

Problemas Éticos de los Ensayos Clínicos en América Latina

Ethical Issues in Clinical Trials Latin America

Nuria Homedes *
Antonio Ugalde **

Resumen

Después de una breve explicación sobre la exportación de ensayos clínicos con medicamentos a América Latina se discuten las razones por las que hasta el presente la ejecución de ensayos clínicos ha ido aumentando en la región. Se sugiere que la principal explicación es la necesidad de reclutar pacientes rápidamente ya que cada vez es más difícil enrolar sujetos en los países de altos ingresos y además que la industria farmacéutica necesita acelerar la comercialización de nuevas entidades moleculares. Se utilizan estudios de los países de la región para documentar el cumplimiento/violaciones de los principios éticos de autonomía, justicia y beneficencia y no maleficencia. Los estudios examinados demuestran que la gran mayoría de los pacientes que participan en ensayos pertenecen a estratos sociales bajos, de bajo nivel educativo (analfabetos funcionales y educación secundaria incompleta). La última sección del artículo hace una revisión de los comités de ética de investigación y de las inspecciones de ensayos como instrumentos de protección de los derechos humanos de los pacientes. El artículo termina con una serie de recomendaciones para evitar/minimizar las frecuentes violaciones de los principios éticos e incrementar la protección de los derechos humanos de los pacientes latinoamericanos, que con mucha frecuencia no saben que están siendo objeto de experimentación y que se enrolan por recomendación de su médico para acceder a medicamentos que necesitan.

Palabras clave: ensayos clínicos, América Latina, consentimiento informado, comités de ética de investigación, placebo

Abstract

After a brief explanation of the outsourcing of pharmaceutical clinical trials to Latin America we discuss the reasons for the steady increase of clinical trials implemented in the region up until today. It is suggested that the main driver is the need to expedite the recruitment of patients because enrolling patients in high income countries has become increasingly difficult and the pharmaceutical industry needs to accelerate the marketing of its new molecular entities. Compliance (or its lack of) with the ethical principles of autonomy, justice, beneficence and non-maleficence is documented using the results of research conducted in different countries of the region. These studies demonstrate that the majority of patients enrolled in clinical trials are of low socioeconomic status with low levels of education (functional illiterate's who have not completed secondary education). The last part of the article reviews the role of research ethics committees and clinical trial inspections as tools to protect the rights of research subjects. The article ends with a list of recommendations to avoid/minimize the frequent violations of the ethical research principles and enhance the protection of the human rights of Latin American participants, who often ignore that they are participating in an experiment and are recruited by their physicians to access the treatment they need.

Keywords: clinical trials, Latin America, informed consent, research ethics committees, placebo

Resumo

Após uma breve explicação sobre a exportação de ensaios clínicos com medicamentos na América Latina, discutem-se as razões pelas quais, até o presente, a execução de ensaios clínicos venha aumentando na região. Sugere-se que a principal explicação seja a necessidade de recrutar rapidamente pacientes, uma vez que seja mais difícil envolver sujeitos de pesquisa nos países de maior poder econômico, e a indústria farmacêutica precisa

* Nuria Homedes MD, DrPH. Profesora Asociada, Universidad de Texas, Escuela de Salud Pública
nhomedes@utep.edu

** Antonio Ugalde, PhD. Profesor Emérito, Universidad de Texas, Departamento de Sociología
augalde@utexas.edu

acelerar a comercialização de novos componentes moleculares. Utilizam-se estudos dos países da região para documentar o cumprimento ou as violações dos princípios éticos da autonomia, justiça e beneficência/maleficência. Os ensaios analisados demonstram que a grande maioria dos pacientes que participam em pesquisas pertence a estratos sociais pobres com níveis baixos de educação (analfabetos funcionais e educação média incompleta). A última parte do artigo faz uma revisão sobre os comitês de ética em pesquisa e sobre a vigilância dos ensaios como instrumento de proteção dos direitos humanos dos pacientes. O artigo termina com uma série de recomendações para evitar ou minimizar as frequentes violações dos princípios éticos e incrementar a proteção dos direitos humano dos pacientes latino-americanos, que com muita frequência estão sendo objeto de experimentação e são recrutados por recomendação de seu médico para acessarem medicamentos de que precisam.

Palavras-chave: ensaios clínicos, América Latina, consentimento informado, comitês de ética em pesquisa, placebo.

Introducción

Aunque en América Latina se han llevado a cabo ensayos clínicos desde la década de 1960, las empresas farmacéuticas innovadoras no empezaron a exportar los ensayos en números significativos hasta el inicio de los años 90. Fue precisamente en esos mismos años en que se empezaron a crear las agencias reguladoras de la región tales como la ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) en Brasil, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) en Argentina, el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) en Colombia, el CONIS (Consejo Nacional de Investigación en Salud) en Costa Rica y la OGGIT (Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud) en Perú¹, las cuales asumieron el rol de autorizar los ensayos en sus países. Algo más tardía fue la aprobación del COFEPRIS (Consejo Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) en México y, más recientemente, la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.

Se puede sugerir que las mismas empresas farmacéuticas innovadoras desearon la creación de estas agencias para poder afirmar que operaban dentro de un marco regulatorio, lo que facilitaría la aceptación de los datos provenientes de los ensayos clínicos que se realizan en estos países y que la industria incluye en los dossiers que presenta a la FDA para conseguir el permiso de comercia-

lización de esos productos (es decir, los datos de los estudios pivotaes).

Aunque algunas de estas instituciones tienen ya cerca de 20 años de existencia, su capacidad para proteger los derechos humanos de los sujetos de investigación y exigir el cumplimiento de la normativa ética que regula los ensayos clínicos es muy limitada. La falta de recursos, los cambios políticos que conllevan cambios en la organización de las instituciones y en la normativa, y el poder de las grandes empresas farmacéuticas globales restringen su efectividad. La falta de transparencia es notable y, en los países, hay muy poco acceso a información básica sobre los ensayos clínicos que se realizan en los países. En cambio, se puede decir que con raras excepciones, cuando unos pocos directores de las agencias han intentado cambios para mejorar el desempeño de las mismas, los gobiernos parecen haber tenido más interés en proteger los intereses de las empresas.

Prácticamente en todos los países de la región se realizan ensayos clínicos, pero como es lógico, los de mayor población son los que implementan más ensayos. Por ello, Argentina, Brasil y México son los que tienen más, seguidos de Colombia, Perú y Chile. Costa Rica, con menos de cinco millones de habitantes atrae un número desproporcionado de ensayos porque dos ministros de salud fueron investigadores principales y a su paso por el ministerio, crearon un ambiente propicio para la industria². Se estima que estos siete

1 En Perú, desde 2003, también interviene en el proceso de autorización de ensayos clínicos el Equipo de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

2 La Sala Constitucional de la Corte Suprema de Costa Rica prohibió, en 2010, que se empezaran nuevos ensayos hasta que se aprobara una ley sobre ensayos clínicos, lo que no sucedió hasta abril de 2014.

países realizan casi el 90 por ciento de todos los ensayos clínicos en la región³.

Generalmente, la razón por la que las empresas globales exportan sus actividades de países de altos a otros de menores ingresos, es reducir costos. Ésta es también la razón para la industria farmacéutica, pero no es la más importante. Hay que recordar que la industria farmacéutica requiere relativamente pocos recursos humanos, de modo que los ahorros en salarios no son tan importantes como en otros sectores industriales. Aunque en América Latina los costos directos de los ensayos son un 30% más baratos de lo que costarían en los países de elevados ingresos (Bruce, 2008) (Tierney y Zieher, 2014), hay gastos adicionales relacionados con aspectos logísticos, por lo que la reducción de costos no es el mayor atractivo de la región.

Por otra parte, los ensayos clínicos requieren sujetos dispuestos a participar en experimentos con productos cuya seguridad y eficacia es desconocida, por lo cual su participación incluye riesgos que a más de uno le ha costado la vida. Cada vez hay menos personas en Estados Unidos, Canadá, la Unión Europea, Japón y Australia dispuestas a asumir esos riesgos.

Lo que las empresas innovadoras encuentran en América Latina y en otras regiones del mundo es un gran número de personas que no tienen acceso a medicamentos. Éste es el gran atractivo: la capacidad de reclutar en poco tiempo y de retener a los sujetos de investigación al ofrecerles acceso gratuito a los medicamentos que necesitan y un trato más personalizado. En los países de altos ingresos la dificultad de reclutar hace que se retrase la conclusión de los ensayos: el 86% de los ensayos clínicos se terminan más tarde de lo previsto, y en el 81% de los casos esto se debe a problemas en el reclutamiento y retención de los pacientes (Aldrich, 2012). Asimismo se estima que reclutando fuera de los países tradicionales se puede acortar la duración de los estudios de fase 3 —que son los que requieren más tiempo y muchos más pacientes— en seis o siete meses

(Kearny, 2007). También bajar costos, ya que los ensayos que se realizan en los países de altos ingresos son más caros y constituyen, según la industria farmacéutica, el 58% del costo de desarrollo de un medicamento (Avick, 2012). El pool de pacientes vírgenes y sin acceso a tratamiento, que están dispuestos a participar en los ensayos es mayor en América Latina, y según Kline (2001) la tasa de retención es el doble que en Estados Unidos y en la Unión Europea.

Los nuevos medicamentos están protegidos por patentes que vencen unos diez años después de recibir el permiso de comercialización⁴. Durante ese período sus precios son monopólicos y cuando entran los genéricos en el mercado sus precios se desploman. Por ello, cuanto antes se terminan los ensayos, más tiempo tienen las farmacéuticas innovadoras de generar beneficios. Cada día cuenta mucho.

Los países de América Latina ofrecen otras ventajas para la realización de los ensayos clínicos, por ejemplo la población está concentrada en centros urbanos, aunque los estudios con vacunas también se realizan en áreas rurales; cuentan con grandes hospitales donde trabajan médicos interesados en hacer investigación a los que les es fácil reclutar y retener pacientes; hay homogeneidad de idiomas: sólo hay que traducir los documentos al español y portugués para que se puedan utilizar en 22 países; hay buenos sistemas de comunicación, y estos países representan una proporción creciente del mercado de medicamentos. Mientras, en el 2012, el mercado farmacéutico se redujo en un 2% y 1% en la Unión Europea y EE UU, respectivamente, en Brasil creció en un 16% (*The pharmaceutical industry in figures*, 2013).

Un atractivo, que hasta ahora ha sido poco discutido, para la implementación de ensayos clínicos en América Latina está relacionado al creciente mercado farmacéutico. A las empresas les interesa que sus nuevos medicamentos se conozcan y para ello necesitan marketing (Tierney y Zie-

3 No hemos incluido en este estudio Puerto Rico ya que, al ser un estado libre asociado a Estados Unidos, su regulación de los ensayos clínicos está regida por la FDA.

4 Las industrias tienen otras formas de ampliar su periodo de exclusividad de ventas en el mercado, como por ejemplo cuando se hacen ensayos clínicos en niños o se encuentra una nueva indicación, el ever greening, etc.

her, c2014). Los ensayos sobre todo los fase 4 ayudan en el marketing. A través de los ensayos los médicos se familiarizan con el producto, y los gobiernos tienden a aprobar más fácilmente un producto que se ha experimentado en el país. Se sabe que hay ensayos cuyo objetivo principal es el marketing.

Por todo lo dicho, se puede afirmar que la exportación de ensayos clínicos, aunque ha sido un fenómeno tardío en la globalización industrial, es ya una realidad. Según un artículo reciente (Nair et al, 2013), casi una tercera parte (31%) del total de ensayos clínicos se realizan fuera de EE UU, y una cuarta parte (25%) de las solicitudes de comercialización a la FDA, incluyen datos procedentes de otros países.

Los gobiernos latinoamericanos también tienen interés en que se realicen los ensayos, porque piensan que impulsan la economía y representan una oportunidad para desarrollar los sectores científicos y actualizar su tecnología médica (Marshall, 2008; Normille 2008).

Los patrocinadores de los ensayos clínicos suelen ser empresas farmacéuticas innovadoras pero cada vez con más frecuencia las farmacéuticas transfieren esta responsabilidad a las empresas de investigación por contrato, conocidas por sus siglas en inglés como CROs. La mayoría son grandes empresas globales. Las CROs han logrado establecer los contactos necesarios para acelerar la ejecución de los ensayos clínicos, y en el 2010 el 38% del presupuesto que la industria dedicaba a I & D lo manejaban las CROs (Aldrich, 2012). Esta fragmentación de responsabilidades en la ejecución de los ensayos clínicos dificulta las tareas de supervisión y de rendición de cuentas (Schipper y van Huijstee, 2011; Homedes y Ugalde, 2014). Su impacto en el respeto a los derechos de los participantes y la integridad de la información que se recopila, merece ser estudiado con mayor detenimiento, pero no es el objeto de este artículo. Las empresas farmacéuticas pueden también contratar con fundaciones o universidades. La implementación de los ensayos se realiza en una variedad de instituciones desde hospitales prestigiosos como son los hospitales nacionales, hasta provinciales que no siempre re-

únen las condiciones para ejecutar los ensayos, o en centros de salud públicos o privados.

Los patrocinadores de los ensayos tienen un poder económico y político enorme que utilizan para conseguir sus fines: la implementación rápida de ensayos clínicos. Para ello exigen que las agencias reguladoras y los comités de ética aceleren la aprobación de los protocolos. En el caso que los países fortalecieran su regulación exigiendo medidas que atrasaran la terminación de los ensayos, por ejemplo si exigieran como resultado de las inspecciones ajustes que pudieran retrasar los ensayos o modificaran los contratos con las CROs o con los investigadores, escogerían otros países que se acomodaran mejor a sus necesidades.

A continuación analizaremos los problemas éticos que se han documentado durante la implementación de los ensayos clínicos en América Latina.

El consentimiento informado (la autonomía)

No hay información oficial sobre los niveles socio-económicos de los que participan en los ensayos clínicos, pero la información disponible indica que la mayoría de los participantes son personas de bajos ingresos (Schlemper Jr, 2007; Rodríguez, 2007), que acuden a los servicios públicos de salud, donde son reclutadas para participar en los ensayos por sus médicos tratantes.

La capacidad del paciente para decidir autónomamente se compromete cuando el médico tratante recluta a sus propios pacientes, pues los pacientes latinoamericanos suelen confiar en sus médicos y pueden sentirse obligados a aceptar sus recomendaciones por miedo a enojarlos y/o recibir represalias que pudieran llegar a comprometer su futuro acceso a la atención médica (Thompson Center, 2005; Rodríguez, 2007). Otro factor que limita la autonomía del paciente es que el acceso a los medicamentos y a otros beneficios –incluyendo la atención en centros donde reciben atención más personalizada y la provisión de transporte y/o alimentación- esté condicionado a su participación en un ensayo clínico. Todas estas ventajas son especialmente atractivas para los pacientes de bajos ingresos.

Uno de los requisitos de los ensayos clínicos es que los pacientes firmen el consentimiento informado. Las inspecciones que realizan la industria y/o las CROs y las agencias reguladoras verifican la presencia de los consentimientos informados debidamente rubricados, pero eso no garantiza que el paciente haya entendido lo que ha firmado. Por ejemplo, en el 2007, el 40% de pacientes del Instituto Nacional de Cáncer de México estaban participando en ensayos clínicos patrocinados por la industria, el 20% eran analfabetos y el 64% tenían seis años o menos de educación, y ninguno de los 32 pacientes entrevistados pudo explicar el tipo de cáncer que tenía, la fase de avance, ni las opciones de tratamiento (Cerdán et al, 2012). El ensayo clínico de la vacuna pneumocócica COMPAS se realizó en Panamá, Colombia y Argentina con niños muy pobres, y tanto los investigadores principales de Argentina como el patrocinador (GSK) fueron multados por la ANMAT por irregularidades en la obtención del consentimiento informado y violaciones a los criterios de inclusión-exclusión (Ugalde y Homedes 2012a). En 1997, una auditoría de un ensayo clínico que involucraba a 137 pacientes reveló que 80 firmas de consentimiento informado habían sido falsificadas y que los que firmaron no sabían lo que firmaban (ibid). Otros estudios realizados en la región han documentado situaciones parecidas (Petinelli, 2005; Vargas Parada et al, 2006).

En un estudio reciente realizado en Lima (Perú), en el que se entrevistó a nueve pacientes adultos con VIH/Sida y a 13 con tuberculosis multidrogo resistente, se documentó que los pacientes pensaban que se iban a beneficiar del tratamiento; que tuvieron dificultades para entender términos como "aleatorización" y "placebo"; y que desconocían la información sobre sus derechos y obligaciones que estaba incluida en la forma de consentimiento informado (Minaya, 2014). En realidad no sabían lo que era un ensayo clínico ni que eran sujetos de experimentación. Los pacientes que desconocían el significado de la palabra aleatorización y placebo no se habían percatado de que tenían un 50% de probabilidades de no recibir el medicamento nuevo, ni de que podrían estar recibiendo un tratamiento menos eficaz y seguro que los existentes; y los pacientes con VIH/sida

desconocían que al terminarse el ensayo clínico dejarían de tener acceso a los medicamentos.

Goldim (2006) realizó un estudio de las formas de consentimiento utilizadas en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre y concluyó que para entender el 91,7% de las palabras incluidas en las formas de consentimiento estudiadas se requería al menos 11 años de escolaridad. Solo el 16,6% de las personas adultas que residen en el sur de Brasil, la parte más desarrollada del país, alcanzan este nivel de educación. Entre los participantes en un ensayo clínico de cardiología se demostró que el 50% de los participantes no había entendido el consentimiento informado, y el 33% ni siquiera lo habían leído, lo firmaron confiando en el médico; además el 67% de los que recibieron placebo desconocían el significado de esa palabra (Menequin et al, 2010).

La falta de comprensión de las formas de consentimiento no nos debería extrañar si tenemos en cuenta que estas son cada vez más largas y más difíciles de entender, sobre todo si involucran estudios genéticos y la toma de muestras. Varios investigadores han documentado este tipo de problemas (Jefford y Moore, 2008) (Jegede 2008) (Shafiq y Malthotra 2010) y hay Comités de Ética que han expresado su dificultad para entenderlas (Zavala y Alfaro-Mantilla, 2011). La forma de consentimiento del ensayo de la vacuna del virus de papiloma humano en Guanacaste (Costa Rica) tenía información imprecisa e incluso contradictoria; por ejemplo, en una parte del consentimiento informado se decía que las mujeres debían utilizar anticonceptivos y en otra sección se le restaba importancia al embarazo (Páez Montalban, 2005). Lo que sí llama la atención es que los Comités de Ética no exijan que los investigadores utilicen otras estrategias educativas para asegurar que los pacientes sean conscientes de que están participando en un experimento y conozcan sus derechos y obligaciones. Los críticos dicen que el consentimiento informado sirve para proteger a los investigadores y patrocinadores, no para informar a los participantes. Hasta el momento solo hemos identificado un hospital, el Hospital Privado de Mar de Plata (Argentina), donde hay trabajadoras sociales que verifican que los pacientes

entienden la forma de consentimiento informado antes de inscribirse en el ensayo clínico.

Esta falta de comprensión, además de ser un problema ético, puede tener un impacto negativo en la calidad de la información recabada, pues los pacientes pueden no adherir al tratamiento, y dar poca importancia a la necesidad de informar sobre efectos adversos o sobre el uso concomitante de otros medicamentos o terapias tradicionales.

La distribución de riesgos y beneficios (justicia)

En América Latina, más de tres cuartas partes del gasto en medicamentos es privado (PAHO, 2012). La Organización Panamericana de la Salud estima que quienes dependen de la prestación pública de servicios tienen dificultades para acceder a los medicamentos y aunque nadie ha intentado documentar el estrato socioeconómico de los que participan en ensayos clínicos, como hemos dicho antes, la información disponible sugiere que son primordialmente personas pobres que se atienden en el sector público. En el 2007, el 90% de los pacientes que se trataban en el Instituto Nacional del Cáncer de México eran desempleados o tenían un trabajo no remunerado, y el 40% de los 3.339 pacientes diagnosticados en ese año se inscribieron en ensayos clínicos (Cerdán et al, 2012). En Costa Rica, el ensayo clínico de la vacuna de GSK contra el virus del papiloma humano se realizó en miles de mujeres que residían Guanacaste, un área rural y pobre (Homedes y Ugalde 2012). Para el estudio de la vacuna contra el neumococo, COMPAS, en la República Argentina se reclutó a cerca de 14.000 niños, la mayoría procedentes de familias pobres (Ugalde y Homedes, 2012a); y para los estudios de pediatría se reclutaba entre los pacientes que acudían a los servicios públicos de las cuatro provincias en las que se implementó el ensayo (Ugalde y Homedes, 2012b).

El uso de infraestructura pública para la realización de ensayos clínicos también perjudica a los usuarios del sector público, especialmente a los que no participan en los ensayos clínicos. Costa Rica, cuenta con un sistema público de cobertura universal, y el reclutamiento de los pacientes lo

realiza personal pagado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) y el Ministerio de Salud. En el estudio de la vacuna del VPH se tamizaron a 24.467 mujeres sanas, y se escogieron 7.466 para recibir la vacuna experimental y 3.739 la vacuna de la hepatitis A. Se establecieron acuerdos de colaboración entre la empresa privada encargada del proyecto (PEG) y el Ministerio de Salud y la CCSS que incluían la utilización de la infraestructura pública, incluyendo vehículos y el equipo de radio, para la realización del ensayo. Además, si las mujeres sufrían algún efecto adverso se las trataba en el sector público. A finales de la década de 1990s hubo gran discusión en la Asamblea Legislativa entorno a las irregularidades con la implementación de los ensayos clínicos, incluyendo la utilización de infraestructura, equipos, insumos y personal de la red pública sin que el sector público recibiera ninguna compensación, y dando la falsa impresión de que el estudio era una actividad del sector público (Homedes y Ugalde, 2012).

Algo parecido sucedió en el hospital infantil de la municipalidad de Córdoba (Argentina), que es de alta tecnología y sirve a la población más pobre de la ciudad, y donde desde 1987 se realizaban ensayos clínicos en pacientes reclutados por sus médicos. Los ensayos clínicos se realizaban a través de una empresa que hasta 2001 estuvo instalada en el mismo hospital. En este caso la denuncia fue realizada por el mismo personal del hospital que no estaba de acuerdo en que se utilizaran recursos públicos para beneficio de las empresas privadas sin que se compensara al hospital por el uso de insumos y recursos humanos. El gasto en insumos del hospital había aumentado de forma desmesurada, y mientras los participantes en los ensayos tenían acceso a todos los insumos necesarios, no ocurría lo mismo con los que no estaban inscritos en los ensayos clínicos (Sarasqueta, 2004). Este doble estándar también se pudo observar en los estudios de tuberculosis que se realizaron en Perú, donde los participantes en los ensayos clínicos dijeron que recibían una atención más individualizada porque, aunque los veían en el mismo hospital, las reuniones con el personal eran en ambientes separados donde tenían mayor privacidad que el resto de pacientes (Minaya, 2014).

Por otra parte, los beneficios de los ensayos clínicos recaen sobre los investigadores, las empresas de investigación y los pacientes con capacidad de pago o que residen en países donde el sistema público cubre el costo de los medicamentos. Se calcula que la empresa que realizaba los ensayos clínicos en el Hospital Municipal de Córdoba podría haber ingresado US\$24 millones (Ávila Vázquez, 2007). Según una auditoría de la CCSS el valor de los ensayos clínicos de fase 3 que empresas extranjeras habían ejecutado en Costa Rica a través de la CCSS era de US\$45 millones. En cambio, la CCSS no pudo incluir a la vacuna del VPH dentro de su calendario oficial de vacunas porque cuando se hizo el estudio, vacunar a 30.000 niñas a un costo de US\$425 por niña hubiera consumido el 7% del presupuesto de medicamentos de la institución (Comunicación personal 2014). En un estudio reciente, se documentó que solo uno de los 32 medicamentos que la FDA aprobó en 2011 y 2012 y que se habían testeado en países latinoamericanos costaba menos de un mes de salario mínimo mensual, y en algunos casos llegaba hasta 885 salarios mínimos mensuales (Homedes y Ugalde, no publicado). Es decir, estos medicamentos están fuera del alcance de la mayoría de residentes latinoamericanos y del sistema de salud, y en realidad la industria farmacéutica que patrocinó los estudios, a los 20 meses de que la FDA hubiera aprobado su comercialización, solo había comercializado la mitad de los productos en los países donde habían sido testeados (ibid).

En resumen, los sistemas públicos de salud y los pacientes reclutados en América Latina contribuyen al descubrimiento de tratamientos nuevos que no van a estar al alcance ni de los pacientes que han participado en el ensayo ni de las poblaciones que, a través de sus impuestos, han contribuido al financiamiento de los estudios. Además, la utilización de recursos públicos para la realización de ensayos clínicos acaba redundando negativamente en los recursos disponibles para la atención de la población general.

El uso de placebo (beneficencia y no maleficencia)

Los principios éticos aceptados internacionalmente limitan el uso de placebo a circunstancias en las que no hay un tratamiento disponible. Sin embargo, este no es el caso en América Latina. Por ejemplo, Discovery Laboratories patrocinó un ensayo clínico con lucinactant (Surfaxin) para la prevención del estrés respiratorio en niños prematuros. De no haber sido por las acciones de activistas que trabajan por promover el acceso y el uso adecuado de medicamentos, 160 niños prematuros y gravemente enfermos hubieran sido reclutados en Bolivia, Ecuador, México y Perú, y la mitad de ellos hubieran recibido tratamiento placebo en lugar de un tratamiento que les facilitara la respiración. En cambio, en Europa, el estudio de lucinactant no fue contra placebo sino que se realizó un estudio de no-inferioridad comparándolo con otros productos aprobados para esa indicación (Acción Internacional para la Salud, 2007).

Freitas y Schlemper (2012) analizaron los ensayos clínicos disponibles en el 2009 en el registro de ensayos clínicos de la OMS, y documentaron que los ensayos clínicos con placebo se realizan con mayor frecuencia en los países de bajos y medianos ingresos que en los de elevada renta. No descartaron la hipótesis de que en esos países se realicen más estudios para patologías que hasta el momento carecen de tratamiento, pero no parece que sea lo más probable.

Con frecuencia, el uso de placebo responde a motivos económicos. Los ensayos contra placebo requieren una muestra más pequeña y menos insumos que cuando el producto experimental se testea frente a uno que ya está comercializado. Sin embargo, la única conclusión a la que permiten llegar, es la de que el producto testeado es mejor que no hacer nada (Tereskerz 2003). El problema todavía es mayor si el paciente está en tratamiento y para participar en el ensayo tiene que pasar por un periodo de wash-out y/o correr el riesgo de ser asignado a recibir placebo o un producto menos seguro y eficaz que el que estaba consumiendo. Hay investigadores que consideran que los estudios de no-inferioridad no cumplen con los principios éticos, pues ponen en riesgo a los participantes sin ofrecer la posibilidad

de aportar tratamientos superiores a los existentes (Garattini y Bertele, 2007).

La controversia sobre el uso de placebo ha generado grandes discusiones entre eticistas, investigadores y la sociedad civil. Mientras algunos siguen defendiendo el uso de placebo por razones metodológicas, hay otros que consideran que no se debe utilizar placebo cuando hay otras terapias seguras y eficaces. En Brasil, la CONEP lleva años intentando limitar el uso de placebo, a veces con éxito. Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos coordinaron un estudio sobre el uso de la nevirapina en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH/sida en Brasil y Nassau. El investigador principal en un hospital de trabajadores del estado de Río de Janeiro manifestó la necesidad de ofrecer zidovudina (AZT) al grupo control en lugar de placebo, porque se sabía que tenía una efectividad del 70% en prevenir la transmisión vertical del VIH/Sida. Una vez superadas las reticencias de los patrocinadores internacionales, el estudio se aprobó con las modificaciones propuestas. En el 2008, el Consejo Federal de Medicina de Brasil modificó su código de ética para prohibir que los médicos brasileños participaran en estudios contra placebo (Freitas y Schlemper, 2012).

Los guías éticas internacionalmente aceptadas incluyen la necesidad de asegurar el acceso al tratamiento a las personas y comunidades en las que se ha testado (CIOMS, 2002) (UNESCO, 2005) (WMA, 2013), sin embargo no hay acuerdo en cómo hacer operativos estos principios. Algunos eticistas consideran que la interrupción de un tratamiento que se ha considerado efectivo y seguro, va en contra de la beneficencia del paciente. Sin embargo, falta determinar quién establece si el paciente se ha beneficiado del tratamiento experimental, cuándo se debe hacer esa determinación, quién sería responsable de proporcionar el tratamiento y por cuánto tiempo.

Comités de Ética, inspecciones y la protección de los participantes

La información sobre el funcionamiento de los comités de ética de investigación (CEIs) latinoamericanos es escasa, pero se considera que

con pocas excepciones, no logran proteger a los participantes en investigación y no tienen capacidad para monitorear la implementación de los ensayos clínicos. Rivera y Ezcurra (2001) estudiaron 22 CEIs y documentaron que el 80% de sus miembros eran personal de la institución donde estaba ubicado el CEI; en la mayoría de los casos eran nombrados por los directivos del centro (16 de 22); predominaban los médicos y había poca representación de la comunidad. Valdez-Martínez et al (2004, 2005, 2006, 2008) estudiaron los CEIs del Instituto Mexicano de Seguro Social y documentaron que la mayoría carecían de expertos en investigación clínica y bioética, más del 50% de los miembros eran directivos de las instituciones en donde estaban ubicados y la tasa de rechazo de proyectos era inferior al uno por mil. Miranda et al (2006) documentaron una situación semejante en Cali (Colombia).

Aunque se considera que estos comités de ética son “independientes”, en la práctica sus dictámenes se pueden ver influenciados por los directivos del hospital, quienes tienen interés en captar los recursos (incluyendo costosos equipos) y el prestigio que se asocia a la realización de los ensayos clínicos, y por los investigadores principales, que son sus compañeros de trabajo. Es decir que son pocos los CEIs que hacen una evaluación rigurosa de los protocolos, y la mayoría los aprueban sin o con mínimas observaciones. Brasil es el único país Latinoamericano que cuenta con un Comité Nacional de Bioética⁵, la CONEP, por el que tienen que pasar ciertos tipos de proyectos, incluyendo los ensayos clínicos con financiamiento extranjero, una vez que han sido aprobados por al menos un CEI institucional. La CONEP sirve de segundo filtro y entre 1998 y 2008 cuestionó entre una y dos terceras partes de los ensayos aprobados por los CEIs, y rechazó entre el 2 y el 15% (Freitas y Schlemper, 2012).

Los comités de ética de investigación no institucionales que tienen carácter comercial, es decir los que se han creado con el objetivo de acelerar la aprobación de los ensayos clínicos y cobran

5 Dadas las dificultades que el gobierno de Estados Unidos pone para que sus residentes se comuniquen con profesionales que trabajan con el gobierno de Cuba no tuvimos otra opción que excluir a Cuba de este estudio.

por cada aprobación, no tienen especial interés en proteger los derechos humanos de los sujetos ni en velar por el cumplimiento de los principios bioéticos universalmente aceptados. A estos comités les llamamos comités pantalla. Para sobrevivir económicamente los comités pantalla tienen que mantener a su clientela, es por ello que su lealtad es hacia los financiadores de los estudios y no hacia los participantes. En Argentina hay dos comités pantalla que aprueban el 80% de los ensayos clínicos que se realizan en el país, aunque muchos establecimientos de salud también requieren, además de esta aprobación, la de un comité institucional. El Consejo de Revisión Institucional de Estudios de Investigación del Hospital Privado de Mar de Plata (Argentina) revisó 33 protocolos que habían sido aprobados por un comité pantalla, e identificaron una media de 3 problemas por protocolo que deberían haber sido solucionados antes de aprobar el ensayo clínico (Gonorazky 2008). El Perú, un comité comercial aprueba el 40% de los ensayos.

En Costa Rica, hay comités de ética que aprobaron los protocolos después de que se hubiera iniciado el estudio (Homedes y Ugalde, 2012). La Defensoría del Pueblo de Argentina investigó 26 ensayos clínicos con oncológicos y descubrió que 16 no habían recibido la aprobación de la agencia reguladora (ANMAT) (Ugalde y Homedes, 2012a), y lo mismo sucedió con un ensayo clínico realizado en un hospital de la obra social del PAMI (programa de servicios sociales para los jubilados y pensionados) (Wainfeld, 2007). También se ha informado de que en Córdoba (Argentina), miembros de los CEIs que tenían conflictos de interés con los proyectos que estaban siendo evaluados participaban con voz y voto en la reunión, y algunos proyectos se aprobaron con la presencia de solo dos miembros. En un policlínico de una obra social de Santa Fe (Argentina) se creó un CEI ad hoc para la aprobación de un ensayo clínico en pacientes con neumonía. En este caso, ni la dirección del policlínico ni la agencia reguladora habían autorizado la realización del ensayo (Ugalde y Homedes, 2012b).

La mayor parte de los comités no cuentan con recursos suficientes o no tienen ningún recurso para monitorear la toma del consentimiento

informado y la implementación de los ensayos clínicos. Las agencias reguladoras tampoco los tienen. En general, una vez que se aprueban los ensayos clínicos, tanto los comités de ética como las agencias reguladoras se desentienden del proceso de implementación, y se limitan a archivar las comunicaciones periódicas de los patrocinadores e investigadores. De hecho, cuando la agencia reguladora de ensayos clínicos de Perú (OGITT) quiso entrevistar a pacientes inscritos en los ensayos clínicos, los investigadores pusieron trabas logísticas y éticas, y dijeron que no tenían derecho a hablar con los participantes (Minaya, 2014). Por otra parte, aunque la OGITT realiza inspecciones, la falta de un reglamento que permita tomar medidas cuando se detectan irregularidades limita la efectividad de las mismas, y se convierten en un simple trámite administrativo.

Lamentablemente en América Latina se realizan pocas inspecciones, y se sabe muy poco sobre los resultados de las mismas. Sólo hemos identificado información preliminar sobre algunas de las inspecciones realizadas en Argentina (Ugalde y Homedes, 2012a) y Perú (Minaya et al, 2012). Es un tema que debería ser estudiado con mayor detenimiento, ya que los problemas de implementación pueden poner en riesgo la calidad de la información y la seguridad de los pacientes, y hay que identificarlos para poder adoptar medidas correctivas. Las agencias reguladoras de otros países publican los resultados de las inspecciones, y su lectura demuestra que estas son necesarias y útiles. Por ejemplo, aunque la FDA realiza pocas inspecciones (Levinson, 2007), entre los problemas más frecuentes que se han detectado figuran las desviaciones de protocolo, los problemas con la obtención del consentimiento informado y el subregistro de efectos adversos (Bramstedt, 2004) (Gogtay et al., 2011). El Ministerio de Salud de Canadá publicó un informe con los resultados de las inspecciones realizadas entre abril 2004 y marzo 2011. Afortunadamente solo el 8% de los ensayos presentaban problemas pero el 39% de los problemas eran graves y el 1% críticos. Se debían a deficiencias en la calidad de los procedimientos, desviaciones de protocolo, calificaciones de personal, problemas de documentación y de consentimiento informado (Health Canada, 2012). Una auditoría gubernamental de los ensa-

yos clínicos realizada en Polonia en el 2010 detectó irregularidades alarmantes, incluyendo la falta de inspecciones regulares, la realización de ensayos clínicos que no habían sido aprobados por un CEI, CEIs que aprobaban proyectos sin tener la documentación necesaria, ausencia de documentos legales en los centros de investigación, información incompleta sobre los ensayos clínicos que se estaban realizando en cada uno de los hospitales y el número de pacientes inscritos, utilización ilegal de recursos públicos, y centros de investigación que no cumplían con las condiciones necesarias para realizar ensayos clínicos. Los autores de la auditoria concluyeron que algunas de estas irregularidades ponían en peligro la seguridad de los pacientes y que la industria farmacéutica tenía mayor injerencia en el proceso de realización de los ensayos clínicos que las entidades gubernamentales (Waligora, 2012).

Discusión

La información que hemos presentado sugiere que cuando se realizan ensayos clínicos en América Latina no siempre se respetan los principios éticos de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia, y que los comités de ética y las agencias reguladoras no son capaces de proteger a los sujetos de investigación. La pregunta obvia, en este contexto, es si se deberían seguir haciendo ensayos clínicos en América Latina, pero una respuesta negativa no sería fácilmente aceptada. Mientras no se demuestre que la calidad de la información que se recopila en América Latina es deficiente y amenaza la integridad de los ensayos clínicos, parece claro que la industria seguirá teniendo interés en reclutar pacientes donde hay gobiernos, empresas, investigadores y universidades ansiosos por beneficiarse de los contratos con la industria; y pacientes deseosos de participar en los ensayos clínicos para recibir medicamentos, mejor trato y servicios que desde su perspectiva podrían ser de mejor calidad. En este contexto, lo que sí se puede hacer es recomendar formas de solucionar o minimizar el impacto de los problemas que hemos identificado. Entre otras medidas podemos sugerir las siguientes:

1. Fortalecer el marco regulatorio para: (1) impedir el uso de recursos públicos en la implementación de ensayos clínicos sin compensar al sector público; (2) aumentar la transparencia de los contratos entre las industrias, las CROs, los investigadores y el sector público; (3) imponer multas y sanciones a los que violen la normativa o incurran en mala práctica; (4) asegurar que los pacientes estén cubiertos por una póliza de seguro; (5) impedir el establecimiento de CEIs pantalla; y (6) exigir que, una vez que se haya demostrado que los productos son seguros y efectivos, las compañías farmacéuticas registren y comercialicen a precios accesibles para todas las personas que los necesiten, los productos que se han investigado en pacientes de ese país.
2. Dotar a los CEIs y a las agencias reguladoras de los recursos necesarios para hacer inspecciones de los ensayos clínicos que vayan más allá de la revisión de documentos e incluyan observaciones de la forma como se implementa el ensayo, incluyendo el proceso de obtención del consentimiento informado y entrevistas con los pacientes.
3. Asegurar que los consentimientos informados tienen toda la información relevante para el paciente, y que éste y sus familiares la entienden. Entre la información relevante se deben incluir los pagos que reciben los médicos por paciente reclutado o que termina el estudio.
4. Fortalecer a los comités de ética para que puedan ejercer sus funciones de forma independiente, tanto de la industria, como de la administración de los establecimientos donde se realizan los ensayos, como de los investigadores. Este fortalecimiento puede incluir la formación en métodos de investigación clínica y bioética, la adjudicación de los fondos necesarios para su funcionamiento – de forma independiente del resultado de sus evaluaciones,- la especialización de los comités y el trabajo coordinado. Somos conscientes que esta recomendación será difícil y costosa de implementar. Sería conveniente explorar los beneficios

que aportaría la creación de comités de ética regionales para ensayos clínicos en países geográficamente grandes y nacionales para países pequeños.

5. Establecer un programa de investigación a nivel nacional o regional, para que se puedan ir documentando las debilidades y fortalezas de la región. En el caso de los ensayos clínicos patrocinados por la industria internacional, estos estudios deben realizarse no sólo desde la perspectiva de las buenas prácticas clínicas sino también del cumplimiento de la normativa ética y del respeto a los derechos de los participantes. Un programa de este tipo mejoraría la calidad de la información recabada, el cumplimiento de los criterios internacionales de ética en investigación, y facilitaría la transferencia de buenas prácticas en investigación clínica.

Recibido: 24 – 10 – 2014

Aprobado: 24 – 11 - 2014

Bibliografía

- ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD, 2007, Pruebas clínicas en humanos ¿Cuál es el límite? Correo de AIS. No 90. http://www.aislac.org/index.php?view=download&alias=3-boletin-ais-lac-no90-marzo-2007&category_slug=temp&option=com_docman&Itemid=50
- ALDRICH S., 2012. Clinical Trial Outsourcing Report. Contract Pharma, marzo. http://www.contractpharma.com/issues/2012-03/view_features/clinical-trial-outsourcing-report/#sthash.D3spk6kM.dpuf
- ÁVILA VÁZQUEZ M., 2007, Globalización e identidades médicas en los ensayos clínicos, Salud Colectiva, Vol 3, No3, 235-245.
- AVICK S.A.R., 2012, Stifling new cures: the true cost of lengthy clinical drug trials, Manhattan Institute. Project FDA Report. Number 5. March. http://www.manhattan-institute.org/pdf/fda_05.pdf Recuperado el 23 de octubre de 2014.
- BRAMSTEDT K. A., 2004, A study of warning letters issued to clinical investigators by the United States Food and Drug Administration, Clinical & Investigative Medicine, Vol 27, No 3, 129-134.
- BRUCE E., 2008, Latin America: Ripe for clinical research? Scrip 1000, 8 de diciembre, 92-93. Recuperado el 1 de octubre de 2014. Disponible en: http://www.imshealth.com/imshealth/global/content/pharmerging/document/pharmerging_scrip_100.pdf
- CERDÁN A., GONZÁLEZ ARREOLA A. y VERÁSTEGUI AVILÉS E., 2012, ¿Quién decide? El consentimiento informado en los pacientes de cáncer en México, en Homedes N. y Ugalde A., Ética y ensayos clínicos en América Latina, Lugar Editorial. Buenos Aires, pp 373-388.
- CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), 2002, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
- FREITAS C.B.D. y SHLEMPER JUNIOR B.R., 2012, Avances y desafíos de la investigación clínica con medicamentos nuevos en Brasil, en Homedes N. y Ugalde A., Ética y ensayos clínicos en América Latina, Lugar Editorial, Buenos Aires, 239-265.
- GARATTINI S. y BERTELE V., 2007, Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests, The Lancet, Vol 370, No 9602, 1875 – 1877.
- GOGTAY N.J., DOSHI B. M., KANNAN S. y THATTE U., 2011, A study of warning letters issued to clinical investigators and institutional review boards by the United States Food and Drug Administration, Indian Journal of Medical Ethics, Vol VII, No 4, 211-214.
- GOLDIM J. R., 2006, Consentimiento e informação: a importancia da Qualidade do texto utilizado, Revista HCPA, Vol 26, No 3, 117-23.
- GONORAZKY S.E., 2008, Comités de ética independientes para la investigación clínica en Argentina. Evaluación del sistema para garantizar su independencia, Medicina, Buenos Aires), Vol 68, 113-119.
- HEALTH CANADA. 2012, Health products and food branch inspectorate. Summary report of inspections of clinical trials conducted from April 2004 to March 2011, Ottawa: Health Canada, Marzo 28.
- HOMEDES N., UGALDE A., 2012, El cáncer de cérvix y el desarrollo de vacunas para el control del VPH en Guanacaste, Costa Rica, en Homedes N. y Ugalde A., Ética y ensayos clínicos en América Latina, Lugar Editorial, Buenos Aires, 293-348.
- HOMEDES N. y UGALDE A., 2014, The evaluation of complex clinical trial protocols: resources available to research ethics committees and the use of clinical trial registries. A case study, Journal of Medical Ethics. Publicado en línea el 23 de octubre de 2014.

- HOMEDES N. y UGALDE A., 2014, Availability of treatments in the Latin American countries where pivotal trials were conducted, Unpublished document.
- JEFFORD M. y MOORE R., 2008, Improvement of informed consent and the quality of consent documents, *Lancet Oncology*, Vol 9, No 5, 485-493.
- JEGEDE A.S., 2008, Understanding informed consent for participation in international health research, *Developing World Bioethics*, Vol 9, No 2, 81-87.
- KEARNEY A.T., 2007, Make your move. Taking clinical trials to the best location, *Executive Agenda*, pp 56-62. <http://www.atkearney.com/documents/10192/312631/EA+vol+IX+no+1-Make+Your+Move.pdf/bb05c14b-2709-4ff1-828f-8ef851f303de> Recuperado el 23 de octubre de 2014.
- KLINE D., 2001, *Clinical Trials in Latin America*. DataEdge. Versión electrónica. Recuperado el 1 de octubre de 2014. Disponible en <http://www.fast-track.com/pdfs/ClinicalTrialsLatinAmerica.pdf>
- LEVINSON D.R., 2007, *The Food and Drug Administration Oversight of Clinical Trials*, Washington DC: Department of Health and Human Services, Office of the Inspector General OEI-01-06-00160.
- MARSHALL E., 2008, Lemons, oranges, and complexity, *Science*, Vol. 322, No. 5899, 209 DOI: 10.1126/science.322.5899.209 <http://www.sciencemag.org/content/322/5899/209.1> Recuperado el 23 de octubre de 2014.
- MENEGUIN S., ZOBOLI A., DOMINGUES R., NOBRE M. y CÉSAR L., 2010, Entendimento do termo de consentimento por pacientes participantes em pesquisas com fármaco na cardiologia, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Vol 94, No 1, 4-9.
- MINAYA MARTÍNEZ G.E., 2014, Los usuarios de hospitales públicos que son incluidos en ensayos clínicos: el conocimiento sobre sus derechos y obligaciones, Tesis de Master en Salud Pública, Fiocruz, Programa de Extensión, Lima.
- MINAYA MARTÍNEZ G.E., OLAVE QUESPE S. y FUENTES DELGADO D., 2012, Regulación de los ensayos clínicos en Perú y conflictos de interés, en Homedes N. y Ugalde A., *Ética y ensayos clínicos en América Latina*, Lugar Editorial, Buenos Aires, pp 289-416.
- MIRANDA M.C., Palma G.I. y Jaramillo E., 2006, Comités de ética de investigación en humanos: el desafío de su fortalecimiento en Colombia, *Biomédica*, Vol 26, 138-144.
- NAIR S.C., IBRAHIM H., AND CELENTANO D.D., 2013, Clinical trials in the Middle East and North Africa (MENA) region: Grandstanding or grandeur? *Contemp Clin Trials*, Published online May 25, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23712082>
- NORMILLE D., 2008, The promise and pitfalls of clinical trials overseas, *Science*, Vol 322, No 5899, 214-6 doi: 10.1126/science.322.5899.214.
- PÁEZ MONTALBÁN C.A., 2005, Informe preliminar a la Junta Directiva del Colegio de Médicos sobre el llamado Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG), 29 de mayo.
- PANAMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2012, Health systems and Social protection in Health, in PAHO, *Health in the Americas*, PAHO, Washington DC.
- PETINELLI A., 2005, Irregularidades en Proyecto epidemiológico, *Boletín Fármacos*, Vol 8, No 4, 107-110.
- RIVERA R. y EZCURRA E., 2001, Composition and operation of selected research ethics review committees in Latin America, *IRB: Ethics and Human Research*, Vol 23, No 5, 9-12.
- RODRIGUES D.G., 2007, Clinical research and drug development in Latin America: weighing the pros and cons, talking about the future, *Journal of Investigative Medicine*, Vol 55, No 5, 223-229. doi: 10.2310/6650.2007.00007
- SARASQUETA P., 2004, Informe de peritaje: Caso Hospital Infantil Municipal de la ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina.
- SCHIPPER I, y VAN HUIJSTEE M., 2011, Putting contract research organizations on the radar. An exploratory study on outsourcing of clinical trials by pharmaceutical companies to contract research organizations, Amsterdam: SOMO. http://somo.nl/publications-en/Publication_3615.
- SCHLEMPER JUNIOR, B.R., 2007, Acceso às drogas na pesquisa clínica, *Revista Bioética*. Vol 15, No 2, 248-266.
- SHAFIQ, N. y MALHOTRA, S., 2011, Ethics and clinical research: need for assessing comprehension of informed consent form? *Contemporary Clinical Trials*, Vol 32, No 2, 169-172.
- TERESKERZ P., 2003, Research accountability and financial conflicts of interest in industry sponsored clinical research: a review, *Accountability in Research*, Vol 10, No 3, 137-158.
- THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN FIGURES, 2013, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf

- THOMSON CENTER WATCH SURVEY (Boston), 2005, Available at <http://search.centerwatch.com>
- TIERNEY G. y ZIEHER S., 2014, Key Strategies for Effective Globalization of Clinical Trials, Pharmaceutical Outsourcing. <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/150621-Key-Strategies-for-Effective-Globalization-of-Clinical-Trials/> Recuperado el 23 de octubre de 2014.
- VARGAS PARADAL., KAWAS., SALAZARA., MAZON J.J. y FLISSER A., 2006, Informed consent in clinical research at a general hospital in Mexico: opinions of the investigators, *Developing World Bioethics*, Vol 6, No 1, 41-51.
- UGALDE A., HOMEDES N., 2012^a, Marco regulatorio de los ensayos clínicos en Argentina. en Homedes N. y Ugalde A., *Ética y ensayos clínicos en América Latina*, Lugar Editorial, Buenos Aires, pp 135-194.
- UGALDE A. y HOMEDES N., 2012^b, Política y ensayos clínicos en la provincia de Córdoba, en Homedes N. y Ugalde A., *Ética y ensayos clínicos en América Latina*, Lugar Editorial, Buenos Aires, pp 215-238.
- UNESCO, 2005, Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, October 19.
- VALDEZ-MARTÍNEZ E., GARDUÑO-ESPINOSA J., MARTINEZ SALGADO H. y PORTER J.D.H., 2004, Local research ethics committees of the Mexican Institute of Social Security: results of a national survey, *Public Health*, Vol 118, No 5, 329-336.
- VALDEZ-MARTÍNEZ E., TURNBULL B., GARDUÑO-ESPINOSA J. y PORTER J.D.H., 2005, Understanding the structure and practice of research ethics committees through research and audit: a study from Mexico, *Health Policy*, Vol 74, No 1, 56-68.
- VALDEZ-MARTÍNEZ E., TURNBULL B., GARDUÑO-ESPINOSA J. y PORTER J.D.H., 2006, Descriptive Ethics: a qualitative study of local research ethics committees in Mexico, *Developing World Bioethics*, Vol 6, No 2, 95-105.
- VALDEZ-MARTÍNEZ E., LIFSHITZ-GUINZBERG A., MEDESIEGO-MICETE J. y BEDOLLA M., 2008, Los comités de ética clínica en México: la ambigua frontera entre la ética asistencial y la ética en investigación clínica, *Revista Panamericana de Salud Pública*, Vol 24, No 2, 85-90.
- WAINFELD M., 2007, Cobayos de tercera edad para una prueba ilegal, *Página 12*, 26 de marzo.
- WALIGORA M., 2013, Failures in clinical trials in the European Union: Lessons from the Polish experience. *Science and Engineering Ethics*, Vol 19, No 3, 1087-1098. DOI 10.1007/s11948-012-9400-9
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013, Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Humans, *JAMA*, Vol 310, No 20, 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760318>
- ZAVALA S. y ALFARO-MANTILLA J., 2011, Ética e investigación, *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, Vol 28, No 4, 664-669.