

HACIA UN SISTEMA REGIONAL DE EVALUACIÓN ÉTICA DE INVESTIGACIONES EN SALUD

Susana Vidal *

El nuevo orden internacional y la realidad en América Latina.

Un somero análisis de la situación de la investigación biomédica internacional en los países de la región luego de los años 90 muestra que a partir de esta década se produjeron cambios muy importantes en el modelo de investigación clínica, en gran medida reflejo de la estrategia de mercado de las empresas farmacéuticas, que insertaron conflictos de interés en prácticamente todos los eslabones de la cadena del medicamento.

Así desde la investigación y desarrollo, hasta la comercialización y consumo de los

medicamentos, se visualizan innumerables situaciones de alta irregularidad que se han venido denunciando en los últimos años, incluyendo tanto las negociaciones para normas de registro y patentamiento como las vías que la industria ha empleado para hacer más efectivas sus ganancias incidiendo en los prescriptores, (a través de la información a la que acceden, a través de la llamada educación médica continua, con pagos y compensaciones directos por prescripción, y hasta sobornos)(1, 2, 3), con los llamados estudios siembra (4) y finalmente, la comercialización y la acción directa sobre los usuarios a través de la propaganda masiva.

La situación de la Región puede visualizarse desde diversos aspectos:

1- En primer lugar vale comentar que el desarrollo y la vigencia de regulaciones en América Latina y El Caribe lleva, apenas unos pocos años, menos de 10 y apenas dos en la mayoría de los países, donde las hay.

Diversos países han ido construyendo sus normas y regulaciones a costa de duros debates y en ocasiones de marchas y contramarchas que han determinado logros y fracasos muy contrastantes. Brasil puede mencionarse como uno de los pioneros en este campo, que ha

(1) - Elliott Cari. "Pharma goes to the laundry: Public Relations and the business of medical education", Hastings Center Report, 2004. 34 (5): 18-23.

(2) - Relman Arnold. Angelí Marcía. "How the drug industry distorts medicine and politics America's Other Drug Problem", The new vcpubüc, 2002 December 16.: 27- 41

(3) - Bodenheimer Thomas, "Uneasy Alliance. Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry". N Engl J Med . 2000, 342 (20): 1539- 44.

(4) - Hill Kevin P: Ross Joseph S. et al. "The ADVANTAGE Seeding Trial: A Review of Interna! Documents". Armáis of interna! Medicine, 2008. 144 (4): 51-55

18. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

desarrollado uno de los más interesantes modelos que se pueden ver en la región.

Existe, sin embargo una gran heterogeneidad entre los textos de estas normativas y en especial en los derechos que están protegidos en ellas (5).

En general estas normativas están separadas de las políticas sanitarias e incluso de las políticas de medicamentos, así como de las áreas en donde deben identificarse las prioridades y las necesidades en investigación clínica en el marco de sistemas sanitarios, en ocasiones fragmentados y desregulados.

Por su parte existe un fuerte crecimiento de la investigación multinacional en la región (6) que es el resultado de varias probables causas: por un lado el reforzamiento de las normativas en los países centrales, en particular en EEUU, lo que sumado a la gran heterogeneidad o mayor flexibilidad de las normativas en los países de la región, permite investigar con estándares diferentes a los que son exigidos en los países de origen, (distintas versiones de los mismos protocolos, por ejemplo).

Si se tiene en cuenta que existe, al mismo

tiempo, menos rigidez en la evaluación ética de algunos Comités de Ética de la Investigación (CEI) los que no siempre cuentan con la experiencia necesaria para el desarrollo de su tarea, ello completa un terreno más favorable para la industria. Sumado a ello, los costos son más bajos, y existen menores riesgos de litigios legales debido a que los montos a pagar por las compañías aseguradoras son diferentes en los países desarrollados que en los del tercer mundo.

Grandes capas de población están dispuestas a dar CI sin cuestionamiento alguno, debido al alto grado de analfabetismo real y/o funcional y a la confianza que la población tiene en sus médicos ante una fuerte tradición cultural paternalista, lo que genera menor cantidad de demandas y bajos costos, en caso de que se inicien.

Finalmente, se ha visualizado un menor porcentaje de reporte de eventos adversos, debido a poca información de los consumidores o de los sujetos de investigación, cuestión que también modela los resultados que se obtienen haciéndolos más exitosos.

2- El nuevo modelo de investigación biomédica llamado "privatizado", se ha estructurado por fuera de los centros académicos a través de empresas de investigación por contrato (CROs)(7) o de manera directa con los investigadores.

Este modelo ha determinado un cambio en la forma de pago por la investigación que, de inversión académica e incentivos a los investigadores universitarios, (como fue hasta principios de los años 90) ha pasado a pago directo, (en ocasiones con importantes montos) a los nuevos investigadores del sector privado, que a su vez contratan a otros nuevos investigadores de centros asistenciales, para el reclutamiento de pacientes, la mayor parte de los cuales nunca figurarán en una publicación final de trabajos y, en general, cuentan con poca experiencia en el sector.

Así, las influencias de la industria farmacéutica son múltiples, influye en los comités editores de revistas, paga a conferencistas de alto prestigio(8), financia gran parte de la llamada educación médica continua (en EEUU casi el 60 %) (9) y, finalmente, también hace aportes para

(5) - Vidal Susana M., "Ética o mercado, una decisión urgente. Lineamientos para el diseño de normas éticas en investigación biomédica en América Latina", en: Keyeux, G; Penchaszadeh. V.; Saada. A. (orgs.), investigación en seres humanos, UNIBIBLOS UNESCO, Bogotá, 2006, pp: 191-132

(6) - Glickman, Seth W. McHutchison J, et al. "Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research", New Eng J A J ed, (2009) 360; 8: 816-823

(7) - La tarea de los CROs puede abarcar desde el diseño del estudio, la contratación de profesionales, la estrategia de reclutamiento de pacientes, la provisión de un IRB, si no lo hubiera en el lugar, hasta los medios para la protección de los sujetos de investigación.

(8) - Smith Richard, "Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows", BM.J, 2003, 326:1202-1205

(9) - Elliott Cari. Pharma goes to the laundry. Op Cit

19. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

la realización de reuniones internacionales de ética de la investigación que producen algunos de los llamados "consensos" que luego son tomados como documentos referentes en nuestros países.

3- Al mismo tiempo, se está desarrollando para la región una iniciativa educativa con el respaldo del Centro Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU. El objetivo es formar expertos que lideren el proceso de evaluación ética en investigación en países en vías de desarrollo con una inversión de 5,6 millones de dólares, contando con la colaboración de distintos centros y universidades de los EE.UU. y contrapartes locales. Ello, conduce sin duda a un verdadero intento de hegemonizar la capacitación en la línea del pensamiento principalista, heredero de la tradición angloamericana.

4- La mayoría de las investigaciones que se realizan en nuestros países no dan cuenta de las necesidades de salud locales. Estas necesidades se evalúan a través del impacto

que producen determinados factores de riesgo como causa de enfermedad y muerte en cada país y región. Cada vez es mejor conocido que en los países de bajo ingreso muchas de las enfermedades se relacionan con determinantes sociales que derivan directamente de las condiciones de vida de las comunidades (10).

Además, existen escasas innovaciones dentro de los registros de medicamentos en los últimos años por la FDA y de ellas en un alto grado son para el tratamiento de patologías de baja incidencia (11). De este modo, el tratamiento de enfermedades como el chagas, el paludismo o la fiebre hemorrágica, no constituyen las principales prioridades de la Industria, lo que ya hace algunos años ha sido llamado por la OMS, inequidad 90/10 (12).

La contribución de la investigación clínica farmacológica al desarrollo humano y la salud integral ha ido decreciendo en los últimos años, y no se investiga en aquello que no será rentable para las empresas, por tanto no se invierte en nuevas drogas para el tratamiento

de enfermedades prevalentes en países con bajo poder adquisitivo (13).

5.- Finalmente, las formas del reclutamiento de pacientes en nuestros países muestran algunas características; mientras en algunos centros o grandes hospitales se investiga en el marco de programas de asistencia docencia investigación cumpliendo todas las normativas, (en general con comités de gran experiencia y calidad), en otros lugares, se reclúan pacientes en centros de primer y segundo nivel por parte de jóvenes investigadores, en consultorios, en zonas rurales, en dispensarios y en comunidades originarias. Hay una innumerable cantidad de formas irregulares de reclutamiento como derivaciones de una institución a otras, por sólo mencionar una.

En algunos países se desarrollan investigaciones sin evaluación y en centros donde los directores no han dado su autorización, con serias deficiencias en el proceso de CI en particular en las poblaciones más vulnerables que no suelen comprender y

(10) - Algunos de estos determinantes son: ser joven, la exclusión social, el trabajo, el desempleo, las aflicciones, el estrés, la alimentación, el transporte. Para ampliar véase: "Social Determinants of Health: the solid", Fac. 2nd edition. WHO Regional Office for Europe, Edited by Richard Wilkinson and Michael Marmot. Denmark, 2003.

(11) - Entre 1998 y el 2002 fueron aprobadas 115 nuevos medicamentos por la FDA. de ellos solo el 32 % es decir 133 fueron nuevas moléculas y finalmente solo 58 (el 14 % del total) fueron consideradas innovaciones es decir nuevas y que aportan una perspectiva de eficacia al tratamiento de las enfermedades, es decir un promedio de 12 por año. Debe considerarse que ellas fueron decreciendo teniendo solo 7 en 2001 y 7 en 2002. Véase Angeli Marcia. La verdad acerca de la industria farmacéutica. Grupo Editorial Norma. Bogotá. 2006, 75-95.

(12) - Ad Hoc Committee on Health Research. Investing in health research and development. Geneva: World Health Organization. 1996.

(13) - Priority Medicine for Europe and the World. World Health Organization. Department of Essential Drugs and Medicine Policy. 2004: 122-129. A fines de los 80 las compañías realizaron un proceso de consolidación empresarial y fusiones (Glaxo y Wellcome, Saridoz y Giba Geigy, Roche y Synthex), centrándose en áreas más rentables. Para ampliar sobre el tema puede verse Relman. Arnold; Angeli, Marcia, "How the drug industry distorts medicine and politics. America's Other Drug Problem". The New Republic, 2002: December 16: 27-41.

20. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

desde ya no están en condiciones de leer extensos documentos, en ocasiones de más de 10 páginas.

Muchos CEI no cuentan con la formación o experiencia suficiente para evaluar determinados temas, (pocas veces tienen en cuenta cuestiones de justicia distributiva o la imposición de las cargas de la participación en investigación de los grupos más vulnerable para beneficio de los más privilegiados (14), y en muchos países, (si no en la mayoría) no cuentan con la posibilidad de realizar la evaluación metodológica del protocolo, primer paso para cualquier evaluación ética.

Finalmente, los protagonistas de este escenario, los ciudadanos, (potenciales sujeto de investigación) suelen desconocer de manera absoluta las implicancias legales, éticas y sociales de la investigación clínica y en particular sus propios derechos cuando participan de ella.

Las condiciones de salud en América Latina y el Caribe

De la mano de la situación que ha sido desarrollada hasta aquí, el contexto de inequidad en América Latina, se ha profundizado con el nuevo orden económico internacional vigente en los últimos años.

En el año 2000 las Naciones Unidas propusieron

los llamados Objetivos de Desarrollo del Milenio destinados a llevar adelante acciones para cambiar las condiciones de extrema pobreza e inequidad reinantes en el planeta: "constituyen un plan convenido por todas las naciones del mundo y todas las instituciones de desarrollo más importantes a nivel mundial"(15).

El Objetivo número uno es el de "erradicar la pobreza extrema y el hambre" y su primera meta es: "Reducir a la mitad, entre 1990 y 2015, el porcentaje de personas cuyos ingresos sean inferiores a 1 dólar por día."

Es interesante ver cómo ha ido evolucionando esta situación desde que la propuesta fue realizada. Hoy ya se sabe que esa meta no se alcanzará y que América Latina pagará un costo humano de 44 millones de individuos que se mantendrán en condiciones de pobreza extrema o indigencia.

Según los datos consignados por las principales agencias del mundo, puede visualizarse que los pobres son menos pobres en la mayoría de las regiones y ha disminuido la proporción de personas que viven con menos de un dólar por día, sin embargo la reducción de la pobreza ha ido acompañada de un aumento en la desigualdad (16).

Los beneficios del crecimiento económico en

los países en desarrollo se han distribuido de manera desigual, tanto dentro de un mismo país, como entre los distintos países. Entre 1990 y 2004, la proporción del consumo nacional que corresponde a la quinta parte más pobre de la población en los países en desarrollo disminuyó de 10.3 a un 8.7 por ciento. La creciente desigualdad de ingresos resulta especialmente preocupante en Asia oriental, América Latina y el Caribe y en el África subsahariana, donde el 20% de la población más pobre representa un porcentaje extremadamente bajo del ingreso. En el cuadro que sigue se puede visualizar la manera en la que está distribuido por quintiles el ingreso mundial entre todas las personas, sin importar el lugar donde vivan. Sin embargo se pone de manifiesto el lugar que ocupan los países del tercer mundo en el pie de la copa que podría llamarse "de la inequidad" y el que ocupan los países centrales donde se encuentran la mayor parte de los ricos.

Tomado del Informe sobre Desarrollo Humano 2005 del PNUD.

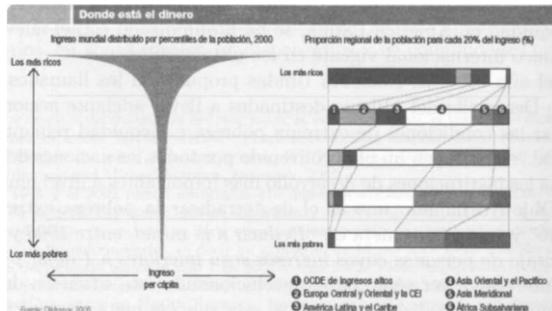
El Informe sobre Desarrollo Humano del PNUD establece: "El ingreso total de los 500 individuos más ricos del mundo es superior al ingreso de los 416 millones más pobres".

(14) - Martyn Robyn, "Undue inducement in clínica lesearchen", Lancet, 2005, 366: 275:276

(15) - ONU, Objetivos de Desarrollo del Milenio, disponible en <http://www.un.org/spanish/millenniumgoals>

(16) - Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), Informe sobre Desarrollo Humano 2005, Ediciones Mundl-Prensa, 2005: 5.

21. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud



Más ilustrativos son los datos que ha presentado en el año 2007 la CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe) sobre la situación en la región:

1. América Latina cuenta con 561 millones de habitantes. De ellos

- 125 millones no cuentan con acceso regular a servicios básicos de salud
- Más de 61 millones se encuentran sin abastecimiento de agua
- Casi 146 millones están sin servicios de saneamiento
- Hay 2,4 millones infectados por el VIH
- Existen 685 mil niños con el esquema de vacunación incompleto, 370 mil casos de tuberculosis (en 2002). 850.000 casos de paludismo (en 2003).
- 1,9 muertes maternas cada 1.000 nacimientos y ya es sabido que la crisis mundial empeorará estas condiciones.

Esta realidad no es ajena a la investigación en salud, la mayor parte de los determinantes

sociales del proceso salud enfermedad, así como las enfermedades prevalentes, deberían ser abordados como prioritarios en la definición de objetivos en I&D.

La realidad antes descrita de progresiva desigualdad, también plantea el necesario interrogante de quién asume las cargas de las investigaciones y quienes disfrutan de los beneficios que ellas aportan. Es importante saber en qué grado los participantes de las investigaciones farmacológicas, y las comunidades en las que ellos viven (que cada vez más pertenecen a los países marcados por la inequidad y la pobreza), habrán de tener acceso a los beneficios que ellas produzcan, si son exitosas, y en qué medida la participación de los involucrados será el resultado de una decisión libre en el marco de sistemas sociales injustos, poblaciones con alto grado de analfabetismo (real o funcional), y necesidades humanas básicas no satisfechas.

Existe sin duda una urgencia para los países de la región de definir algunas líneas que orienten el proceso de I&D en salud.

Una primera pregunta a formularse es si los países de la región deberían participar de la investigación biomédica internacional, desarrollada por la industria farmacéutica tal cual está planteada en la actualidad. La respuesta a este interrogante debe necesariamente incluir consideraciones acerca del aporte a la salud que la investigación

biomédica realiza en los distintos países, o si se trata en muchos casos de negocios ventajosos para algunos grupos o personas (desde ya, también locales).

Un segundo interrogante es indagar sobre las causas por las que no se cuenta (salvo algunas excepciones) con políticas sanitarias que establezcan una vinculación directa entre I&D en medicamentos con los programas sanitarios, lo que daría una pronta respuesta a la pregunta antes planteada.

Estas sin duda son respuestas que deben dar con urgencia los gobiernos de la región apuntando a la construcción de sistemas sanitarios justos con plena vigencia de los derechos de las personas y que apuesten a la búsqueda eficaz de vías para resolver las principales causas de enfermedad y muerte, teniendo a la investigación en salud como una de estas vías. Al mismo tiempo que estableciendo mecanismos eficientes de protección de los derechos de los participantes de todas las investigaciones que se desarrollen.

Un camino necesario: Un sistema regional de evaluación ética de las investigaciones en salud. La noción de sistema alude a un conjunto ordenado de distintos componentes organizados que interactúan entre sí de manera sinérgica para el logro de determinados objetivos.

En los últimos años se ha comenzado a

22. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

promover que la forma de llevar a cabo investigaciones con efectiva protección de los derechos de las personas sea a través de sistemas de evaluación y fiscalización de la investigación en salud.

Ya la OMS en el año 2000 produjo uno de los primeros documentos donde ello quedaba plasmado en una recomendación internacional en el intento de fortalecer la capacidad de revisión ética de las investigaciones biomédicas, la creación de los organismos evaluadores, (los CEI) y, posteriormente, el seguimiento por parte de organismos gubernamentales de los mismos (17).

En ella ya se establecía: Los países, instituciones y comunidades deben esforzarse en desarrollar CE y sistemas de evaluación ética, para asegurar la más amplia cobertura de protección de los potenciales participantes en la investigación, para contribuir a la más alta calidad posible en la ciencia y la ética de la investigación biomédica (18).

Así es probable que ninguna iniciativa que tenga como objetivo la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los individuos, como establece la mayor parte de las normativas internacionales, sea eficaz si no

es parte de un sistema integrado, dentro de cada país, en primer lugar y a su vez dentro de la región.

En el caso de América Latina, parece indispensable que las iniciativas estén relacionadas entre los países, porque de otro modo lo que se presenta como restrictivo en uno se podría realizar en otro, abriendo la puerta a dobles estándares éticos.

La propuesta de un sistema regional de evaluación ética de investigación biomédica integra diversas iniciativas, algunas de las cuales ya se encuentran encaminadas e incluyen para su construcción algunos de los siguientes pasos:

- 1- Elaboración de un Registro Latinoamericano de Investigaciones en las que participen seres humanos.
- 2- Promoción del desarrollo de una Red Latinoamericana de Comités de Ética de la Investigación en Salud y un registro regional de los mismos.
- 3- Desarrollo de un Programa de formación continua en Ética de la Investigación accesible, participativo y orientado fuertemente a los problemas éticos de la región.
- 4- Promoción de la creación y sustentabilidad

de sistemas nacionales de evaluación ética creados a través de leyes.

5- Promoción de la participación de la sociedad civil en el escrutinio de los temas relacionados, (CEI con miembros de la comunidad y Comités Nacionales con participación ciudadana).

6- Preparación de una Declaración Latinoamericana de Bioética que sea base de la futura firma de un tratado entre los estados.

Avanzando en cada paso:

1- La creación de un registro no es una novedad, es un tema que ha llegado a la agenda internacional hace ya tiempo y que está en un punto crítico de debate. En la organización de cualquier sistema nacional de evaluación ética de investigaciones en salud debería estar planteado como uno de los primeros y principales objetivos.

En el caso de la región existen dos iniciativas confluentes. Por un lado la iniciativa de la OMS de crear un registro mundial de ensayos clínicos en curso (19) coincidió con las recomendaciones realizadas por el Comité Internacional de Revistas Médicas y por la Asociación Mundial de Editores Médicos (20), respecto a la necesidad de solicitar el número de registro

(17) - OMS, Guías Operacionales para Comités que evalúan investigación biomédica Ginebra 2000. Disponible <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethicssp.pdf>

(18) - Guías Operacionales. Op cit

(19) - World Health Organization. (2005) World Health Organization International clinical trials registry platform: Unique ID assignment. Geneva: World Health Organization. Available: <http://www.who.int/ictrp/comments2/en/index.html>. Accessed 20 September 2005)

23. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

para la publicación de cualquier ensayo clínico de acuerdo con lo establecido por el llamado "Grupo de Ottawa". El grupo de Ottawa elaboró la primera propuesta en el año 2004 durante la reunión realizada en esa ciudad en un Coloquio de la Organización Cochrane (21).

Por su parte la Red Iberoamericana dependiente de la entidad Cochrane Collaboration ha generado una línea de trabajo denominada LATIN-REC (22), (Registro Latinoamericano de Ensayos clínicos en Curso (Latin American Clinical Trial Registry) con sede en Colombia, con el objetivo de sumar a esta iniciativa.

Estas propuestas requieren del apoyo firme de los organismos que en la región se encuentran involucrados en la investigación biomédica, evaluación ética de las investigaciones, organismos regulatorios de cada país, así como todos aquellos relacionados con la aplicación de las regulaciones y normas en investigación biomédica.

El intento es que todos los países incluyan la obligatoriedad del registro en sus regulaciones avanzando en la creación de un registro único.

Un registro público de ensayos clínicos apunta

fundamentalmente a devolver contenido a dos de los principales principios que rigieron la investigación médica desde sus inicios: el altruismo y la confianza. Precisamente estos dos principios permiten que los seres humanos sean respetados cuando participan de una investigación de manera voluntaria en el intento de ayudar con su exposición a que nuevos conocimientos sean útiles para otros individuos o comunidades. Pero un tercer principio que atraviesa todos los pasos de la investigación en la que participan seres humanos, el de justicia, no puede ser soslayado cuando se identifican los aspectos éticos involucrados.

Diversos acontecimientos ocurridos en los últimos años, así como la propia modalidad adoptada por la investigación, particularmente la farmacológica antes descrita, hacen pensar que la vía que siguen las investigaciones biomédicas se ha alejado notablemente del camino que permite devolver a los sujetos la certeza sobre la realización de estos principios. Más allá de todo ello, existe un imperativo respecto a asegurar que sus derechos no están siendo vulnerados en relación a su seguridad,

su bienestar e integridad y a la manera en la que serán distribuidas las cargas y los beneficios cuando participan de una investigación.

Algunas de las ventajas de registrar los ensayos clínicos son de corte técnico metodológico (23) pero otras son netamente éticas como:

- Respetar el convenio, bastante frágil hoy en día, como ha sido mencionado antes, entre investigador y participantes de contribuir al conocimiento médico haciendo públicos los métodos y resultados del estudio.
- Proveer un acceso global y libre a la información, que debe ser pública y compartida por todos.
- Disminuir la duplicación innecesaria de recursos en investigación clínica, tanto por parte de los investigadores como de patrocinadores.
- Evitar la exposición innecesaria de sujetos a riesgos en estudios que se están llevando a cabo en otros lugares, que se realizan para tratar enfermedades de poca incidencia o que darán resultados poco útiles.
- Promover investigaciones sobre enfermedades prevalentes a través de incentivos locales.

(20) - DeAngelis CD, Drazen JM. Frizelle FA, Haug C, Hoey J, et al., (2004) "Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors", *JAMA*, 292:1363-1364

(21) - Krleza-Jeric K, Chan AW. Dickersin K, Sim I, Grimshaw J. et al. (2005), "Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions", Ottawa statement (part 1), *BMJ*, 330:956-958 Disponible en <http://www.bmj.com/cgi/content/full/330/7497/956>

(22) - Reveiz, Ludovic; Delgado Marta, et al., "The Latin American Ongoing Clinical Trial Register (LATINREC)", *Pan Am J Public Health*, 2006; 19 (6): 417- 422

(23) - Reveiz. Ludovic; Delgado Marta, et al. Op cit

24. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

- Asegura la responsabilidad respecto a estándares éticos universales, evitando así dobles estándares éticos.
- Posibilitar el seguimiento y control sobre la adherencia a los principios éticos y procedimientos internacionales, fomentando prácticas éticas y transparentes.
- Identificar trabajos locales que puedan reducir costos y ser aplicables en otros medios. Hoy sabemos que gran cantidad de estudios nunca son publicados ya sea por errores en el diseño, fallas en el reclutamiento o en el tamaño muestral, bajo poder estadístico, trabajo considerado irrelevante, corte del financiamiento por parte del patrocinador, rechazo editorial o porque el resultado no es favorable al patrocinador, entre otras razones. Pero aún más, hoy es público que han sido ocultados resultados que podrían haber evitado daños y muertes innecesarias, por razones solo comerciales. La publicación en 2004 de que, estudios en niños y adolescentes con el antidepresivo paroxetina, fueron deliberadamente ocultados por el laboratorio

por ser poco favorables a la promoción del producto(24)(25)(26), significaron un fuerte llamado de atención. Fue aún más clara con la demanda que el defensor general del Estado de Nueva York labró contra Glaxo Smith Kline por "fraude repetido y persistente" (27).

Estos hechos, entre otras razones, han puesto de manifiesto que el registro es indispensable desde el comienzo de un estudio y no luego de la publicación de los resultados ya que muchos trabajos que muestran resultados no favorables a la industria son deliberadamente ocultados y nunca ven la luz, como se ha mencionado.

De igual modo se han visualizado reportes de trabajos que aumentan los resultados favorables comparando la droga en estudio solo contra placebo o contra una droga distinta del "gold standard". De este modo existe un "doble estándar ético", cuando dos investigaciones tienen diseños diferentes según el lugar donde se realicen, en función particularmente de las normas éticas que rigen en cada sitio, (generalmente con placebo en países del tercer mundo y contra el "gold standard" en los del

primer mundo)(28).

Otra modalidad de diseño no ético es la de comparar la droga en estudio con dosis diferentes a las indicadas, (de la droga con efectividad comprobada) en el grupo control, con lo que se obtienen resultados falsamente favorables.

La distorsión de las evidencias médicas además de no ser éticamente científicas, daña a los pacientes, no solo a quienes participan de la investigación sino también a los que pretenderán beneficiarse de un producto ya en el mercado, que es el resultado de una actividad fraudulenta.

La retirada del mercado de rofecoxib luego de que más de 80 millones de personas lo hubieran recibido en el mundo con una ganancia para el Laboratorio Merck de cerca de los 2,5 billones de dólares al año, fue uno de los más importantes llamados de atención en los últimos años (29). Especialmente al conocerse que los efectos adversos cardiovasculares se podría haber hecho públicos mucho antes de que el laboratorio retirara del mercado el

(24) - Whittington CJ, Kendall T, Fcmagy P, C'ottrell D, Cotgrove A, et al., "Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data", *Lancet*, 2004; 363:1341-1345

(25) - Kondro W, Sibbald B. "Drug company experts advised staff to withhold data about SSR.I use in children", *CMAJ*, 2004;170 (5):783

(26) - Spurgeon David, "GlaxoSmithKline staff told not to publicise ineffectiveness of its drug", *BA/J*, 2004; 328:422

(27) - Dyer O. GlaxoSmith, "Kline faces US lawsuit over concealment of trial results", *BA/J*, 2004. 328:1395

(28) - Es muy amplia la literatura sobre el tema de doble estándar ético en investigación, pero pueden verse los trabajos iniciales que lo denuncian por primera vez en investigaciones realizadas en África con mujeres embarazadas, VIH positivas, en el estudio de la transmisión vertical de la enfermedad. Véase: Lurie P, Wolfe SM.. "Unethical triáis of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries", *N Engl J A/ed*, 1997; 337:801-808.

25. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

producto. Actualmente Merck enfrenta más de 30.000 demandas de personas que sufrieron daño cardiovascular atribuible al consumo de rofecoxib y es difícil estimar el número de muertes que pueden haber resultado tanto de la participación en los numerosos ensayos que llevan a su aprobación como luego de estar en el mercado (30). Ya es sabido que las publicaciones atribuidas primariamente a investigadores académicos fueron escritas por empleados de Merck o por compañías que trabajaban para la empresa. Pero aún, ya se sabe que la compañía manipuló el análisis de datos en dos trabajos para minimizar el incremento de la mortalidad asociada con rofecoxib (31).

Según un estudio de la Fundación del Instituto Nacional para la Administración del Servicio de Salud (NIHCM) casi el 60% de los medicamentos que se aprobaron durante los años noventa eran principios activos ya existentes en el mercado o modificaciones de estos. Sólo un 15% de medicamentos aprobados durante ese período representaban avances terapéuticos. Un estudio similar en Canadá da cuenta de que solo el 6% de

productos aprobados entre 1988 y 2001 representaban reales novedades (32).

Sin duda un registro de ensayos clínicos pone ante el escrutinio público tanto el diseño metodológico como los demás aspectos éticos de todos trabajos desde el comienzo de su realización.

Desde ya la oposición de la industria farmacéutica a los registros se ha tratado de justificar en los riesgos que podrían correr los derechos de propiedad intelectual ante sus competidores.

Componentes del registro

Cuáles deberían ser los elementos que se incluyan en un registro de manera obligatoria es uno de los debates más duros en la actualidad. En la reunión de Ottawa fueron propuestos 20 ítems básicos necesarios en todo registro y la misma lista fue propuesta por la OMS luego de una amplia consulta.

De esos 20 ítems la industria ha rechazado 5 y si se pone atención en ello se verá que de los 20 puntos propuestos por la OMS, uno refiere al Número Único de Identificación o ID, 9 son de carácter administrativo y 10 refieren a la

descripción técnica en los aspectos metodológicos del protocolo, de estos últimos la industria ha rechazado 5 con lo que solo quedarían 5 datos que permitirían identificar los principales aspectos metodológicos del estudio (33). Los 20 puntos propuestos por la OMS son de prioritario interés y deberían ser la base para la construcción de los registros nacionales de los países de la región.

Más aún, todo protocolo evaluado por un CEI, aunque sea rechazado, debería ser registrado, ya que al solo registrar los protocolos en marcha, se pierde la oportunidad de contar con la información sobre la justificación de los rechazos o pedidos de enmiendas en otros países. Por otro lado las distintas iniciativas regulatorias que van surgiendo en distintos países adoptan criterios diferentes.

2- Al mismo tiempo se torna fundamental contar con un registro de Comités de Ética de la Investigación (CEI) en la región, estableciendo los requisitos mínimos que debe tener un comité para poder evaluar protocolos.

Debería haber un organismo centralizador de la información estableciendo un conjunto de pautas de acreditación que respondan a la más

(29) - Topol. Eric J.. Failing the 2nd Public Health- Rofecoxib, Merck and the FDA", SEJM, 351, 17.

(30) - Puede verse un detalle del caso Viox en Krumholz H, Ross JS, Presler AH, Egilmai "What have we learnt from Viox?". BA/J, 2007;334:120-3.

(31) - Angelí. Marcia. "Industry-Sponsored Clinical Research. A Broken System", Ji 2008;300(9):1069-1071.

(32) - La mayor parte de los medicamentos no son innovadores. "Noticias". Boletín Fárn Volumen 5, número 3, julio 2002. disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/072002cias...vai-ias.htm#LA%20MAVOR%20PARTE%20DE%20MEDICAMENTOS%20NUEVINO%20SON%20INNOVADORES>

(33) - Krljeza Jerick, 2005, "Clinical Trial Registration .The differing views of Industry", The WHO and the Ottawa Group, Píos Med 2 (11): 378

26. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

alta calidad.

Algunas redes regionales comprometidas con la independencia en la evaluación ética pueden contribuir en este proceso. Buen ejemplo de ello es la Red bioética UNESCO, (www.redbioeticaunesco.org) al igual que otras redes nacionales que acrediten en su trayectoria un consistente compromiso con la protección de los derechos de las personas que participan de la investigación y en particular la debida independencia de los intereses que atraviesan el sector.

Los CEI pueden además constituir redes de cooperación que mejoren su funcionamiento

3- Es urgente para la región contar con recursos humanos formados para constituir los comités de ética de la Investigación. Pero esta formación no debe responder a intereses de sector o estar sesgada por líneas educativas que intentan promover modelos de evaluación reduccionistas y claramente orientados a poner en igualdad de condiciones los intereses de la industria con los derechos de los sujetos, como ha sido comentado. Es necesario contar con un programa de contenidos básicos en ética y bioética procedimientos operativos que permitan llevar a cabo una tarea eficiente.

Desde el Programa de Educación Permanente en Bioética de la Red bioética UNESCO (www.redbioetica-edu.com.ar) se está desarrollando ya una iniciativa abierta y accesible desde el 2005.

La iniciativa colabora con la formación de recursos humanos formados que puedan ser miembros de comités de ética, o comisiones nacionales, así como capaces de asesorar a los organismos gubernamentales en la creación de sistemas nacionales. Desde el Programa se intenta capacitar agentes reflexivos y críticos capaces de identificar los conflictos éticos más importantes y que sean referentes no solo en la tarea de evaluación sino y fundamentalmente en la tarea de asesoramiento gubernamental para la elaboración de normas y desarrollo de programas educativos locales multiplicadores. Es indispensable, como se mencionó, establecer los contenidos mínimos de conocimiento y las habilidades con las que deben contar los miembros de los comités de ética lo que se constituye en un desafío para los programas de educación en bioética en la región.

En este sentido la idea de que personas con gran trayectoria en su disciplina califica adecuadamente para ser miembro de estos comités por ser llamados de "ética" debe ser sustituida por la exigencia de una capacitación demostrada en la temática que provea a los miembros de los CEI el respaldo intelectual necesario para asumir la responsabilidad de evaluación de protocolos. Esta evaluación no se debe limitar a lo que se ha entendido como "temas éticos" con una supuesta separación de temas metodológicos.

Los comités deben estar capacitados para evaluar una amplia gama de ítems como: la adecuación en el uso del placebo; la equivalencia y no inferioridad de los estudios; las características del grupo control y la dosis y vía de administración de la droga que se emplea en el mismo; la forma en la que va a ser evaluada la acción terapéutica y el llamado "end point"; el CI y su vía y medios de aplicación; el diseño y selección de la muestra, si ella es equitativa (también la forma en la que ha sido definido el tamaño muestral); el lugar donde se realiza la investigación y el lugar de origen del protocolo, la experiencia y formación del Investigador principal; la modalidad del reclutamiento, los incentivos, de todo tipo; el acceso que tendrán los sujetos a tratamientos ante eventos adversos o durante la investigación, (los medios para acceder a ellos y su duración en el tiempo); la forma en que se proveerá tratamiento a los sujetos y a la comunidad en la que se realizó la investigación una vez finalizada la misma; las responsabilidades legales y los aspectos relacionados a las pólizas de seguros; las características contractuales que establece el patrocinador con él o los investigadores, dado que de ellas se desprenderá gran parte de la información antes requerida. Y muchos otros aspectos que no suelen ser considerados como parte de los elementos a evaluar por los CEI.

4.- Los sistemas nacionales deben contar con

27. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

registros confiables (de investigaciones y de CEI), con sistemas de acreditación y buenos organismos fiscalizadores. Estas estructuras deben ser sostenidas financieramente por el estado de modo de evitar que quienes participan del sistema de evaluación sean inducidos por intereses financieros o de otra naturaleza.

También se torna imperioso velar por preservar la independencia de los organismos que conformen los sistemas, esto refiere no solo a los Comités y Comisiones de Ética de la investigación sino a todo los participantes del mismo.

Una forma de llevarlo a cabo es implementar una serie de medidas que prohíban a los integrantes de estos cuerpos ser miembros activos o que tengan relación financiera con la Industria farmacéutica, con algún CROs (Organizaciones de Investigación por contrato) o una situación laboral o persona que ponga en riesgo la independencia de su evaluación.

De igual modo es fundamental que estos

organismos, en especial los que están en estrecha relación con la autoridad gubernamental puedan contar con la independencia del poder político suficiente para poder llevar a cabo su tarea sin presiones.

Una forma de lograr estos objetivos es creando el sistema y sus organismos a través de leyes, con una modalidad de selección de sus miembros que impida la influencia de los intereses políticos en ella. La independencia es uno de los principales reaseguros en la transparencia de cualquier sistema.

El lobby económico puede tener una enorme influencia en el proceso de regulación, en EEUU, por ejemplo, se ha informado que existen más de 600 lobbistas en el congreso que tiene por tarea influenciar las decisiones sobre las legislaciones en la materia.

Algunas experiencias en la región ponen de manifiesto el riesgo al que se expone a estos cuerpos cuando la autoridad política puede tomar decisiones que influyan sobre las personas, (separándolas del cargo, privándolas

del cobro de sus honorarios, demorando normativas o decisiones, "presionando" sobre las resoluciones que toman, rechazando las mismas, cambiando la legislación o regulación según la conveniencia del tiempo político, y finalmente atendiendo reclamos de investigadores, industria u otros sectores de interés, a partir de lo cual se produce una profunda deslegitimación de los comités evaluadores.

También deben estar fijados los límites de apelación que pueden tener las resoluciones de los comités y comisiones de ética de la investigación, no permitiendo que cada vez que una resolución sea negativa se apele ante el campo jurídico legal, o ante otra instancia, para revertirla.

El sistema debe construir y consensuar sus límites de apelación, estableciendo las distintas vías de apelación y el marco de referencia normativo que ha de regir en cada caso específico (34).

El conflicto de interés debe estar regulado

(34) - En la rica experiencia de la Argentina, especialmente en la Provincia de Córdoba, se visualizó entre muchas situaciones conflictivas que el rechazo de acreditación de un CEI por parte de la Comisión Provincial responsable, (COEIS) terminó por ser apelada ante la justicia a través de un Recurso de Amparo, por parte de centros de investigación privados cuyos directores (y dueños legales) al mismo tiempo eran los investigadores principales, y en ocasiones miembros del comité de ética, quienes pretendían y finalmente lograron, acreditar su CEI. Un segundo ejemplo estuvo dado por los pedidos de enmienda de al menos dos protocolos, en el año 2007 (en uno de los casos se trataba de un claro ejemplo de doble estándar ético y en el otro se exponía a los pacientes a uso de placebo de manera, injustificada) fueron apelado con "pedidos de reconsideración" ante el ámbito jurídico del Ministerio de Salud, dependiente del nivel político, lo que además de quitar toda independencia al organismo evaluador le resta legitimidad tanto ética como jurídica.. Aún está pendiente un profundo debate sobre este campo de judicialización de la ética. Sobre la relación entre los CEI y la ganancia económica puede verse: Vidal, Susana. M., "Acerca de la Independencia de los comités de ética de la investigación", *Jurisprudencia Argentina*, Lexis Nexis 2004: 5: 51-58 y el debate entre Emanuel y Elliot, en: Emanuel E, Lemmens T, Elliot C, "Should Society allow research Ethics Boards to Be Run As For Profit Enterprises?" *The Pious Medicine Debate*,

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=getdocument&doi=10.1371/journal.pmed.0030309>

28. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

también, especialmente en los CEI, por ejemplo cuando tienen entre sus integrantes a investigadores principales de los protocolos que evalúan, o a los dueños de la Institución a la que el CEI pertenece, (y de quienes depende la selección y pago por el trabajo de los miembros). La creación de un registro de CEI es el primer paso para lograr independencia, pero será necesario aún investigar los criterios para lograr que esta independencia sea adecuadamente preservada.

Una muestra de las dificultades que se enfrentan fue la experiencia de la Provincia de Córdoba, donde el intento de establecer criterios restrictivos para la conformación y establecimientos de los CIEIS fracasó en dos ocasiones como resultado de la enorme presión de los centros y los investigadores con interés en contar con CIEIS en sus Instituciones (35)(36).

De este modo, las redes y el programa educativo pueden aportar a ese proyecto de la región con asesoramiento y con recurso humano formado, pero teniendo en cuenta que

sin registros nacionales será muy difícil poder crear registros regionales.

5.- La participación de la comunidad en el escrutinio de los temas relacionados es, probablemente, una de las empresas más enunciadas y menos concretadas entre las aspiraciones de los comités de evaluación ética. Algunos puntos que se pueden tener en cuenta para hacerla efectiva serían: dar accesibilidad a la capacitación de personas que no pertenezcan al campo de la salud; viabilizar formas efectivas de participación de la comunidad en el sistema; abrir foro de debate público, estimulando el debate de la sociedad civil; llevar adelante programas de extensión y difusión de los derechos de los pacientes que participan de la misma; promover la participación de organizaciones no gubernamentales dentro de las distintas instancias del sistema, y una genuina participación ciudadana en los Comités y comisiones nacionales de bioética y de ética de la Investigación (37).

6.- Un camino posible para concretar algunos

de estos objetivos es trabajar para la elaboración de una Declaración Latinoamericana de Bioética que establezca las bases de un futuro tratado entre los estados. Una Declaración LA de Bioética que fundada en el respeto por la dignidad y los DDHH sea el reflejo de los enunciados universales que se encuentran en los principales Instrumentos Internacionales de DDHH y que ha encontrado un vínculo indisoluble en la Declaración Universal de Bioética y DDHH de UNESCO.

Algunas conclusiones finales

Algunas de estas iniciativas pueden ser llevadas a cabo a la mayor brevedad, pudiendo ser la base para un futuro sistema de evaluación ética de las investigaciones con seres humanos para la Región, que no solo se ocupe de la protección de los derechos y la seguridad de los sujetos de investigación sino que además promueve el bienestar de todos y todas los/las participantes de la investigación y de las comunidades de la región. Ello apuntaría a un mejor control de las enfermedades prevalentes y de los de-

(35) - Pueden verse los criterios de conformación que fueron incluidos en 1 a primera Resolución 729/02 del Ministerio de Salud, derogada por el ministro de salud en el 2003, y la Resolución 22/07 de 2007 que fue modificada en Marzo de 2008 (Res. 1618/07) por igual procedimiento. Para ampliar sobre la primera etapa de esta experiencia, véase: en Vidal Susana. "Ética o mercado, una decisión urgente. Lineamientos para el diseño de normas éticas en investigación en América Latina", en Keyeux M. G.; Penchaszadeh, V. i Saada, A. (org.), investigación en seres humanos y políticas de salud público, UNIBIBLOS Universidad Nacional de Colombia / REDBIOÉTICA UNESCO, Bogotá, 2006

(36) - Se sabe que en la actualidad los CIEIS perciben honorarios por realizar la evaluación de los protocolos en América Latina estimados entre 1000 a 3000 dólares, sumados a los montos que se pagan por evaluación de enmiendas. Ellos se constituye en una importante fuente de recursos para diversas instituciones.

(37) - Un buen ejemplo de ello puede verse en la forma de constitución de la Comisión Nacional de ética en Investigación de Brasil , CONEP, Véase <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eti-capesq.htm>

29. Volumen 44 Número 1. Hacia un sistema regional de evaluación ética de investigaciones en salud

terminantes sociales de la enfermedad y no solo a su atención a través de intervenciones farmacológicas. También redundaría en una sociedad más equitativa y más digna en la que dejen de ser siempre los mismos los que pagan el costo de la brecha de la inequidad.

La tarea de la ética no debe reducirse a aplicar procedimientos pragmáticos de evaluación, convirtiéndola en una mera formalidad. Debería tenerse en cuenta, qué se investiga, con respecto a que los temas de investigación estén prioritariamente relacionados con las necesidades de salud de las comunidades; en quiénes se investiga, considerando que las

investigaciones sean equitativas en la manera en la que se seleccionan los sujetos; dónde se investiga, en qué país y porqué se seleccionan unos países respecto a otros; y, fundamentalmente, si se debe investigar. Muchas investigaciones no están metodológica ni éticamente justificadas por diversas razones que han sido desarrolladas someramente en este trabajo.

Quienes se ocupan de la tarea ética, no deberían quedarse en la mera aplicación de procedimientos operativos que, aunque metodológicamente correctos pueden ser absolutamente inútiles para detectar

problemas éticos. Eso es lo que todos los que están fuera del sistema, los históricamente silenciados, los excluidos, los oprimidos, los que no logran hacer oír su voz, probablemente esperan de quienes se dedican a la ética, que sean geminos representantes de la protección de sus derechos y voceros de sus necesidades. Ellos son niños, mujeres, familias, poblaciones vulnerables de América Latina confiados de que alguien está trabajando en la defensa de sus derechos.

Esta propuesta apuesta, a dar respuesta en alguna medida, a esa expectativa. ■