



El impacto de los investigadores fieles a la industria farmacéutica en la ética y la calidad de los ensayos clínicos realizados en Latinoamérica

The impact of researchers loyal to Big Pharma on the ethics and quality of clinical trials in Latin America

*Ugalde, Antonio*¹; *Homedes, Núria*²

¹Doctor en Derecho, Doctor en Sociología. Profesor Emérito, Departamento de Sociología, University of Texas at Austin; EE.UU. augalde@utexas.edu

²Médica internista, Doctora en Salud Pública. Docente, Departamento de Salud Internacional, Georgetown University; Washington DC, EE.UU. mh1528@georgetown.edu

RESUMEN Este artículo explica las dificultades que tienen las farmacéuticas innovadoras para retribuir a sus accionistas con dividendos atractivos. El problema es el resultado de la caducidad de las patentes de los medicamentos estrella (*blockbusters*) y las dificultades que tienen en desarrollar nuevos medicamentos estrella. Una solución que las empresas han encontrado es acelerar la ejecución de los ensayos clínicos para obtener, en el menor tiempo posible, el permiso de comercialización y así incrementar el tiempo monopólico de ventas de los nuevos medicamentos. En este contexto, los autores describen la forma en que las farmacéuticas innovadoras acortan el tiempo de ejecución de los ensayos en América Latina y las consecuencias en la calidad de los datos que se obtienen, en la protección de los derechos humanos de los sujetos de experimentación, y en el cumplimiento de los principios éticos aprobados en las declaraciones universales.

PALABRAS CLAVES Ensayo Clínico; Investigadores; Comités de Ética; Consentimiento Informado; Ética; América Latina.

ABSTRACT This article explains the difficulties innovative pharmaceutical firms have in repaying shareholders with attractive dividends. The problem is the result of the expiration of the patents of blockbuster drugs and the difficulties that the firms have in bringing new blockbuster drugs to the market. One of the solutions companies have found has been to accelerate the implementation of clinical trials in order to expedite the commercialization of new drugs. Doing so increases the period in which they can sell drugs at monopoly prices. We therefore discuss how innovative pharmaceutical firms shorten the implementation time of clinical trials in Latin America and the consequences such actions have on the quality of the collected data, the protection of human rights of the subjects of experimentation, and compliance with the ethical principles approved in international declarations.

KEY WORDS Clinical Trial; Research Personnel; Ethics Committees; Informed Consent; Ethics; Latin America.

INTRODUCCIÓN

Aunque se desconoce la cifra exacta, se estima que a nivel mundial se están ejecutando alrededor de 80.000 ensayos de medicamentos. Según la industria farmacéutica innovadora (en adelante, las innovadoras), el 58% del costo de desarrollar un medicamento lo consumen los ensayos clínicos fase III (a) (1). El costo de desarrollar un medicamento nuevo no es verificable: en la década de 2000, fuentes independientes calculaban entre 13 y 204 millones de dólares por medicamento (2) y la industria, entre 1.200 a 1.500 millones de dólares. Su última estimación ha subido a 2.500 millones de dólares, cifra que los críticos han considerado ridícula (3). Por otra parte, el proceso de desarrollo es largo, entre 8 y 12 años, por lo que la duración de la patente podría ser más corta que en otros sectores industriales.

Una de las estrategias de la industria para alargar la duración de la patente es acelerar la ejecución de los ensayos clínicos reclutando a pacientes, especialmente para los ensayos de fase III, en países de bajos y medianos ingresos (1,4,5). Esta exportación de los ensayos clínicos también permite bajar los costos pero, en América Latina, el costo es solo entre un 20% y un 30% menor que en EE.UU. y Europa, y esta diferencia se reduce mucho si se contabilizan los gastos de logística.

Bondenheimer (6) calculó que, en promedio, al comenzar el siglo, por cada día de exclusividad de ventas, ingresaban a la industria unos 1,3 millones de dólares por producto. Teniendo en cuenta el incremento exponencial de precios de los nuevos medicamentos, se puede triplicar o cuadruplicar esa cifra. También es importante la tasa de retención de pacientes que en los países de bajos y medianos ingresos es el doble que en EE.UU. y Europa (7).

Este artículo presenta algunas de las estrategias y actores que las innovadoras utilizan para reducir la duración de los ensayos y sus consecuencias (Figura 1).

La industria innovadora necesita investigadores capaces de seguir fielmente las instrucciones de la industria. Esta fidelidad la consiguen a través de incentivos económicos y beneficios marginales generosos. Todo ello incrementa el prestigio profesional y el estatus de los investigadores, lo que

les permite acceder a políticos y actuar como cabilderos para promover los intereses de las innovadoras, incluyendo cambios normativos, y facilita la aprobación de sus protocolos por parte de los comités de ética de investigación (CEI).

Durante la ejecución de los ensayos, los investigadores principales deben solucionar de forma expeditiva las dificultades que puedan surgir: problemas con los equipos o con la importación del medicamento, aparición de efectos adversos, fallos del personal auxiliar, irregularidades detectadas durante las inspecciones, etc. Todo ello puede poner en entredicho la calidad de los datos que se recaban.

La información que se presenta en este texto está basada en una revisión de la bibliografía y en el trabajo de campo realizado por los autores desde 2008. Se han examinado documentos de las agencias reguladoras, incluyendo la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU., normativas, evaluaciones oficiales, sentencias judiciales, relatos de periodistas investigadores, declaraciones de representantes de las innovadoras, documentos de las mismas, afirmaciones de políticos, documentos científicos, documentos legislativos; se ha entrevistado a expertos, directivos de las *contract research organization* (CRO), representantes de innovadoras, administradores públicos, participantes en los ensayos y periodistas investigadores. Por razones de espacio, hemos escogido Argentina, Costa Rica y Perú como estudios de caso; tres países con características demográficas, socioculturales y políticas muy diferentes.

LA RÁPIDA IMPLEMENTACIÓN DE LOS ENSAYOS

Los pagos y beneficios marginales de los investigadores principales: prestigio profesional y capacidad de cabildeo

Los ingresos de los médicos latinoamericanos están por debajo de sus expectativas. Los pagos de la industria permiten que los ingresos de los investigadores principales sean varias veces superiores al que obtienen el resto de sus colegas.

Los investigadores principales no tienen que ser investigadores clínicos y, en general, no lo son. No participan en el desarrollo de los protocolos,

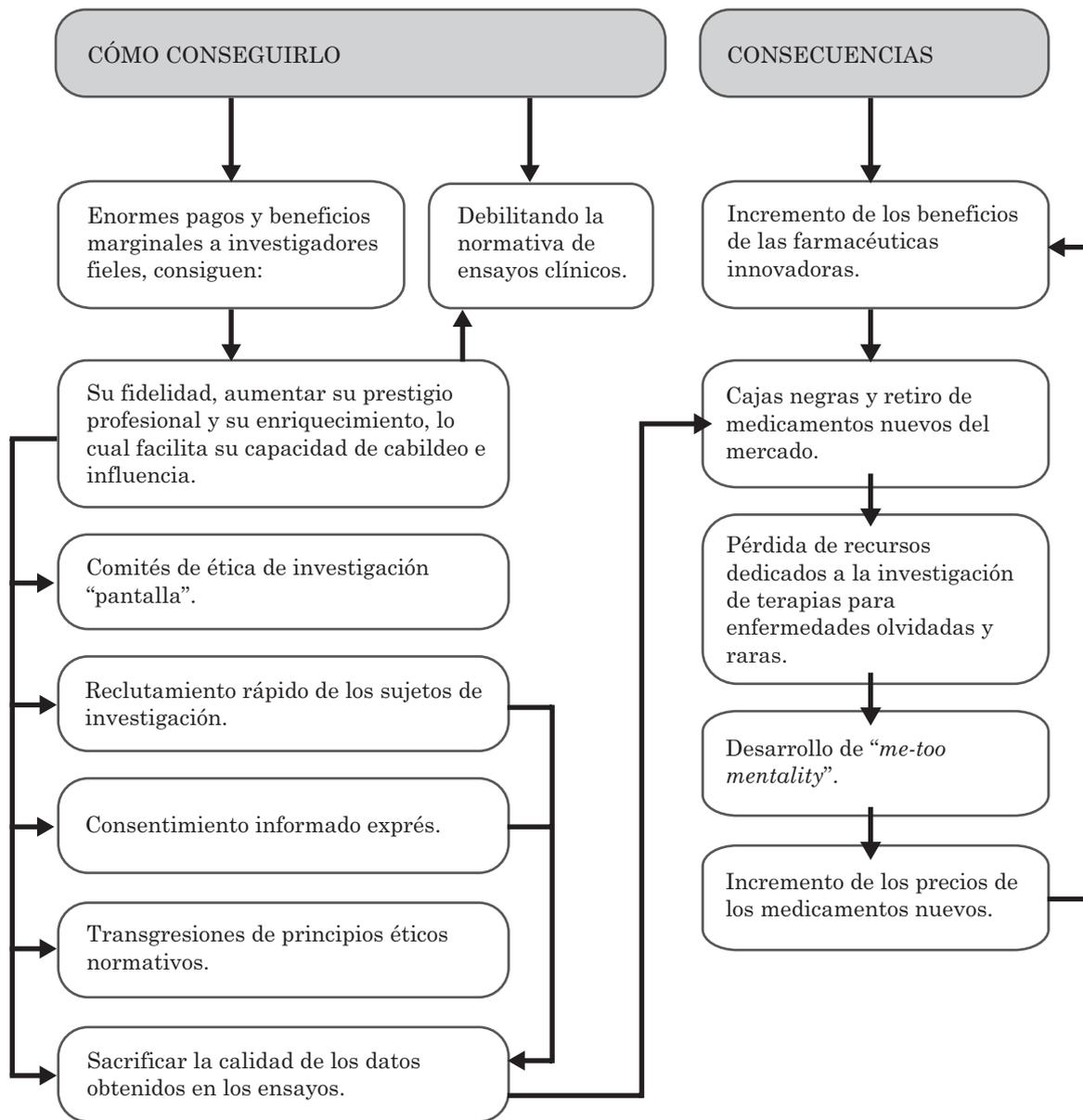


Figura 1. Cómo la industria farmacéutica innovadora acelera la implementación de los ensayos clínicos para ampliar el periodo de exclusividad en el mercado y aumentar los beneficios económicos: acciones y consecuencias.

Fuente: Elaboración propia.

ni analizan resultados. Su función es ejecutar un protocolo siguiendo sus lineamientos.

El investigador/administrador tiene que tener dos características esenciales: ser eficiente y fiel a los intereses de las innovadoras. Si cumple estos

requisitos, generalmente, las empresas los mantienen contratados durante muchos años. Cuando sea necesario, para alcanzar los objetivos de la empresa, la fidelidad puede requerir la violación de normas y de principios éticos.

El trabajo del investigador/administrador fiel consiste en: obtener la aprobación del protocolo por los CEI, reclutar sujetos y obtener su consentimiento, verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión, supervisar las pruebas analíticas y datos clínicos, notificar a la autoridad reguladora y a la empresa los efectos adversos dentro del tiempo designado, y ofrecer soluciones aceptables a los problemas que las autoridades hayan podido identificar en las visitas de supervisión. Todo ello, en el menor tiempo posible.

Los protocolos de los ensayos no mencionan el pago que reciben los investigadores principales. La información disponible que se presenta a continuación proviene de tres países y se obtuvo al investigar incidentes graves ocurridos durante la ejecución de ensayos o en entrevistas confidenciales.

Argentina

En 1997, en el reconocido departamento cardiovascular del Hospital Naval de Buenos Aires, un administrador que había realizado varios ensayos para Pfizer recibió un nuevo protocolo. Era el investigador/administrador fiel ideal. Había reclutado 137 pacientes, casi seis veces más que lo calculado por la empresa, en menos de la mitad del tiempo (8). Recibió 2.700 dólares por paciente, una auténtica fortuna si se compara con los salarios de los médicos en hospitales públicos. Era casi la misma cantidad que la empresa pagaba por paciente en Canadá, pero el administrador fiel, mientras dirigía el ensayo, seguía recibiendo su salario y el hospital subvencionaba el ensayo proveyendo infraestructura y recursos humanos, por lo que la totalidad de los 369.900 dólares quedaban para el administrador fiel y sus cuatro ayudantes.

En el policlínico de una obra social de la provincia de Santa Fe, se realizó en 2004 y 2005, un ensayo clínico con nueve pacientes. En este caso, el administrador fiel recibió 40.790 dólares mientras seguía cobrando su salario, y los gastos relacionados con el ensayo los absorbió el hospital (9). En 2005, en un ensayo realizado en el Hospital Neuropsiquiátrico Braulio Moyano de mujeres, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Pfizer pagó 5.000 dólares por paciente (10).

Entre 1996 y 2003, en el Hospital Infantil de la Municipalidad de Córdoba (11) se llevaron a cabo 19 ensayos, la mayoría fase III, 16 de los cuales dirigidos por el mismo administrador: el jefe del departamento de pediatría. Los médicos de la municipalidad reclutaban pacientes en los centros públicos de los barrios más marginados. En diez años (1996-2006) las empresas pagaron unos 24 millones de dólares por los ensayos (12). El Hospital absorbió la mayor parte de los gastos de infraestructura y de recursos humanos. Este mismo investigador/administrador dirigió el ensayo de una vacuna contra el neumococo –el ensayo *Clinical Otitis Media & Pneumonia Study* (COMPAS) (b)– en cuatro provincias, entre las que se incluía la más pobre del país, Santiago del Estero, y se reclutaron cerca de 14.000 bebés. GlaxoSmithKline pagó 350 dólares por bebé. Los gastos de personal auxiliar y de atención médica los cubrió, en gran parte, el sector público. Este administrador fiel ha llegado a tener amplio reconocimiento profesional y contactos con funcionarios de altos niveles políticos gracias a la creación de una CRO que le permitió relacionarse con otras instituciones y universidades del país, trabajar con las grandes empresas farmacéuticas, contar con publicaciones y nombramientos en asociaciones científicas internacionales, por ejemplo, llegó a integrar el Consejo Asesor Permanente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Demostró su poder político cuando el gobernador de la provincia le abrió las puertas a todos los hospitales provinciales después de que la municipalidad –por violaciones normativas– le prohibiera seguir administrando ensayos en sus instituciones.

El subsecretario de salud provincial describió el respaldo político y los subsidios que recibió de la provincia para el ensayo COMPAS:

Nuestros médicos van a capacitarse, todos, como subinvestigadores. Van a tener un certificado de postgrado. Y tenemos un doble control: de Glaxo y del Centro de Proyectos Avanzados [la fundación/CRO organizada por el investigador principal]. El equipo local tiene que incorporar a los niños, que en este caso debían ser más de 300 y darles información exhaustiva a las madres [...] En los últimos días nos felicitaron porque se incorporaron más de 300 chiquitos, en tiempo y forma. (13)

Y en Santiago del Estero, su gobernador, hermano del médico coadministrador principal del ensayo, declaró que la vacunación era una “política de Estado”.

El estudio COMPAS en Argentina ha sido una fuente de prestigio profesional para el administrador por los artículos publicados en revistas de alto impacto. Por ejemplo, en 2014 publicó un artículo con sus colaboradores en PLoS Medicine. En realidad, no se sabe cuál ha sido su contribución al artículo ya que en la sección de aclaraciones se afirma que:

GlaxoSmithKline pagó los gastos del estudio y participó en todos los aspectos de la dirección del estudio y su análisis. GlaxoSmithKline también asumió todos los gastos asociados con el desarrollo y publicación de este manuscrito. (14)

En Argentina pocos investigadores académicos desarrollan investigaciones con tanto apoyo. El administrador principal de COMPAS es buen retrato de un administrador fiel y del apoyo que las innovadoras prestan a sus servidores fieles.

Costa Rica

Los primeros ensayos tuvieron lugar a principios de la década de 1970. El 90% de la población costarricense está cubierta por los servicios de salud de la Caja Costarricense de Seguridad Social (CCSS) (c) que, al ser autónoma, establece las normas que rigen en la institución, incluso las de los ensayos clínicos. Muchos de sus médicos y auditores han luchado para que la normativa sea estricta, a veces oponiéndose a los directivos que obtenían beneficios de los ensayos. El Ministerio de Salud ha aprobado normas favorables a la industria. Desde 1986, tres ejecutores de ensayos clínicos ocuparon el cargo de ministros.

En 2001, un informe de la Asamblea Legislativa afirmó que los ejecutores de ensayos “reciben pagos millonarios en dinero” (15 p.59). Un artículo académico aclara:

...quienes se han involucrado en ellos [ensayos clínicos] en el país son meros reclutadores, a los que lo que menos les interesa

es el progreso de la ciencia de la salud, pues su meta es el crecimiento de sus cuentas bancarias. (16 p.194)

Una auditoría de la CCSS precisó que, hasta el año 2000, los ensayos fase III ejecutados en la CCSS tenían un valor de 45 millones de dólares (15). Un ensayo clínico para testear una vacuna contra las infecciones por virus del papiloma humano (VPH-16 y VPH-18) empezó en 2004 con un presupuesto de 20 millones de dólares (17) (d).

Como en otros países, la industria prefiere tener relaciones a largo plazo con las instituciones y los administradores fieles. Entre 1993 y 2004, un miembro de la junta directiva de una CRO local dirigió 50 ensayos clínicos, que representaban el 27% de todos los ensayos que se realizaron en el país, y el director de otra CRO dirigió 24 (12%) (e). En 2004, un informe de la unidad de investigación y bioética de la CCSS informó que el 53% de los 83 ensayos que se realizaban en la institución tenían lugar en el Hospital Nacional del Niño.

Uno de los investigadores/administradores fieles, pediatra que ocupó la dirección del Hospital Nacional del Niño, llegó a ser ministro de Salud, no sin antes organizar una CRO para ejecutar ensayos clínicos. Le sucedió en el Ministerio una investigadora/administradora de ensayos clínicos que había ocupado la jefatura del Servicio de Infectología del Hospital Nacional del Niño, la dirección de la unidad de la CCSS que protege, regula, asesora y vigila los proyectos de investigación en humanos que se realizan en la institución, y que había ejecutado ensayos a través de una CRO local. La dirección de la empresa que administraba el cuantioso contrato del ensayo de la vacuna para el VPH, que se discutirá más adelante, estaba en manos de altos cargos del Ministerio. Se puede afirmar que las innovadoras han tenido una buena entrada en el Ministerio de Salud.

Una de las razones para organizar una universidad privada en Costa Rica fue ejecutar ensayos. Un administrador fiel, tras pedir un permiso de ausencia de un puesto importante en la CCSS, tomó el cargo de decano de Medicina de la nueva universidad, y seis años después ya se habían realizado 216 ensayos (16).

Los ensayos clínicos en Costa Rica han sido un buen negocio para los administradores fieles que también han recibido otros beneficios. En 10

años, un investigador/administrador participó en 17 congresos pagados por la industria en los cinco continentes: Quebec, Hong Kong, Kuala Lumpur, Acapulco, San Francisco, Washington, Lisboa, Estambul, etc.

En 1998, el Ministerio de Salud aprobó un reglamento de ensayos clínicos pero la Asamblea Legislativa lo objetó porque en su elaboración participaron personas vinculadas a la industria farmacéutica (18).

En 2010, a raíz de una demanda iniciada por la sociedad civil, la Sala Constitucional prohibió las investigaciones biomédicas hasta que hubiera una ley que las regulara. La Asamblea Nacional tardó cuatro años en aprobar la ley. Durante estos años solo se pudieron continuar los ensayos que ya estaban en curso en 2010, y las innovadoras utilizaron a sus investigadores fieles para influir en el proceso de discusión de la nueva ley.

Costa Rica, por su historia democrática, tiene una sociedad civil activa, que también participó en las discusiones promoviendo un proyecto de ley que tenía en cuenta los derechos humanos de los sujetos de investigación y se opuso a la última formulación del proyecto de ley promovido por las innovadoras y sus fieles investigadores/administradores:

Quienes se oponen a la iniciativa, especialmente un grupo de diputados y organizaciones [civiles] señalaron que la ley no cuenta con controles suficientes sobre los ensayos y contiene falsas éticas [...] Consideran que la ley no regula adecuadamente la investigación biomédica con seres humanos. (19)

La participación de los investigadores-administradores fieles en el debate quedó bien plasmada en la siguiente declaración de una diputada de la Asamblea Nacional:

Se ha dicho por parte de médicos que viven del negocio de aplicar protocolos de las farmacéuticas, que la gente se muere por falta de drogas que se están estudiando, que el país está sin investigación y detenido, haciendo creer que aplicar protocolos de investigaciones que ni siquiera se han hecho aquí es la única investigación que hace el país y dejando la idea de que solo ellos son los

científicos de Costa Rica; se ha apelado a la pérdida de empleos e inversiones [...] Esos señores y señoras que han vivido de la enfermedad de la gente y han servido de nicho para reclutar pacientes que les permitan alimentar los contratos para realizar fases de los experimentos, son los que han movilizado al sector de la salud, depositando falsas ideas de lo que esta diputada ha defendido sobre este tema y ha denunciado respecto al proyecto que se votará. (20)

En marzo de 2014 se aprobó la nueva ley, cinco días antes de un cambio de gobierno, resultado de las elecciones nacionales. El nuevo gobierno ha quedado encargado de la reglamentación de la ley.

Perú

En 2006, en Perú hubo elecciones nacionales y un cambio de gobierno. El nuevo ministro de Salud era el director del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Entre 2003 y 2006, el Instituto había implementado 43 ensayos clínicos y el nuevo ministro era el investigador/administrador fiel de casi la mitad de ellos.

El nombramiento significaba una pérdida económica de cierta importancia si, por conflictos de interés, dejaba temporalmente la dirección de la implementación de los ensayos, aunque no se sabe si siguió cobrando como investigador *in absentia*.

Las razones por las que un presidente nombra a sus ministros no suelen ser conocidas y responden a una variedad de necesidades políticas y de presiones de diferentes grupos políticos o comerciales. Por lo tanto, conocer las razones por las que este especialista de cáncer recibió el nombramiento de ministro solo se puede basar en conjeturas. Se trataba de un profesional reconocido por su cargo como director del INEN, sus trabajos de investigación y por sus muchas relaciones con las innovadoras. No es descartable que las innovadoras hubieran ejercido directa o indirectamente influencia en su nombramiento. Como ministro incrementó aún más su prestigio y sus contactos políticos que, posteriormente, serían útiles para las innovadoras. Como se verá, su paso por el

ministerio solo se prolongó el tiempo necesario para sustituir una normativa que dificultaba la realización de ensayos por otra que los facilitara.

La Oficina General de Investigación y Transferencia de Tecnológica (OGITT) es parte del Instituto Nacional de Salud (INS), entidad descentralizada del Ministerio de Salud. La OGITT es responsable de aprobar y supervisar los ensayos clínicos. En 2013, presentó un proyecto de multas administrativas en caso de incumplimiento de normas en la ejecución de ensayos. Por presiones de administradores fieles, el proyecto quedó archivado en la oficina del director de INS y nunca pasó a firma de la ministra (f).

Las palabras de expertos sobre la situación de los ensayos clínicos y de miembros de la institución reguladora de Perú han dejado claro el rol de los administradores fieles:

Los médicos investigadores tienen mucho interés en aumentar sus ingresos colaborando con la industria farmacéutica en los ensayos clínicos, y por ello aceptan todas sus exigencias [...] han adquirido poder y prestigio a través de los ensayos. (21)

LOS COMITÉS DE ÉTICA PANTALLA

En la mayoría de los países de América Latina, los ensayos clínicos no se pueden implementar sin la aprobación de por lo menos un CEI que asegure que los protocolos cumplen la normativa existente y protegen los derechos humanos de los sujetos. Deben verificar que los sujetos potenciales de investigación recibirán la información necesaria para entender la naturaleza del ensayo y otorgar su consentimiento informado.

Además, los CEI deben hacer el seguimiento del experimento para asegurar que se implemente de acuerdo al protocolo, que no se recluten ni se retengan pacientes contra su voluntad, y saber si se presentan efectos adversos severos no anticipados. Todas estas actividades requieren tiempo y recursos, que no suelen tener.

Los CEI pueden ser de dos tipos: institucionales o comerciales. Los comerciales, cuyo objetivo principal es valorar protocolos, se incorporan como fundaciones o como parte de la

fundación de un hospital, universidad o CRO, o como ONG, o sociedades anónimas.

Los CEI institucionales son, en teoría, independientes de la dirección del hospital o del centro de investigación en el que están ubicados, aunque en la práctica reciben presiones de sus administradores. Los promotores de los ensayos entregan a los centros de investigación costosos aparatos que pasan a ser propiedad de la institución al finalizar los ensayos. Los promotores también pueden pagar una regalía y contribuyen al prestigio de la entidad. Los CEI institucionales reciben presiones de la dirección del centro, de sus colegas y de los administradores fieles, y aprueban los protocolos en poco tiempo y sin o con mínimas objeciones (22,23).

Para evitar retrasos en la aprobación de los protocolos, ya sea en la toma de decisiones o porque se exijan modificaciones, se han organizado los CEI comerciales. El pago que reciben los CEI comerciales debe ser suficiente para llevar a cabo las actividades antes mencionadas; sin embargo, tampoco las realizan. Las innovadoras y/o los administradores fieles escogen los CEI que menos impedimentos ponen y más rápidamente aprueban los ensayos, y que cuando hacen inspecciones sean solo administrativas, sin consecuencias.

Nos referimos a los CEI comerciales y los institucionales que no tienen recursos (que son la mayoría) que aprueban protocolos en poco tiempo, como comités pantalla. Su principal función es legitimar las actividades de las innovadoras.

Argentina

En los últimos años se han aprobado normativas provinciales que van desplazando a los comités privados al requerir que todas las instituciones en las que se realizan ensayos clínicos tengan CEI y que las decisiones de estos comités se envíen a los CEI provinciales que poco a poco se están creando en las provincias. En 2011, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires ordenó la creación de un CEI central –como ya lo había hecho en 2009 la provincia de Buenos Aires– el cual debe recibir las evaluaciones de los CEI institucionales. Estos cambios son sin duda positivos, pero es demasiado pronto para saber si los CEI provinciales podrán frenar las presiones de la industria

farmacéutica que continuará exigiendo rapidez en la evaluación de los protocolos. La muy escasa información pública que existe sobre los CEI institucionales indica que el seguimiento a los ensayos, las pocas veces que lo hacen, es una actividad administrativa. Habrá que esperar para ver si los CEI centrales tendrán la capacidad para detectar errores en el proceso de recolección de datos y proteger los derechos humanos de los sujetos. El cardiólogo del Hospital Naval, que reclutaba pacientes rápidamente, era también famoso por la rapidez con la que obtenía la aprobación de los CEI.

En la provincia de Córdoba se realizan un tercio de todos los ensayos del país. Un peritaje realizado a petición de la Municipalidad de Córdoba descubrió que el CEI del Hospital Infantil Municipal permitió que el investigador (jefe de pediatría) y el coinvestigador principales estuvieran presentes en la reunión en que se discutió su protocolo (24).

En esta misma provincia, en 2005, un periodista investigador analizó las actas de la Comisión Provincial de Investigación en Seres Humanos, una de cuyas funciones era el control de los CEI. Descubrió que en 34 de las 75 reuniones que ese año mantuvo la Comisión había conflictos de interés. La Comisión solo tenía cuatro miembros y ocasionalmente las decisiones las tomaban una o dos personas (25).

El ensayo clínico mencionado que se realizó en la provincia de Santa Fe fue aprobado por un comité pantalla, creado a instancia del investigador principal para aprobar este ensayo, que se realizó sin permiso de la agencia reguladora.

La aprobación de un ensayo clínico de fase II sobre la inmunogenicidad de una vacuna combinada DTaP-IPV-HB-PRP-T comparado con Pentaxim y Engerix B Pediátrico a los 2, 4 y 6 meses de edad en niños sanos se inició en Argentina en octubre de 2004, después de recibir la aprobación de un CEI. En este caso, el investigador principal era también presidente del CEI y al aprobar el ensayo se violaron nueve párrafos de la Declaración de Helsinki y diez pautas de las Guías Éticas Internacionales del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (26). Tras iniciarse el estudio, en septiembre de 2005, la European Medicines Agency retiró la vacuna del mercado europeo por su baja inmunogenicidad contra la hepatitis B (27). Sin embargo, en 2006 un CEI argentino aprobó un ensayo clínico fase III con la misma vacuna.

En este caso, la falta de capacidad de la ANMAT quedó demostrada, pues la agencia aprobó el ensayo a pesar de que en julio de 2005 el Consejo de Bioética y Derechos Humanos para las Investigaciones Biomédicas de la Secretaría de Derechos Humanos de la Nación dictaminó que

...no debe ser autorizado para su realización.

Si el mismo se estuviera implementando actualmente, debería ser suspendido con los debidos recaudos para la protección de los sujetos participantes. (26 p.13)

Uno de los expertos argentinos de bioética de renombre internacional explicó la falta de independencia de los comités de ética institucionales:

Los comités de ética en las instituciones de salud tienen todavía un estatuto confuso, indefinido, y ha sucedido que directores de hospitales disolvieran el comité de ética porque habían rechazado un protocolo de investigación inadmisibles. (28)

Costa Rica

Los primeros ensayos de la mayoría de las vacunas los realizó, en las décadas de 1960 y 1970 el Centro Internacional de Investigación y Educación Médica de la Louisiana State University (LSU), sin autorización previa del gobierno. Al descubrir los hechos, el Ministerio de Salud pidió que en el futuro se le mantuviera informado. Sin embargo, se siguieron violando los principios éticos, por lo que el Patronato Nacional de la Infancia y un grupo de académicos llevaron a juicio al Centro Internacional, pero la corte declaró no tener jurisdicción sobre el caso porque, para la legislación costarricense, las violaciones éticas no constituían delitos (29).

La Asamblea Legislativa nacional decidió investigar las violaciones y descubrió que el CEI que aprobaba los protocolos no era independiente. El Centro Internacional de Investigación dependiente de LSU había nombrado a los miembros del CEI, que formaban parte del equipo de investigadores, y les había pagado por cada protocolo evaluado.

A causa de la bicefalia administrativa en salud que existe en Costa Rica, con la CCSS y el

Ministerio de Salud, se han aprobado varias normas para los CEI, a veces contradictorias. Como se ha comentado, el Ministerio ha estado más dispuesto a satisfacer a las innovadoras. A medida que los ensayos clínicos se iban transfiriendo de la CCSS al sector privado, los CEI privados iban aprobando protocolos de acuerdo a las necesidades de las innovadoras.

Un reglamento del Ministerio del año 1998 dio origen al Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS). Todas las organizaciones que implementaban ensayos clínicos deberían tener CEI acreditados por el CONIS, una rutina administrativa. En una reglamentación posterior del año 2003, el Ministerio añadía nuevas responsabilidades a los CEI: asegurar los derechos humanos de los sujetos y supervisar la implementación de los ensayos, responsabilidades que no han ejecutado.

Los investigadores principales y administradores fieles, conscientes de que las innovadoras seguirían utilizando sus servicios, decidieron crear CRO. Las CRO y las universidades crearon sus CEI privados y siempre que fuera posible implementaban los ensayos en instalaciones propias para no tener que seguir las normas de la CCSS. Así se entiende, por ejemplo, que entre 2005 y 2009 el 44% de los ensayos que se hicieron en Costa Rica fueran contra placebo (30 p.272). Fallas López, miembro de CONIS, expresó sin ambigüedad el rol perverso de los CEI privados al explicar que había dos que:

...se han prestado para que el negocio de las transnacionales se desarrolle con relativa tranquilidad, de conciencia incluso. El más importante es el de la Universidad de las Ciencias Médicas [...] Esta universidad, entre el 2000 y 2006, recibió 216 protocolos. (16 p.194-195)

En 2001, la CCSS creó un Consejo Ético Científico para los ensayos que se realizaban dentro de sus hospitales y tres CEI especializados: uno para ensayos con adultos, otro para menores y mujeres gestantes y el tercero para sujetos vulnerables y, en 2005, recreó los comités locales de bioética (CLOBI) para hacer seguimiento a los ensayos. La CCSS era más exigente que el Ministerio y prohibió ensayos fase I y II en mujeres embarazadas y niños mientras que el Ministerio de Salud los permitía.

Perú

Las investigaciones sobre los CEI en Perú coinciden en afirmar que no tienen capacidad ni financiación para realizar las funciones que les han sido asignadas. Un CEI privado aprueba en unos pocos días cerca del 40% de los ensayos clínicos que se realizan en el país.

Lecca García *et al.* (31) entrevistaron, en 2004, a miembros de 10 de los 19 CEI acreditados por la FDA que existían en el país y descubrieron que la mayoría tenía problemas de funcionamiento. Dos años después, Fuentes y Revilla (32) concluyeron que los CEI carecían de miembros preparados y de recursos, por lo que no podían dar seguimiento a los ensayos. Un tercer estudio (33) detectó que 80 de los 91 ensayos aprobados por los CEI tenían problemas que hubieran debido corregirse antes de iniciar el ensayo. Los autores concluyeron que las violaciones éticas eran frecuentes. Desde esas fechas se ha avanzado poco en fortalecer la capacidad financiera de los CEI: siguen sin recursos y sin personal capacitado.

RECLUTAMIENTO DE SUJETOS DE INVESTIGACIÓN, CONSENTIMIENTO EXPRÉS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En las sociedades de altos ingresos, con la excepción de EE.UU., los ciudadanos gozan de acceso a los servicios de salud y a los medicamentos, por lo que la oferta de acceso gratuito a un medicamento en fase de experimentación no es atractiva, excepto en el caso de enfermedades sin tratamiento o cuyos tratamientos tengan efectos adversos graves.

En la mayoría de los países de América Latina la clase media y alta accede a servicios médicos privados. Los trabajadores con empleo fijo suelen tener acceso a servicios de la seguridad social, en general, con acceso a medicamentos. Los pobres constituyen un porcentaje alto de la población y dependen de servicios públicos que, con excepciones, suelen ser de calidad clínica cuestionable, en los que el trato no es siempre amable y el acceso a los medicamentos, muy limitado. Es la población ideal para captar sujetos: abundante y fácil de reclutar (34).

Los reclutadores son los médicos de los servicios públicos que atienden esta población y, frecuentemente, reciben un pago por paciente reclutado (35). Los médicos explican a sus pacientes los beneficios de participar en los ensayos: recibir gratuitamente la última innovación fabricada en centros extranjeros y una atención médica con los mejores médicos en su especialidad (36). Los reclutadores son responsables de que los pacientes crean que están recibiendo el mejor tratamiento: "therapeutic misconception" (37). No les dicen que están participando en un experimento con riesgos (38). Los pacientes tienen gran confianza en la figura del médico y suelen aceptar sin más preguntas. Así se recluta rápidamente (39).

Antes de que el sujeto pueda incorporarse al ensayo clínico hay que obtener su consentimiento libre e informado, y asegurar que cumple con los criterios de inclusión/exclusión que establece el protocolo. Para obtener el consentimiento, los patrocinadores preparan un documento que explica la naturaleza del ensayo. El documento, que generalmente es largo, ha sido escrito por extranjeros que desconocen el léxico y nivel educativo de los lectores. La capacidad de los posibles sujetos para entender las explicaciones biológicas y la terminología propia de los ensayos que presenta el documento es muy limitada (40). Cuando los pacientes leen o les leen el documento, no entienden que van a participar en un experimento con riesgos y obligaciones que deben cumplir para que el experimento sea válido (41-43).

Conseguir que los sujetos entiendan cabalmente la naturaleza del experimento y sus obligaciones llevaría mucho tiempo, con el peligro potencial de que no acepten participar. Los administradores fieles han resuelto que la firma del sujeto es suficiente para demostrar que acepta libremente y que entiende lo que significa participar en el ensayo (44). Las autoridades regulatorias y los CEI latinoamericanos aceptan esta resolución. Nadie verifica si este consentimiento, al que nos referimos como consentimiento expreso, es libre e informado.

Los criterios de inclusión y exclusión determinan las características que debe tener el sujeto, y no todos los pacientes seleccionados las cumplen. La búsqueda de pacientes puede retrasar el ensayo y los administradores sienten presiones para incumplir los criterios (45). La verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión es

difícil, por lo que los CEI, las agencias reguladoras o las empresas farmacéuticas no suelen hacerlo. Esto se descubre al hacer estudios exhaustivos cuando hay muertes o accidentes durante el ensayo.

Argentina

La ANMAT se creó en 1992, pero hasta 1997 no se publicó una normativa comprehensiva (Disposición ANMAT 5330/1997) que exigiera la autorización de la reguladora para iniciar un ensayo clínico. Para los investigadores la forma más rápida de ejecutar un ensayo es no informar a la agencia reguladora, con lo cual se ahorran tiempo en trámites.

En 2003, el Defensor del Pueblo de la Nación Argentina recibió una denuncia anónima afirmando que muchos de los resultados de los estudios sobre medicamentos oncológicos presentados en las reuniones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) entre 1998 y 2002 no tenían la autorización de la ANMAT. La Defensoría verificó 26 ponencias presentadas en 2001 y 2002 y descubrió que 16 ensayos no habían sido aprobados (46). Las conclusiones de la Defensoría (46 p.135-138) afirman que la ANMAT desconocía si los pacientes sabían que participaban en ensayos clínicos.

A pesar de la información que entregó el Defensor del Pueblo a la ANMAT, su Dirección de Asuntos Jurídicos no procesó los expedientes. La ANMAT reconoció al Defensor que no tenía medios para averiguar si se realizaban ensayos que no cumplían las normas de la Disposición ANMAT 5330/1997, de forma que no se sabe cuántos se ejecutaron sin consentimiento informado durante esos cinco años (1998-2003), ni si había consentimiento o si este era expreso. En 2007, el director de la ANMAT reconocía que dos de cada tres ensayos clínicos no estaban registrados (47).

En el Hospital Neuropsiquiátrico Braulio Moyano de mujeres en Buenos Aires se denunció que el consentimiento de las mujeres que participaban en ensayos clínicos no se había obtenido de acuerdo a la normativa, la cual exige que la persona legalmente responsable, generalmente un familiar o, en su ausencia, un juez, firme el consentimiento. En el hospital aceleraban el proceso haciendo firmar a las internas. El jefe del Comité de Docencia e Investigación del hospital explicó:

...todas las pacientes prestaron el consentimiento informado, pues no eran ni son insanas en el sentido jurídico, pues para ello hace falta un juicio de insania. Aunque uno está internado en un sistema psiquiátrico puede firmar. (10)

El secretario de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires afirmó ante la Justicia Federal que el director del hospital era el responsable de que se hicieran los ensayos sin autorización y fue retirado del hospital. La influencia política que tienen los administradores fieles quedó confirmada en este caso, ya que consiguieron que el director regresara unos años después para asumir de nuevo la dirección.

En el caso del Hospital Naval antes mencionado, después de que murieran varios pacientes, se hizo una investigación exhaustiva durante la que se descubrió que 80 de las firmas del consentimiento informado habían sido falsificadas. Los pacientes que firmaron explicaron que habían firmado un papel pero no sabían de qué se trataba. Además se habían alterado las historias clínicas para aparentar que los pacientes cumplían los criterios de inclusión. Aunque el administrador fiel de este ensayo tuvo que abandonar el hospital, no perdió su licencia médica y siguió trabajando en la práctica privada.

En el ensayo COMPAS, ya comentado, después de una investigación por la muerte de bebés, la ANMAT impuso una multa administrativa por incumplimiento de los criterios de inclusión y violaciones durante la obtención del consentimiento informado. Quizás la consecuencia más importante de este ensayo es que poco después de que la ANMAT impusiera las multas administrativas a los investigadores/administradores fieles y a GlaxoSmithKline, el interventor (director) de la agencia fue removido de su cargo sin explicación alguna. Este interventor había sido criticado por las cámaras argentinas que representan a las innovadoras por ser más exigente en el cumplimiento de las normas, con lo que se retrasaba la implementación de los ensayos. Las multas fueron la última gota que desbordó el vaso.

Una vez que el interventor abandonó ANMAT no se tardó mucho en tener una nueva norma que facilitaba el consentimiento expreso. En la versión previa al cambio de interventor la forma

de consentimiento decía: "Usted está aceptando participar en una investigación médica [...] de carácter experimental...", mientras que la nueva Disposición ANMAT 6677/2000 solo dice: "Este estudio de farmacología clínica está aprobado por la ANMAT..." No está en el vocabulario de las innovadoras referirse a los ensayos clínicos como experimentos; el término preferido es programa, estudio o proyecto por lo que se puede inferir que los administradores fieles influyeron en la preparación de la nueva Resolución.

Costa Rica

Desde un principio, los ensayos clínicos se hicieron en la población de los barrios marginados de la capital. En 1977 se aplicó la vacuna contra el virus respiratorio sincitial a más niños que los autorizados por el Ministerio y sin el consentimiento escrito de los padres (29). Entre 1991 y 1995, el Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas (ICIC) –una CRO organizada por un administrador fiel– realizó 35 ensayos. Los auditores de la CCSS descubrieron que en 14 ensayos no había información sobre si se había obtenido el consentimiento (48 p.17-19). Pero el ICIC no era la única institución que funcionaba sin controles. Los auditores de la CCSS habían llegado a la conclusión de que hasta julio de 1995, el Ministerio no tenía ningún control de los ensayos y detalló un número de violaciones éticas, entre ellas, la ejecución de ensayos clínicos en el Hospital Nacional del Niño por otra CRO, el Instituto de Atención Pediátrica, creada por un ex ministro de Salud sin la autorización de la oficina legal del hospital, y cuestionaron la validez del consentimiento informado ya que los formularios no se entregaron a la CCSS, dueña del hospital, y el staff médico del hospital no tenía conocimiento de su existencia (48).

La FDA raramente inspecciona la implementación de ensayos en el extranjero, pero aprueba medicamentos que se han experimentado en muchos países. Entre 1995 y 2000 hizo seis visitas de inspección a Costa Rica. Descubrió que, en varios casos, se obtuvo el consentimiento después de haber administrado el medicamento (8). Pedir una firma es una forma rápida de obtenerlo, sobre todo si el interés de los sujetos es recibir el medicamento y, en este caso, ya lo habían recibido.

Costa Rica ha sido una de las sedes más importantes del mundo para los estudios y ensayos sobre la vacuna para el virus del papiloma humano VPH-16 y VPH-18. Una buena parte de lo que se conoce sobre el VPH proviene de allí. La investigación sobre factores de riesgo empezó en 1985 en Guanacaste, por entonces, la región más pobre del país.

En 2004, empezó un ensayo clínico de cuatro años y han seguido otros hasta el presente. En el ensayo iniciado en 2004, ni la auditoría interna de la CCSS pudo acceder a los consentimientos informados (49 p.329). Un informe de la Junta Directiva del Colegio de Médicos (50) cuestionó las imprecisiones del consentimiento, las contradicciones en el texto, las omisiones y las manifestaciones que se podrían considerar engañosas. No se mencionaba que uno de los objetivos era monitorear la aparición de efectos adversos, ni que se estudiaba la efectividad de la vacuna en mujeres infectadas con VPH. Se daba a entender que la vacuna evitaría la infección por VPH pero no mencionaba que había una elevada probabilidad de que ya tuvieran la infección o la hubieran tenido. Aunque la ejecutora del ensayo era una empresa local privada, en el formulario del consentimiento informado aparecía el nombre de la CCSS, dando a entender a las participantes que la CCSS, una institución en la que los ciudadanos confían, era la ejecutora. Hay evidencia de que muchas de las mujeres no entendieron el consentimiento (50,51). También se daba a entender que el ensayo era de interés público cuando los mayores beneficiarios han sido las empresas privadas, en particular, la patrocinadora (g).

Cuando se comercializó la vacuna, su elevado precio impidió que la CCSS la comprara y la incluyera en el calendario de vacunación (h). La gran mayoría de mujeres en edad de vacunación en Costa Rica no se ha vacunado.

Una reportera investigadora entrevistó a mujeres que estaban participando en el ensayo (51). Al preguntar a una de ellas qué le habían explicado del proyecto, esta contestó que: “era una prueba que se iba a hacer a las muchachas, porque venía pegando eso que era un virus que daba por medio de... bueno, cuando uno tiene un señor”. Cuando tuvo efectos secundarios que calificó de serios, la explicación de la doctora de que se debía a que tenía muchas hormonas no la convenció; dos meses más tarde, después de experimentar molestias en

el pecho que nunca había sufrido, se retiró del ensayo sin dar explicaciones. Otra manifestó que le habían dicho que “las vacunas no traían consecuencias, que ya habían vacunado a más de mil muchachas...”. Otra que descubrió el engaño sobre la participación de la CCSS perdió la confianza y decidió no participar, aunque los encargados le dijeron que la CCSS lo había aprobado.

Perú

Como en otros países, los sujetos reclutados pertenecen a los estratos sociales bajos. Se considera que la mayoría de la población mayor de 15 años es analfabeta funcional (21). La primera información sobre ensayos clínicos data de 2004, ya que no se hacían inspecciones y no hay artículos publicados. En 2004, la OGITT consideró que la normativa vigente desde 1981 necesitaba actualizarse para responder al reto del creciente número de ensayos, la mayoría fase III. Por ello, junto con otras dependencias oficiales y tras consultar a la sociedad civil, preparó un proyecto de normativa. Expertos internacionales consideraron que el proyecto constituía un documento avanzado de gran alcance (21 p.403). En julio del 2006 fue aprobado como Decreto Supremo. Unas semanas después, el director del INEN, investigador principal de numerosos ensayos y buen ejemplo de administrador fiel, fue nombrado ministro de Salud, un caso semejante a lo que había ocurrido en Costa Rica. Al igual que el Hospital Nacional de Niños en Costa Rica, el INEN era una institución de prestigio en Perú. Durante las 56 inspecciones (32% de todos los ensayos) que la OGITT había realizado antes de que llegara el nuevo ministro y que fueron muy útiles para preparar la nueva normativa, se encontró con que el consentimiento informado del 17% de los ensayos ofrecía información que no se correspondía con el nivel de comprensión de los sujetos y no se aseguraba que estos entendieran la información; un 13% de los formularios de consentimiento omitían información necesaria; en un 10% no se informaba al sujeto sobre el seguro médico, la compensación e indemnización; en un 8% no se proveía en forma gratuita el producto que se estaba testeando ni los insumos relacionados con el ensayo; y en algunos casos no se mencionaba que el sujeto se pudiera retirar

cuando quisiera del ensayo, el consentimiento no tenía fecha y/o no estaba firmado, o se realizaba el ensayo sin consentimiento. Uno de estos últimos estaba bajo la dirección del nuevo ministro.

Una de las primeras acciones del ministro fue anular el recién aprobado Decreto Supremo e introducir rápidamente uno nuevo por el que:

...limitaron la protección de los voluntarios que participan en investigación... y se eliminaron todos aquellos aspectos normativos que no beneficiaban a los investigadores... [y] agilizar los procedimientos para satisfacer a la industria e investigadores... [el ministro como] investigador principal de un importante número de ensayos clínicos tenía interés en eliminar los aspectos que pudieran incrementar los costos y/o la duración de los ensayos. (21 p.403)

Durante su corta estancia como ministro (16 meses), antes de regresar a su antiguo puesto también eliminó el Comité de Ensayos Clínicos (CEC) que había creado el Instituto Nacional de Salud para fortalecer la capacidad técnica de la OGITT. La composición del CEC cambiaba de acuerdo a la naturaleza del ensayo, de forma que en cada caso podía incluir a los especialistas más destacados.

Posiblemente la industria innovadora y/o los administradores fieles tuvieron alguna influencia en el nombramiento de este ministro. Como se ha indicado, la normativa vigente era producto de un proceso de dos años y los afectados (CRO, ONG, universidades, laboratorios, etc.) conocían con anticipación que no respondía a las necesidades de las innovadoras. Para ellos era necesario un ministro que impidiera la implementación de la nueva normativa o la cambiara. Así se explica que el nuevo ministro, una vez hechos los cambios, voluntariamente renunciara y volviera a su cargo de director del INEN.

En una inspección de un ensayo fase III con diabéticos, se explica:

En los expedientes de los pacientes tratados con pioglitazona se dice que los pacientes han sido informados sobre el riesgo de cáncer de vejiga y han dado su consentimiento para seguir en el estudio, pero no hay ningún

documento firmado por los pacientes. En la entrevista con una paciente, esta dice que no tenía idea del riesgo (en presencia de personal del estudio). No se encuentran las historias institucionales para poder comprobar si los pacientes cumplen con los criterios de inclusión/exclusión. Dos de los pacientes no cumplen con los criterios de inclusión (Hemoglobina Glicosilada) y una paciente no cumple por tener valores alterados de TSH. (52)

En un estudio reciente realizado por personal de la OGITT, en el que se analizaron las entrevistas en profundidad realizadas a trece sujetos de investigación que participaban en ensayos de medicamentos para la tuberculosis y siete para VIH/sida, se encontró que el consentimiento informado sigue siendo una actividad simbólica: los sujetos siguen sin entender los formularios que firman y las explicaciones que reciben son incompletas (38). Solo dos de los 20 sujetos afirmaron que la razón para participar era contribuir al avance de la ciencia. El resto respondió que participaba porque le habían dicho que el tratamiento del “estudio” lo curaría más rápidamente, que el tratamiento era más corto que el habitual porque los medicamentos venían de EE.UU. y eran mejores, que si no tomaba el medicamento se moriría, que lo iban a cuidar y no se tenía que preocupar de nada, que así siempre tendría el medicamento. En las palabras de un sujeto: “Me dijeron: ‘hay un proyecto con un nuevo medicamento que se ha probado en EE.UU. y otros países y que nosotros lo estamos implementando acá’”.

Los términos que usaron los pacientes del ensayo de tuberculosis para referirse al experimento —que deben ser los que usan los administradores fieles y sus ayudantes— fueron: proyecto (cuatro de trece), estudio (cuatro), programa (dos), protocolo (uno), pruebas (uno) y solo uno ensayo clínico. Doce de estos trece pacientes no sabían el significado de “prueba aleatorizada”. Solo dos sabían el significado de “placebo”, mientras que del resto, una había malentendido la explicación, siete no sabían ni se lo habían explicado, dos no participaban en ensayos contra placebo, y uno explicó que placebo es: “efecto de placer... que le colocan algo que le hace pensar que no le va a doler... no va a causar efecto alguno”. Un sujeto

explicó que el documento que le entregaron y firmó se llamaba consentimiento, seis se refirieron al consentimiento como documento, otros seis como hojas para leer y firmar, y tres como contrato.

También se descubrió que las direcciones y los teléfonos de los sujetos que los administradores fieles habían entregado a la OGITT eran incorrectos o inválidos. Los CEI y los administradores fieles se quejaron de que la OGITT quisiera entrevistar a los sujetos, indicando que, por cuestiones de confidencialidad, no tenía derecho a hacerlo. No aceptaban que la agencia responsable de velar por la integridad de los ensayos confirmara el cumplimiento de la normativa.

Desgraciadamente, la OGITT no puede hacer nada con la información que obtuvo en estas entrevistas o en las inspecciones, porque no hay una norma que permita sancionar a los transgresores. Los intentos que se han hecho no han prosperado. La influencia de las innovadoras a través de sus administradores fieles es superior a la de la OGITT, en donde los profesionales que intentan exigir el cumplimiento de normas que implican retrasos a los ensayos clínicos son transferidos a otras dependencias del Ministerio o renuncian (i).

VIOLACIONES DE PRINCIPIOS ÉTICOS Y DE NORMAS

A lo largo del artículo se han mencionado las violaciones que se han documentado en los países estudiados. Los dos ensayos con el mayor número de sujetos, el COMPAS y el de la vacuna contra el VHP-16 y VHP-18, han estado plagados de conflictos de intereses y de violaciones éticas. A continuación se presenta una tipología parcial e incompleta de las violaciones de principios éticos en ensayos clínicos para acelerar la ejecución de los ensayos:

- Ensayos clínicos sin conocimiento de las autoridades y sin aprobación de CEI, comienzo de ensayos y recolección de información antes de tener la aprobación de los CEI y de la obtención del consentimiento informado.
- Nadie verifica si el consentimiento es libre e informado, ni si se ha obtenido después de haber

iniciado la implementación del ensayo. La mayoría de los sujetos de experimentación no pueden entender la información que se presenta en las formas de consentimiento informado y no saben lo que firman, no entienden los riesgos, derechos y responsabilidades que adquieren.

- No siempre se les informa a los sujetos que pueden retirarse del ensayo cuando quieran sin tener que explicar las razones.
- Se realizan cambios en los protocolos sin autorización de las agencias reguladoras o de los CEI.
- Se paga a los médicos que reclutan sujetos. Los sujetos son sus pacientes. Se violan los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos.
- Los CEI no protegen a los sujetos de experimentación ni hacen el seguimiento de los ensayos para verificar que cumplan con los principios éticos y normativos.
- Los CEI aprueban protocolos sin tener capacidad para entenderlos.
- Los CEI han aprobado ensayos que no tienen base científica.
- Los CEI comerciales tienen conflictos de interés.
- Los investigadores principales han participado en reuniones de los CEI en las que se discuten los protocolos que van a ejecutar.
- En los casos en los que se ofrecen seguros a los sujetos, estos no saben cómo utilizarlos. No hay evidencia de pagos de seguros cuando los sujetos han sufrido daños graves, o incluso la muerte.
- La farmacéutica puede pagar una compensación en caso de muerte, pero niega su culpabilidad.
- Conflictos de interés por parte de las autoridades sanitarias que aprueban normas y ensayos clínicos.
- Uso de recursos humanos y físicos públicos sin compensación, sin conocimiento de las autoridades reguladoras.
- Falta de comunicación o comunicación tardía de todos los efectos adversos serios.
- Falta de confidencialidad en el uso de historias clínicas.
- Falta de inspecciones de los ensayos por parte de las autoridades competentes.
- Falta de normativas para penalizar violaciones o, si existen, reticencia para imponer multas disuasivas o criminalizar comportamientos que producen daños físicos o psicológicos graves.
- Colecta de material biológico para exportarlo a

EE.UU. sin conocimiento de los donantes o sin que se les explique su uso, ni quienes puedan ser los beneficiarios, que suelen ser las empresas innovadoras.

- Información que debiera ser pública se mantiene como confidencial, bajo la excusa de que es un secreto industrial o que al hacerla pública se violaría la confidencialidad de los sujetos. El secreto es una excusa para que no se conozcan las violaciones éticas y normativas y los abusos a los que son sometidos los sujetos de experimentación.
- Información sobre las características de los ensayos que debiera ser de fácil acceso y pública se mantiene secreta o difícil de obtener: decisiones de los CEI, resultado de inspecciones, número de sujetos, lugares en los que se ejecutan, nombre de los hospitales y de los ejecutores, efectos secundarios, presupuesto de los ensayos, pago a los investigadores/administradores, etc.

La falta de transparencia impide cuantificar la frecuencia de estas violaciones. En relación con los consentimientos informados se puede decir que la violación es la norma. Los CEI pueden evitar estas violaciones y en algunos casos son responsables de ellas. El problema subsiste aunque varios comités hayan aprobado un ensayo. Por ejemplo, el ensayo de la vacuna contra el VPH lo aprobaron tres comités independientes: el de la Universidad Nacional de Costa Rica, una institución reconocida y prestigiosa; el del CONIS, órgano asesor del Ministerio de Salud que acredita los CEI y aprueba los ensayos clínicos en humanos; y el del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud adscripto al despacho del ministro de Salud responsable de ejecutar la investigación en salud pública.

LAS CONSECUENCIAS DE ACELERAR LOS ENSAYOS

La numerosa bibliografía sobre el cumplimiento de las recomendaciones médicas confirma que muchos pacientes no las entienden y no las cumplen, situación que es más frecuente

en pacientes con niveles educativos bajos, como la gran mayoría de los sujetos de investigación en América Latina. Si un sujeto no ha entendido las recomendaciones médicas y además no se ha enterado de que participa en un experimento y que la validez del mismo requiere cumplir estrictamente las recomendaciones que recibe, es muy probable, a no ser que se lo supervise de cerca, que no las cumpla. Si se enferma, puede acudir a otro médico que desconoce su participación en el ensayo o automedicarse, sin que sienta que debe comunicarlo al personal del ensayo (22).

Igualmente puede incurrir en conductas no autorizadas, por ejemplo, relaciones sexuales riesgosas o embarazos, consumo de alcohol o drogas ilícitas. Al no saber que participa en un experimento no da importancia a la transgresión. Además de las consecuencias que pueda tener en la salud del sujeto, la falta de seguimiento a las recomendaciones tiene un impacto importante en la validez de los resultados del ensayo.

Otros comportamientos de los administradores fieles en América Latina, consecuencia de las presiones para acelerar su ejecución, que ponen en entredicho la validez de los datos y violan principios éticos y normativos incluyen: 1) utilizar equipos en malas condiciones; 2) falsificar resultados analíticos; 3) no reportar efectos adversos; y 4) retener en el experimento sujetos que, por sus condiciones de salud, debieran ser retirados.

Los investigadores principales no temen las consecuencias civiles o criminales de las violaciones normativas porque cuentan con la protección de poderosísimas empresas transnacionales, conocen la lentitud y debilidad de los sistemas que, con excepciones, caracterizan a los sistemas jurídicos latinoamericanos y saben que si el caso llegara a juicio puede prescribir antes de que se prueben las irregularidades. En los pocos casos en los que ha habido sanciones económicas en América Latina, han sido tan pequeñas que no son disuasivas. Como se ha indicado, algunos investigadores/administradores fieles han sido despedidos por violaciones normativas o éticas, pero en ocasiones siguen trabajando en su práctica privada, reciben apoyo y recursos de las innovadoras o han vuelto a sus cargos.

La falta de controles durante la implementación del ensayo pone en peligro la validez de

los resultados. La posibilidad de que se aprueben medicamentos que no son seguros o eficaces aumenta, y si después de la aprobación y comercialización del medicamento aparecen eventos adversos serios, será retirado del mercado o se le asignará una "caja negra" (j). El retiro de medicamentos nuevos ha ido en aumento. En la década de 1980 se retiraron del mercado cinco medicamentos, en la de 1990 fueron 15 y, en la década de 2000, han sido 24.

En los últimos años se han comercializado muy pocos medicamentos innovadores, es decir, el aumento de los retiros no corresponde a un mayor número de medicamentos aprobados (53,54). Algunos autores han asociado el incremento con la exportación de ensayos clínicos a países de bajos y medianos ingresos.

El retiro de medicamentos tiene implicancias adicionales. Se ha afirmado que los recursos que se han empleado en la investigación y desarrollo (I+D) de los medicamentos que son retirados del mercado podrían haberse aplicado al desarrollo de tratamientos para enfermedades raras u olvidadas. También se ha afirmado que para las innovadoras es mejor negocio desarrollar medicamentos imitadores (*me-too*) ya que requieren menos recursos, se comercializan más rápidamente, a través del marketing obtienen una parcela del mercado y poniendo precios abusivos obtienen muy buenos márgenes. Como explican Fojo *et al.* (55) la mentalidad *me-too* destruye la capacidad innovadora.

CONCLUSIONES

En el modelo actual de I+D de medicamentos, la industria necesita incrementar el tiempo de exclusividad de ventas con precios

monopólicos. En parte, este objetivo se consigue reduciendo el tiempo de implementación de los ensayos. La Figura 1 sintetiza el flujo de interacciones que tienen lugar en América Latina para conseguir este objetivo.

Para que la implementación sea rápida, la industria necesita conseguir investigadores/administradores fieles, lo cual logra ofreciendo altas remuneraciones y beneficios marginales. Los gobiernos provinciales en Argentina convirtieron los ensayos de vacunas del neumococo en una obligación del Estado, y en los tres países analizados (Argentina, Costa Rica y Perú) modificaron la normativa que regula los ensayos en favor de la industria. Al lobby de los administradores fieles se une el de las organizaciones que dependen de las innovadoras, tales como CRO, universidades, laboratorios, etc.

La población de escasos recursos, con acceso limitado a servicios médicos y medicamentos, es la población ideal para captar sujetos: abundante y fácil de convencer. Los comités pantalla son necesarios para las innovadoras y los administradores fieles precisamente por ser una pantalla: dan la apariencia de que hacen y por eso la industria los necesita. Hay voces en EE.UU. que piden la disolución de los CEI, pero la industria se opondrá o buscará una alternativa que consiga el mismo objetivo. Los comités ponen el sello de excelencia en los protocolos; aprueban, pero no comprueban lo que pasa a lo largo del ensayo.

El resultado del proceso actual de implementación de ensayos es que no se conoce la calidad de los datos que se obtienen y se utilizan para conseguir la aprobación de los medicamentos. Lo importante para las innovadoras es incrementar los días de exclusividad de ventas. Además de una ejecución rápida, la industria tiene otras formas de alargar el periodo de exclusividad en el mercado: el *evergreening* es una en auge.

NOTAS FINALES

a. Los ensayos clínicos tienen cuatro niveles: la fase I es para testear la seguridad y características farmacocinéticas del medicamento en un número pequeño de sujetos; en la fase II se inicia el estudio de la eficacia y se verifica la seguridad en un grupo mayor (generalmente entre 100 y 200 sujetos); la fase III confirma la efectividad del medicamento,

monitorea efectos secundario y lo compara con placebo si no hay otro medicamento para la enfermedad, o con otros tratamientos habituales entre grandes grupos de personas; la fase IV no es obligatoria y tiene lugar una vez que el medicamento está comercializado. Se considera como una fase de vigilancia, pero se sabe que las empresas farmacéuticas la emplean con frecuencia como un medio de marketing.

- b. El ensayo COMPAS fue multinacional y se implementó también en Panamá y Colombia con un número mucho más pequeño de bebés. Originalmente en Argentina se iba a ejecutar en 17.000 bebés, pero la muerte de 12 bebés originó la investigación que descubrió las violaciones normativas y se paralizó el estudio cuando se había vacunado cerca de 14.000.
- c. La Caja Costarricense de Seguridad Social (CCSS) es una institución descentralizada del Ministerio de Salud. De acuerdo a la Constitución, goza de independencia decisoria sin necesitar la aprobación del Ministerio. Ofrece servicios integrados de salud, desde atención primaria a hospitalaria de alta tecnología, al 90% de la población e incluye servicios farmacéuticos. Funciona como un seguro social y los servicios son gratuitos para los indigentes.
- d. En Costa Rica los ensayos sobre el VPH y sobre la vacuna empezaron en 1985 y continúan hasta hoy.
- e. Hay que tener en cuenta que la población del país en 2000 era de 3.800.000 personas. La densidad de ensayos clínicos por población es una de las más altas del mundo.
- f. Entrevista con funcionario de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) de Lima, Perú, en abril 2012.
- g. Los estudios sobre el VPH los realizó el Instituto de Cáncer de los National Health Institutes (NHI) de EE.UU. Los NHI transfirieron toda la información recabada durante varios años a la farmacéutica y están financiados con fondos públicos, por lo que la farmacéutica recibió un importante subsidio público. Este modelo es el normal, no solo en el desarrollo de nuevos medicamentos, sino en muchos otros productos cuya investigación básica la paga el gobierno a través de becas.
- h. Comunicación personal con el responsable del formulario de la Caja Costarricense de Seguridad Social, en julio de 2014.
- i. Comunicación personal con un alto funcionario de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) de Lima, Perú, en abril de 2012.
- j. La FDA asigna a un medicamento la llamada "caja negra" para advertir que tiene efectos adversos muy graves y advierte que su uso se debe restringir a casos para los cuales no hay otras alternativas de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Roy AS. Stifling new cures: The true cost of lengthy clinical trials. Project FDA Report [Internet] 2012;(5) [citado 12 nov 2014]. Disponible en: http://www.manhattan-institute.org/pdf/fda_05.pdf.
- Light DW, Warburton RN. Demythologizing the high cost of pharmaceutical research. *BioSocieties*. 2011;6:34-50.
- Millman J. Does it really cost \$2.6 billion to develop a new drug? *The Washington Post* [Internet]. 18 nov 2014 [citado 20 nov 2014]. Disponible en: <http://www.washingtonpost.com/blogs/wonkblog/wp/2014/11/18/does-it-really-cost-2-6-billion-to-develop-a-new-drug/>.
- The Berne Declaration. Clinical drugs trials in Argentina: Pharmaceutical Companies exploit flaws in the regulatory system [Internet]. Lausana (Zurich): BD; 2013 [citado 1 oct 2014]. Disponible en: http://issuu.com/declarationdeberne/docs/1309_argentina_final_report_eng.
- Eisenstein EL, Collins R, Cracknell BS, Podesta O, Reid ED, Sandercock P, Shakhov Y, Terrin ML, Sellers MA, Califf RM, Granger CB, Diaz R. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clinical Trials*. 2008;5(1):75-84.
- Bodenheimer T. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):1539-1544.
- Kline D. Clinical trials in Latin America [Internet]. DataEdge: 2001 [citado 1 oct 2014]. Disponible en: <http://www.fast-track.com/pdfs/ClinicalTrialsLatinAmerica.pdf>.
- De Young K, Nelson D. Latin America is ripe for trials and fraud. *The Washington Post* [Internet]. 21 dic 2000 [citado 12 oct 2014]. Disponible en: <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2008/10/01/AR2008100101182.html>.
- Wainfeld M. Cobayos de tercera edad para una prueba ilegal. *Página/12* [Internet]. 26 mar 2007 [citado 10 oct 2014]. Disponible en: <http://www.pagina12.com.ar/diario/elpais/1-82337-2007-03-26.html>.

- com.ar/imprimir/diario/sociedad/3-158362-2010-12-09.html.
29. Trejos A. Las actividades del ICMRT en Costa Rica. Universidad. 4 abr 1977.
30. Ugalde A, Homedes N. Un pequeño país para las grandes farmacéuticas: los ensayos clínicos en Costa Rica. En: Homedes N, Ugalde A, coordinadores. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. p. 267-292.
31. Lecca-García L, Llanos-Zavalaga F, Ygnacio-Jorge E. Características de los comités de ética en investigación del Perú autorizados para aprobar ensayos clínicos. *Revista Médica Herediana*. 2005;16(1):3-10.
32. Fuentes D, Revilla D. Acreditación de comités de ética en investigación como parte de un proceso. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2007;68(1):67-74.
33. Minaya-Martínez G, Díaz Sandoval R. Capacidad de evaluación de los ensayos clínicos por los comités de ética. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2008;21(4):3-10.
34. Freitas CBD, Schlemper Jr B. Avances y desafíos de la investigación clínica con medicamentos nuevos en Brasil. En: Homedes N, Ugalde A, coordinadores. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. p. 239-265.
35. Homedes N, Ugalde A, coordinadores. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012.
36. Rodrigues DG. Clinical Research and drug development in Latin America: weighing the pros and cons, talking about the future. *Journal of Investigative Medicine*. 2007;55(5):223-229.
37. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C. 1982. The therapeutic misconception: Informed consent in psychiatric research. *International Journal of Law and Psychiatry*. 1982;5(3-4):319-329.
38. Minaya Martínez GE. Los usuarios de hospitales públicos que son incluidos en ensayos clínicos: El conocimiento sobre sus derechos y obligaciones. [Tesis de Maestría]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2014.
39. Goldfarb NM. Clinical outsourcing strategy: selecting partners and managing relationships. *Journal of Clinical Research Best Practices*. 2009;5(5).
40. Cerdán A, González Arreola A, Verástegui Avilés E. ¿Quién decide?: El consentimiento informado en los pacientes con cáncer en México. En: Homedes N, Ugalde A, coordinadores. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. p. 373-388.
41. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncology*. 2008;9(5):485-493.
42. Jegede AS. Understanding informed consent for participation in international health research. *Developing World Bioethics*. 2008;9(2):81-87.
43. Shafiq N, Malhotra S. Ethics in clinical research: Need for assessing comprehension of informed consent form? *Contemporary Clinical Trials*. 2011;32:169-172.
44. Concar D. A Bitter Pill: Exporting drug trials to the developing world. *Amnesty International Magazine*. Summer 2003.
45. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, Elbourne DR, Francis D, Garcia J, Roberts I, Snowdon C. What influences recruitment to randomised controlled trials: A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2006;7:9.
46. Mondino E. Informe especial sobre ética en la experimentación con humanos y el deber del Estado nacional. Buenos Aires: Defensoría del Pueblo de la Nación; 2003.
47. Young G. Dos de cada tres ensayos clínicos no están registrados. *Clarín* [Internet]. 9 dic 2007 [citado 10 oct 2014]. Disponible en: <http://edant.clarin.com/suplementos/zona/2007/12/09/z-04215.htm>.
48. Caja Costarricense de Seguro Social, Unidad Auditoría Operacional. Informe sobre evaluación del convenio Caja Costarricense de Seguro Social/ Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas para el desarrollo de proyectos de investigación en el área de la Salud (AO-360-95). San José: Gerencia División Técnica; 1995.
49. León González F, Vargas Navarro I. Los derechos fundamentales de los seres humanos sometidos a experimentación y observaciones con fines experimentales en centros hospitalarios, educativos u otros, y la normativa costarricense. [Tesis de Grado]. San José: Facultad de Derecho, Universidad de Costa Rica; 2006.
50. Paez Montalvan CA. Informe preliminar a la Junta Directiva del Colegio de Médicos sobre el llamado Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG). San José: 29 may 2005.

51. Vargas Carmona E. Epidemia de ensayos clínicos. *Pregonera*. 2005;5(11).
52. Inspección del ensayo clínico EC-INS 044-09. Lima: OGITT; 2011.
53. Even P, Debre B. Guide des 4.000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux. Paris: Cherche Midi; 2012.
54. Prescrire. The 2012 Prescrire Awards: a yearly round-up from the editors of independent French journal *Prescrire* [Internet]. 2012 [1 oct 2014]. Disponible en: <http://english.prescrire.org/en/115/447/48383/2412/SubReportList.aspx>.
55. Fojo T, Mailankody S, Andrew A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics-The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity. *JAMA Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 2014;140(12):1225-1236.

FORMA DE CITAR

Ugalde A, Homedes N. El impacto de los investigadores fieles a la industria farmacéutica en la ética y la calidad de los ensayos clínicos realizados en Latinoamérica. *Salud Colectiva*. 2015;11(1):67-86.

Recibido: 15 de noviembre de 2014

Aprobado: 29 de enero de 2015



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio, se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.