

Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica
DISPOSICIÓN 6677 /2010 ANMAT
Testigo en el procedimiento de toma de Consentimiento Informado

ANTECEDENTES

Disposición 6677/10 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT):

Se define como **testigo independiente** a toda *“persona independiente del investigador y de su equipo que participa en el proceso de obtención del consentimiento informado como garantía de que en él se respetan los derechos e intereses de un potencial participante vulnerable por su condición cultural, educativa, social o económica”*.

A su vez, incluye dentro de **“Población Vulnerable”** a los *“individuos o grupo de individuos cuyo deseo de participar en un ensayo clínico puede ser mal influenciado por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación (influencia indebida), o por una amenaza por parte de los investigadores u otra relación desigual en caso de rehusarse a participar (coerción)”*.

Finalmente, establece en el punto 5.1.4. que *“en los casos de vulnerabilidad educativa, cultural, social o económica del participante potencial de un estudio, en el proceso de consentimiento informado debe participar un testigo independiente del investigador y de su equipo, quien deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento como constancia de su participación. En los centros que atiendan mayoría de pacientes vulnerables, el CEI podrá establecer que este requisito aplique a todos los casos”*.

FUNDAMENTOS

Las definiciones de **"población vulnerable"** y de **"testigo independiente"** presentes en el Glosario de la Disposición 6677/2011 aluden a dos situaciones muy diferentes en cuanto a la vulnerabilidad de "individuos o grupo de individuos" ante un ensayo clínico. Cuando se define **"población vulnerable"** haciendo referencia a "individuos o grupo de individuos" que eventualmente pudieran ser objeto de "situaciones graves" tales como la influencia indebida o la coerción, el factor que determina la vulnerabilidad lo "introduce" otra u otras personas que ejercen sobre el eventual participante una influencia en el sentido de una expectativa quizá desproporcionada acerca de los beneficios asociados con su participación o peor aún, frente a una amenaza por parte de los investigadores en caso de negativa a tal participación.

Cuando se define **"testigo independiente"** se hace referencia a un potencial participante vulnerable por su condición cultural, educativa, social o económica y en este caso lo que determina la vulnerabilidad no es el accionar de profesionales que ejerzan una presión o amenaza indebida tendiente a lograr la participación del sujeto sino circunstancias que hacen al sujeto mismo en función de condiciones y características que le son propias.

Las consecuencias de esta distinción no son desdeñables. En el primer caso, el accionar contrario a la *lex artis* médica y a las buenas prácticas clínicas por parte de los investigadores se traduce en un proceso de incorporación de pacientes que puede ser considerado jurídicamente nulo, de nulidad relativa y determinar el cierre del centro de investigación y eventualmente, la interrupción del ensayo clínico más allá del centro de investigación involucrado. En el segundo caso no hay accionar contrario a la buena fe de parte de los investigadores y el peligro se traslada a la condición de vulnerabilidad del paciente por su condición social, cultural, educativa, económica u otra que, de no ser tenida en cuenta, puede determinar que el paciente no brinde una íntegra y cabal conformidad a su participación en un ensayo clínico. No debemos olvidar que el "consentimiento informado" desde el punto de vista jurídico no es propiamente un consentimiento, sino un asentimiento o "una mera manifestación de voluntad".

Además de lo argumentado "ut supra", en un sentido amplísimo un paciente puede estar siempre en situación de vulnerabilidad más allá de las condiciones antes mencionadas por el solo hecho de estar enfermo. Esta forma de pensar constituye un "**extremo**" al que no todos obviamente adhieren y que escaparía de las definiciones dadas en el glosario de la disposición 6677/2011 referidas en página 1 aunque no por ello debe ser soslayada ya que la condición de enfermo ubica a la persona en una situación de inferioridad muy poco o tremendamente importante según la gravedad de la enfermedad y la interpretación y aceptación que el mismo tenga de la misma. Más allá de las condiciones propias del paciente, no es lo mismo una oncomicosis que un cáncer en etapa terminal.

Es así que se puede afirmar que la vulnerabilidad de un paciente puede tener componentes *estables* (estrato social, el nivel sociocultural y económico) y *dinámicos* (tipo y gravedad de la enfermedad con sus progresiones, eventuales remisiones y expectativas de cura) además de los derivados del accionar de terceras personas.

El artículo 5.2.7, Sección D, punto 5 "EL CONSENTIMIENTO INFORMADO" de la Disposición 6677/2011 prevé que **la vulnerabilidad puede existir o no** y establece que su presencia o ausencia debe ser documentada por el investigador principal o por el subinvestigador autorizado en la historia clínica del paciente. Así, desde una mirada jurídica se podría decir que para los efectos del proceso de consentimiento informado la condición de vulnerabilidad debe ser interpretada en un sentido restrictivo articulando la interpretación de los dos conceptos del Glosario de la Disp. 6677/2011 con la definición de "Sujetos vulnerables" de la Res. 1490/2007 del Ministerio de Salud de la Nación donde se alude, mediante ejemplos a situaciones tan concretas como "personas están reclusas/detenidas; sin hogar, nómades, refugiados..." entre otros.

Más allá de la interpretación jurídica del tema a partir de lo estipulado en las normas mencionadas precedentemente, la bibliografía nos permite afirmar que no existe consenso con relación a cuando debemos considerar "paciente vulnerable". Tampoco existen puntajes, cuestionarios, tablas o instrumentos de valoración conjunta que puedan ayudar a una ponderación general del estado de vulnerabilidad de un paciente y mucho menos articular correctamente lo jurídico, lo ético y lo que realmente quieren los pacientes. Las escalas disponibles se refieren a vulnerabilidad psicológica o de calidad de atención, o de equidad social y económica, o de protección, o de acceso a servicios de salud pero, no existe una escala o cuestionario adecuado y completo que evalúe todas las dimensiones para poder establecer la vulnerabilidad de un paciente para un estudio clínico determinado.

Por último, merece introducir la opinión de los más de 1000 pacientes que contestaron la Encuesta Voluntaria de Opinión del Comité Independiente de Ética para Ensayos en

Farmacología Clínica - Anexo I implementada de manera obligatoria en todos los centros dados de alta por el CIE a partir del año 2009 y lo respondido por los investigadores en más de 500 auditorías realizadas por el CIE desde comienzos del año 2009 hasta diciembre de 2010.

El 70 % de los pacientes opinaron que el testigo les fue útil y más del 95 % de los investigadores opinaron a favor de la presencia del testigo siempre que el mismo sea un familiar o allegado al paciente.

Algunas de las respuestas dadas por los investigadores fueron:

1. Es quien mejor cumple ese rol, pues reasegura la comprensión del protocolo y comunica y es nexa con el entorno familiar.
2. Se evita la influencia del médico.
3. Porque tiene una mirada más objetiva y reasegura los derechos y responsabilidades de un paciente "vulnerable".
4. Porque le da claridad al procedimiento y seguridad al paciente.
5. Es útil para dar una mayor contención al paciente.
6. Resguardan la seguridad del sujeto y la no vulnerabilidad,
7. Agrega transparencia al procedimiento.
8. Da testimonio de la decisión del paciente y de su libertad al firmarla.
9. Garantiza que el sujeto expresó voluntariamente su intención de participar en el estudio tras la explicación correspondiente.
10. Resguarda la voluntariedad del paciente y lo ayuda en su evaluación.
11. Asegura que dos personas de distinto entendimiento, lectura, formación, etc. puedan escuchar de que se trata el estudio y realizar diferentes preguntas.

Un hecho a tener en cuenta es que la mayoría de los pocos investigadores que consideran poco útil la presencia del testigo, actúan en la ciudad de Buenos Aires.

Resumiendo, la utilidad de una persona allegada al paciente durante el proceso de toma del consentimiento informado parece no estar cuestionada, aún cuando aproximadamente un 30 % de los pacientes contestaron que no fue de utilidad. Se puede inferir a partir de lo contestado por los investigadores y por lo observado en las auditorías en las que se revisaron miles de consentimientos informados, que ese 30 % se corresponde bastante bien con el porcentaje de testigos que no eran allegados al paciente.

Por otra parte, la presencia de un testigo familiar o muy allegado al paciente puede ayudar a la adherencia del paciente al protocolo, algo que lo protege no sólo en la firma sino también durante toda la participación del paciente en el estudio. Una observación muy frecuente durante las visitas de auditoría del CIE a los centros, es que suele repetirse el testigo en los distintos re-consentimientos que ha tenido que hacer un paciente cuando el testigo ha sido un familiar. Esto se dio mucho más fuerte en los centros del interior del país.

NECESIDAD DE TESTIGO SEGÚN EL CIE

Tomando en cuenta todas las posiciones y fundamentalmente la de los participantes en los ensayos clínicos (tanto pacientes como investigadores) el CIE considera que frente a:

- a. Un ensayo clínico
 - b. Un subestudio farmacogenético
 - c. Un subestudio farmacocinético
 - d. Reconsentimientos por razones de seguridad
- **Se REQUIERE TESTIGO INDEPENDIENTE, según definición ANMAT y preferentemente familiar o allegado del paciente, según CIE en:**
- Ensayos clínicos en situaciones de urgencia/emergencia.
 - Enfermedad sin tratamientos eficaces aprobados disponibles.
 - Paciente que refiera no contar con soporte familiar o social.
 - Paciente en estado de marginalidad, de pobreza, desempleado o en cualquier otra situación socioeconómica que le impida tener un libre acceso a los recursos necesarios para atender sus problemas de salud.
 - Paciente o responsables legales (en el caso de menores) que no saben leer/escribir.
 - **Cualquier otra situación que a juicio del investigador coloque al paciente en estado de vulnerabilidad significativa.**

Para el CIE, testigo independiente del investigador y del centro de investigación es toda persona que no guarda relación familiar con el investigador principal o con algún miembro del equipo de investigación ni tiene relación laboral con el centro o la institución que alberga al centro.

- **NO SE REQUIERE pero se recomienda enfáticamente la presencia de un testigo** familiar o allegado propuesto por el propio paciente, en todos aquellos casos no contemplados en el punto anterior.

NO ES NECESARIA LA PRESENCIA DE TESTIGO EN:

- a. Un ensayo de bioequivalencia
- b. Un subestudio farmacoeconómico
- c. Subestudios de calidad de vida
- d. Estudios observacionales
- e. Reconsentimientos por razones administrativas u otras no directamente vinculadas con la seguridad del paciente.

La presencia/ausencia de testigo debe quedar fundamentada en la historia clínica al momento de describir la toma de consentimiento informado.

El CIE se reserva el derecho de establecer de manera debidamente fundamentada la necesidad de testigo independiente para un protocolo en particular o para un centro de investigación determinado.

Bibliografía

- Sengupta S, Lo B, Strauss RP, Eron J, Gifford AL. How researchers define vulnerable populations in HIV/AIDS clinical trials. *AIDS Behav.* 2010 Dec;14(6):1313-9.
- Ward FR. Chaos, vulnerability and control: parental beliefs about neonatal clinical trials. *J Perinatol.* 2009 Feb;29(2):156-62. Epub 2008 Sep 25.
- Lima C. Clinical trials: vulnerability and ethical relativism *Acta Med Port.* 2005 May-Jun;18(3):221-6. Epub 2005 Jun 18.
- *Br Med J.* 1964; 2:177. Human Experimentation: code of ethics of the World Medical Association.
- Macklin R. Bioethics, vulnerability, and protection. *Bioethics.* 2003 Oct;17(5-6):472-86.
- Levine C, Faden R, Grady C, Hammerschmidt D, Eckenwiler L, Sugarman J. *Am J Bioeth.* 2004 4(3):44-9. The limitations of "vulnerability" as a protection for human research participants.
- Consortium to Examine Clinical Research Ethics.
- Leiyin, Shi. *Am J of Public Health* 2003. Jan 53 (1): 138-144.
- Mystakidou K, Panagiotou I, Katsaragakis S, Tsilika E, Parpa E. Ethical and practical challenges in implementing informed consent in HIV/AIDS clinical trials in developing or resource-limited countries. *SAH J.* 2009 Sep;6(2):46-57.
- Iltis, Wall, Lesardini. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2009. Mar.
- Vallely A, Lees S. *BMC* 2010 *Medical Ethics.*
- Sorokin P, Guilhemz C. Ética de la investigación, vulnerabilidad y VIH/SIDA. www.binass.sa.cr.
- Braude H, Kimmelman. The ethics of managing affective and emotional states to improve informed consent: autonomy, comprehension, and voluntariness. *J. Bioethics.* 2010 Oct 6. doi: 10.1111/j.1467-8519.2010.01838.x. [Epub ahead of print].
- www.pubmed.gov
- Disposición 6677/10 ANMAT.