoral de iniciación UBA convocatoria 2012. Período: 2012-2015.

Beca Posgrado tipo II CONICET, convocatoria 2014. Período: 2015-2017.

Beca Posdoctoral CONICET, convocatoria 2016. Período: 2017-2019.

ANTECEDENTES EN DOCENCIA

• *Grado:*

Ayudante – Alumno de Biología General (Lic. en Genética y Prof. en Biología). Período: 2008 – 2010.

Ayudante de primera de Patología General (Medicina). Período: 2013-2018. Legajo 0177579/000/2. Categoría V (resol. 346/2016).

Jefe de Trabajos Prácticos de Patología General (Medicina). Período: 2018 (actual).

• *Posgrado:*

Docente en módulo “Fisiología Cardiovascular” del Curso Superior de Cardiología. Colegio de Médicos de Morón. Distrito III. 2013.

Docente externo del Módulo Patología de la Maestría Internacional en Ciencias Biomédicas - Universidad de Buenos Aires-Universidad de Friburgo (Alemania). Período: 2013(actual).

PREMIOS Y DISTINCIONES

Premio al mejor trabajo de Investigación Básica Dr. Bernardo Houssay, otorgado por la Sociedad Argentina de Cardiología:



- Mazo T, **Perez V**, Valdez L, Zaobornyj T, Gómez A, Llamosas C, Nicolosi L, Rubio M, D'Annunzio V, Gelpi RJ. La tioredoxina-1 atenúa la disfunción mitocondrial del miocardio atontado en ratones transgénicos. XL Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, Argentina. 16 al 18 de Octubre de 2014. Rev Arg Cardiol 2015.

Premio al mejor trabajo de Investigación Básica Dr. Bernardo Houssay, otorgado por la Sociedad Argentina de Cardiología:

- Goyeneche A, Donato M, **Perez V**, Del Mauro J, Páez D, Grinspun M, Höcht C, Gelpi RJ. Mecanismos de protección del preconditionamiento isquémico remoto. XL Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, Argentina. 16 al 18 de Octubre de 2015.

Premio a la mejor comunicación oral del área cardiovascular, otorgado por la Sociedad Argentina de Investigación Clínica:

- Goyeneche A, Donato M, Marchini T, **Perez V**, Del Mauro J, Höcht C, Rodríguez M, Evelson P, Gelpi RJ. Mecanismos que intervienen en la activación del preconditionamiento isquémico remoto. LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC), Mar del Plata, Argentina. 18 al 21 de Noviembre de 2015. Medicina (B Aires) 75(Supl III): 116-117, 2015.

Premio de Bioética, otorgado por la Fundación Dr. Jaime Roca:

- **Perez V**. Investigación primera en humanos (PEH): Criterios de evaluación ética y científica. Premio Anual de Bioética 2018.

CAPÍTULOS DE LIBRO

- D'Annunzio V, **Perez V**, Mazo T, Gelpi RJ. Thioredoxin-1 attenuates post-ischemic ventricular and mitochondrial function. En: Biochemistry of oxidative stress: Physiopathology and clinical aspects. Serie "Advances in Biochemistry in Health and Disease. ISBN 978-3-319-45865-6. Páginas del libro: 1- 448. Páginas del capítulo: 177- 191. Editorial Springer. New York Estados Unidos. 2016 Dec.

PRESENTACIONES EN CONGRESOS



- **Perez V**, Wulf N, D'Annunzio V, Gelpi RJ. Rol de la tioredoxina-1 en la injuria por isquemia y reperfusión en animales jóvenes y en edad media de la vida. XXXVII Congreso Argentino de Cardiología (SAC) – 2011. RevArgCardiol, 79 (3):67, 2011.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Kersting S, Sanchez Villamil JP, Carreras MC, Poderoso JJ, Gelpi RJ. Rol de la tioredoxina-1 en la injuria por isquemia y reperfusión en animales jóvenes y adultos. LIV Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigaciones Clínicas (SAIC) – 2011. Medicina (B Aires) 71(Supl III): 131, 2011.
- Buchholz B, Rodríguez M, Höcht C, Buitrago E, **Perez V**, Donato M, Gelpi RJ. La estimulación vagal eferente pre-isquémica aumenta el tamaño de infarto de miocardio en conejos por co-activación simpática. LVI Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigaciones Clínicas (SAIC) – 2011. Medicina (B Aires) 71(Supl III): 128-129, 2011.
- Buchholz B, Donato M, Rodriguez M, **Perez V**, Inserte J, García-Dorado D, Gelpi RJ. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hind limb ischemic preconditioning. European Society of Cardiology Congress 2012, Munich, Alemania, 25-29 de Agosto de 2012. Eur Heart J, 33(Abstract Supplement), 110, P779, 2012.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Wulf N, Greco MC, Cicale E, Labonia C, Gelpi RJ. Rol de la proteína quinasa B (AKT) en la injuria por isquemia y reperfusión en animales con sobreexpresión de tioredoxina-1. XXVIII Congreso Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina. 5-7 Octubre de 2012. Rev Arg Cardiol, 80(Sup 3): 51-52, 2012.
- Buchholz B, Donato M, **Perez V**, Garmendia C, Rey Deutch AC, Rodríguez M, Gelpi RJ. Reducción del tamaño de infarto de miocardio por acondicionamiento remoto: Rol del sistema nervioso parasimpático. XXVIII Congreso Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina. 5-7 Octubre de 2012. Rev Arg Cardiol, 80(Sup 3): 52, 2012.
- Wilensky L, González GE, D'Annunzio V, Matorra LF, **Perez V**, Casanova V, Morales C, Gelpi RJ. Efectos del ejercicio intenso sobre la función ventricular basal y la reserva inotrópica y lusitrópica en ratones. XXVIII Congreso Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina. 5-7 Octubre de 2012. Rev Arg Cardiol, 80(Sup 3): 53, 2012.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Wulf N, Carreras C, Poderoso J, Sadoshima J, Gelpi R. Inhibición del efecto protector de la TRX-1 sobre el tamaño de infarto en ratones en edad media de la vida. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina. 14 al 17 de Noviembre de 2011. Medicina (B Aires) 72(Supl II): 115, 2012.
- Wilensky L, González GE, D'Annunzio V, Matorra LF, **Perez V**, Cassaglia P, Gullace F, Casanova V, Pena L, Morales C, Gelpi RJ. Efectos del ejercicio intenso sobre la función ventricular basal y la reserva inotrópica y lusitrópica en ratones. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de



- Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina. 14 al 17 de Noviembre de 2011. Medicina (B Aires) 72(Supl II): 170, 2012.
- D'Annunzio V, **Perez V**, Valdez LB, Zaobornyj T, Boveris A, Gelpi RJ. Thioredoxin-1 ameliorates post-ischemic ventricular and mitochondrial dysfunction (myocardial stunning) in isolated mice hearts. VIII International Congress of Society for Free Radical Biology and Medicine (South American Group). 14-17 Octubre de 2013, Buenos Aires, Argentina.
 - **Perez V**, D'Annunzio V, Labonia C, Cicale E, Greco MC, Rancich AM, Gelpi RJ. La tioredoxina-1 atenúa la disfunción ventricular postisquémica (miocardio atontado) en ratones transgénicos. XXIV Congreso Interamericano de Cardiología y XXXIX Congreso Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina. 18-20 Octubre de 2013. Rev Arg Cardiol 81 (Supl. 4):23, 2013.
 - Wilensky L, González GE, D'Annunzio V, Cassaglia PD, **Perez V**, Casanova VC, Morales MC, Gelpi RJ. Efectos del ejercicio intenso sobre la función ventricular basal y la reserva inotrópica y lusitrópica en ratones. XXIV Congreso Interamericano de Cardiología y XXXIX Congreso Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina. 18-20 Octubre de 2013. Rev Arg Cardiol 81 (Supl. 4):12-13, 2013.
 - **Perez V**, D'Annunzio V, Wulf N, Carreras C, Poderoso J, Sadoshima J, Gelpi R. Inhibición del efecto protector de la TRX-1 sobre el tamaño de infarto en ratones en edad media de la vida. LVIII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina. 20 al 23 de Noviembre de 2013. Medicina (B Aires) 73(Supl III): 200, 2013.
 - Wilensky L, González GE, D'Annunzio V, Matorra LF, **Perez V**, Cassaglia P, Gullace F, Casanova V, Pena L, Morales C, Gelpi RJ. Efectos del ejercicio intenso sobre la función ventricular basal y la reserva inotrópica y lusitrópica en ratones. LVIII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina. 20 al 23 de Noviembre de 2013. Medicina (B Aires) 73(Supl III): 272-273, 2013.
 - **Perez V**, D'Annunzio V, Garmendia C, Llamosas C, Gómez A, Wulf N, Cicale E, Casanova V, Gelpi RJ. Loss of myocardial protection against myocardial infarction in middle-aged transgenic mice overexpressing cardiac thioredoxin-1. World Congress of Cardiology. Melbourne, Australia. 4 al 7 de Mayo de 2014. Global Heart 9 (15): e18, 2014.
 - **Perez V**, Mazo T, D'Annunzio V, Rubio M, Nicolosi L, Gelpi RJ. La pérdida del efecto protector de la tioredoxina-1 en la edad media de la vida involucra la Akt y la GSK3 β . XXXII Congreso Nacional de Cardiología. Mendoza, Argentina. 29 al 31 de Mayo de 2014. Rev Fed Arg Cardiol 43 (Supl 1): 15, 2014.
 - **Perez V**, Mazo T, Gómez A, Cicale E, Casanova V, D'Annunzio V, Gelpi RJ. El sistema de tioredoxina-1 participa del mecanismo de protección del poscondicionamiento isquémico. LIX



- Reunión científica anual Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Mar del Plata, Argentina. 19 al 22 de Noviembre de 2014. *MEDICINA* 74 (Supl. III): 265, 2014.
- Mazo T, **Perez V**, Gómez A, Llamosas C, Nicolosi L, Rubio M, D'Annunzio V, Gelpi RJ. La cardioprotección conferida por la tioredoxina-1 se abole en la edad media de la vida involucrando la Akt y la GSK-3 β . LIX Reunión científica anual Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Mar del Plata, Argentina. 19 al 22 de Noviembre de 2014. *MEDICINA* 74 (Supl. III): 221-2, 2014.
 - Mazo T, **Perez V**, Gomez A, Llamosa C, Marchini T, D'Annunzio V, Evelson P, Gelpi RJ. El sistema de tioredoxina-1 participa del mecanismo de protección del poscondicionamiento isquémico. XLI Congreso Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina. 15-17 Octubre de 2015.
 - Mazo T, **Perez V**, Gómez A, Marchini T, Evelson P, D'Annunzio V, Gelpi RJ. El rol de tioredoxina-1 en el mecanismo de protección del poscondicionamiento isquémico. LX Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina. 18 al 21 de Noviembre de 2015. *Medicina (B Aires)* 75(Supl III): 185, 2015.
 - **Perez V**, Mazo T, Valdez LB, Zaobornyj T, Gómez A, Boveris A, D'Annunzio V, Gelpi RJ. La sobreexpresión de tioredoxina-1 modula la actividad de los complejos mitocondriales y las proteínas involucradas en la relajación del miocardio atontado. LX Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina. 18 al 21 de Noviembre de 2015. *Medicina (B Aires)* 75(Supl III): 117-118, 2015.
 - Cáceres L, Marchini T, D'Annunzio V, Paz ML, Garcés M, **Perez V**, Tasat D, Vanasco V, Magnani N, González Maglio M, Gelpi RJ, Álvarez S, Evelson P. Infliximab previene las alteraciones de la función cardíaca producto de una exposición aguda a partículas de contaminación ambiental: rol del calcio y de la función mitocondrial. LX Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina. 18 al 21 de Noviembre de 2015. *Medicina (B Aires)* 75(Supl III): 186, 2015.
 - Mazo T, **Perez V**, Gomez A, Caseres L, Evelson P, D'Annunzio V, Gelpi RJ. Trx1 Está Involucrada En la protección conferida por el poscondicionamiento en ratones jóvenes pero no en los de edad media." En el 42° Congreso Argentino de Cardiología. Octubre 2016.
 - Mazo, T, **Perez V**, Gomez A, Barchuk M, Berg G, Ossani G, Lago N, D'Annunzio V, Gelpi RJ. The role of thioredoxin 1 in the ischemic postconditioning on dyslipidemic mice. LXI Reunión Anual Conjunta SAIC-SAI-SAFE SAIC Mar del Plata, Argentina. 16 al 19 de Noviembre de 2016. *Medicina (B Aires)* 76(Supl I): 104-105, 2016.
 - **Perez V**, D'Annunzio V, Mazo T, Marchini T, Caseres L, Evelson P, Gelpi RJ. Thioredoxin-1 is involved in cardioprotección conferred by ischemic postconditioning. LXI Reunión Anual Conjunta



- SAIC-SAI-SAFE SAIC Mar del Plata, Argentina. 16 al 19 de Noviembre de 2016. Medicina (B Aires) 76(Supl I): 104-105, 2016.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Zaobornyj T, Gomez A, Mazo T, Casanova V, Cicale E, Gelpi RJ. The cardioprotection conferred by thioredoxin-1 in ischemic postconditioning is abolished in middle-aged mice. Joint meeting of bioscience societies. LXII Annual meeting of argentine society of clinical investigation (SAIC) Buenos Aires, Argentina. 13 al 17 de Noviembre de 2017. Medicina (B Aires) 77 (Supl I): 224, 2017.
 - Mazo T, Gomez A, Zaobornyj T, **Perez V**, Cicale E, Casanova V, Barchuk M, Berg G, D'Annunzio V, Gelpi RJ. The role of thioredoxin 1 in the ischemic postconditioning on mice fed high fat diet. Joint meeting of bioscience societies. LXII Annual meeting of argentine society of clinical investigation (SAIC) Buenos Aires, Argentina. 13 al 17 de Noviembre de 2017. Medicina (B Aires) 77 (Supl I): 224, 2017.
 - Gomez A, Mazo T, **Perez V**, Zaobornyj T, Berg G, Barchuk M, D'Annunzio V, Gelpi RJ. High fat diet abolishes the cardioprotective effects of ischemic postconditioning in murine models despite increased thioredoxin-1 levels. IV International Congress in Translational Medicine on the 27th and 28th of March, 2018 at Facultad de Farmacia y Bioquímica of Universidad de Buenos Aires in Buenos Aires, Argentina.
 - Zaobornyj T, Mazo T, Gomez A, **Perez V**, D'Annunzio V, Gelpi RJ. Thioredoxin-1 is required for the cardioprotective effect of sildenafil against ischemia/reperfusion injury and mitochondrial dysfunction in mice. IV International Congress in Translational Medicine on the 27th and 28th of March, 2018 at Facultad de Farmacia y Bioquímica of Universidad de Buenos Aires in Buenos Aires, Argentina.
 - Zaobornyj T, **Perez V**, Mazo T, Gomez A, D'Annunzio V, Cicale E, Casanova V, Gelpi RJ. Thioredoxin-1 is required for the cardioprotective effect of sildenafil against ischemia-reperfusion injury and mitochondrial dysfunction in mice. LXIII Reunión Anual Conjunta SAIC-SAI-SAFIS, Mar del Plata, Argentina. 14 al 17 de Noviembre de 2018. Medicina (B Aires) 78 (Supl III): 210, 2018.
 - Mazo T, D'Annunzio V, Zaobornyj T, **Perez V**, Gomez A, Berg G, Barchuk M, Ossani G, Martinefski M, Tripodi V, Lago N, Gelpi RJ. The role of thioredoxin 1 in the ischemic postconditioning during early stages of atherosclerosis. Joint meeting of bioscience societies. LXIII Reunión Anual Conjunta SAIC-SAI-SAFIS, Mar del Plata, Argentina. 14 al 17 de Noviembre de 2018. Medicina (B Aires) 78 (Supl III): 209, 2018.



- Buchholz B, Donato M, **Perez V**, Ivalde FC, Höcht C, Buitrago E, Rodriguez M, Gelpi RJ. *Preischemic efferent vagal stimulation increased the size of myocardial infarction in rabbits. Role of the sympathetic nervous system.* Int J Cardiol. 2012; 155(3):490-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.082.
- D'Annunzio V, Donato M, Buchholz B, **Perez V**, Berg G, Miksztowicz V, Gelpi RJ. *High cholesterol diet on ischemia/reperfusion injury of the heart.* Can J Physiol Pharmacol. 2012; (9): 1185-96. doi: 10.1139/y2012-085.
- Donato M, Buchholz B, Rodríguez M, **Perez V**, Inserte J, García-Dorado D, Gelpi RJ. *Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischemic preconditioning.* Exp Physiol. 2013; 98(2): 425-34. doi: 10.1113/expphysiol.2012.066217.
- Wilensky L, González GE, D'Annunzio V, Matorra F, **Perez V**, Gullace FA, Cicale EM, Bárcena Barbeira P, Morales C, Gelpi RJ. *Efectos del ejercicio intenso sobre la función ventricular basal y la respuesta inotrópica, cronotrópica y lusitrópica en ratones.* Rev Argent Cardiol. 2013; 81: 115-121. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v81.i2.1891>.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Labonia C, Rey Deutsch AC, Gelpi RJ. *La tioredoxina-1 no atenúa la disfunción ventricular post-isquémica a pesar de disminuir el tamaño de infarto.* Rev Argent Cardiol. 2013; 81: 202-207. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v81.i3.2146>.
- Buchholz B, D'Annunzio V, Giani JF, Siachoque N, Dominici FP, Turyn D, **Perez V**, Donato M, Gelpi RJ. *Ischemic postconditioning reduces infarct size through the α -1 adrenergic receptor pathway.* J Cardiovasc Pharmacol. 2014; 63(6):504-511. doi: 10.1097/FJC.0000000000000074.
- Buchholz B, **Perez V**, Siachoque N, Miksztowicz V, Berg G, Rodriguez M, Donato M, Gelpi RJ. *Dystrophin proteolysis: a potential target for MMP-2 and its prevention by ischemic preconditioning.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014; 307(1):H88-96. doi: 10.1152/ajpheart.00242.2013.
- Buchholz B, Donato M, **Perez V**, Rey Deutsch AC, Hocht C, Del Mauro J, Rodriguez M, Gelpi RJ. *Changes in the loading conditions induced by vagal stimulation modify the myocardial infarct size through sympathetic-parasympathetic interactions.* Pflugers Arch. 2015; 467(7):1509-22. doi: 10.1007/s00424-014-1591-2.
- Marchini T, D'Annunzio V, Paz ML, Cáceres L, Garcés M, **Perez V**, Tasat D, Vanasco V, Magnani N, Gonzalez Maglio D, Gelpi RJ, Alvarez S, Evelson P. *Selective TNF- α targeting with infliximab attenuates impaired oxygen metabolism and contractile function induced by an acute exposure to air particulate matter.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015; 309(10):H1621-8. doi: 10.1152/ajpheart.00359.2015.
- Mazo T, **Perez V**, Gomez A, Llamosas C, Valdez L, Zaobonyj T, Nicolosi L, Rubio MC, D'Annunzio V, Gelpi RJ. *Papel de la tioredoxina-1 en el atontamiento cardíaco en ratones transgénicos.* Rev Argent Cardiol 2015; 83:394-399. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v83.i5.6998>.



- Goyeneche MA, Donato M, Paez D, Garces M, Marchini T, **Perez V**, Grinspun M, Del Mauro JD, Höcht C, Evelson P, Gelpi RJ. *Mecanismos de protección miocárdica a distancia*. Rev Argent Cardiol 2016; 84:196-201. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v84.i3.8074>.
- D'Annunzio V, **Perez V**, Mazo T, Muñoz MC, Dominici FP, Carreras MC, Poderoso JJ, Sadoshima J, Gelpi RJ. *Loss of myocardial protection against myocardial infarction in middle aged transgenic mice overexpressing cardiac thioredoxin-1*. Oncotarget. 2016; 7(11):11889-98. doi: 10.18632/oncotarget.7726.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Mazo T, Marchini T, Cáceres L, Evelson P, Gelpi RJ. *Ischemic postconditioning confers cardioprotection and prevents reduction of Trx-1 in young mice, but not in middle-aged and old mice*. Mol Cell Biochem. 2016; 415(1-2):67-76. doi: 10.1007/s11010-016-2677-2.
- D'Annunzio V, **Perez V**, Boveris A, Gelpi RJ, Poderoso JJ. *Role of Thioredoxin-1 in ischemic preconditioning, postconditioning and aged ischemic hearts*. Pharmacol Res. 2016; 109:24-31. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.009.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Valdez LB, Zaobornyj T, Bombicino S, Mazo T, Longo Carbajosa N, Gironacci M, Boveris A, Sadoshima J, Gelpi RJ. *Thioredoxin-1 attenuates ventricular and mitochondrial post-ischemic dysfunction in the stunned myocardium of transgenic mice*. Antioxid Redox Signal. 2016; 25(2):78-88. doi: 10.1089/ars.2015.6459.
- Donato M, Goyeneche MA, Garces M, Marchini T, **Perez V**, Mauro JD, Höcht C, Rodríguez M, Evelson P, Gelpi RJ. *Myocardial triggers involved in remote ischemic preconditioning activation*. Exp Physiol. 2016; 101(6):708-16. doi: 10.1113/EP085535.
- **Perez V**, D'Annunzio V, Mazo T, Marchini T, Cáceres L, Evelson P, Gelpi RJ. *Inhibition of endogenous thioredoxin-1 in the heart of transgenic mice does not confer cardioprotection in ischemic postconditioning*. Int J Biochem Cell Biol. 2016; 81(Pt B):315-322. doi: 10.1016/j.biocel.2016.09.017.
- Mazo T, D'Annunzio V, Zaobornyj T, **Perez V**, Gomez A, Berg G, Barchuk M, Ossani G, Lago N, Gelpi RJ. *High fat diet abolishes the cardioprotective effects of ischemic postconditioning in murine models despite increased thioredoxin-1 levels*. Mol Cell Biochem. 2018. doi: 10.1007/s11010-018-3421-x.