

Capacidad de evaluación de los ensayos clínicos por los Comités de Ética

Assessment's capacity of the clinical trials by the Ethics Committees

Gabriela Minaya-Martínez¹, Remsky Díaz-Sandoval²

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la capacidad de la evaluación de los ensayos clínicos (EC) por los Comités de Ética de Investigación (CEI). **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal de la totalidad de actas de evaluación por el Comité de Ensayos Clínicos (CEC) registrados en el Instituto Nacional de Salud durante el año 2006. **RESULTADOS.** El CEC evaluó 91 EC aprobados por los CEIs. Sólo 11 no tuvieron algún tipo de observación y los 80 restantes tuvieron observaciones éticas o técnicas. De los 80 EC con algún tipo de observación, 53 (66%) tuvieron observaciones sólo de tipo ético; y, de estos, uno no fue autorizado por razones ético/científicas y dos fueron sometidos a comisiones técnicas por ser considerados situaciones controversiales. **CONCLUSIÓN.** Se evidenció la frecuente trasgresión de la normativa ética nacional e internacional que nos indica claramente las extremas dificultades en la formación y en el mantenimiento de comités institucionales eficientes en nuestro país.

PALABRAS CLAVE: Comité de Ética, ensayo clínico, investigación, bioética, ética médica.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the assessment's capacity of the clinical trials by the Research Ethics Committees. **MATERIAL AND METHODS.** An observational, retrospective and crossed section study was done on all the clinical trial's evaluations by the Clinical Trials Committee the Instituto Nacional de Salud during 2006. **RESULTS.** The Clinical Trials Committee assessed 91 clinical trials previously approved by the Research Ethic Committees. Eleven did not have any kind of observation and the rest had ethical and/or technical observations. From these ones, 53 (66%) had ethical observations only. Among these ones, one clinical trial was not authorized due ethical/technical reasons and two were submitted to technical committees because they were considered controversial. **CONCLUSION.** It was proved the frequent national and international ethic rules breaking that clearly shows us the high difficulties in the training and keeping efficient institutional ethics committees in our country.

KEY WORDS: Ethics Committee, clinical trial, research, bioethics, medical ethics.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años la investigación biomédica multinacional con seres humanos en los ámbitos asistenciales de salud se ha intensificado enormemente. Del mismo modo, la evaluación de investigaciones y su control ético se ha vuelto cada vez más complejo y polémico produciéndose el deplorable fenómeno que la ética de investigación cuente con menos acuerdos que otras ramas de la bioética, en gran parte debido al desplazamiento de la investigación científica desde un quehacer cognitivo anclado en centros de estudio, como institutos y universidades, a ser actividades con fines mercantiles realizadas por establecimientos que operan con fines de lucro e investigan en nombre de patrocinantes industriales. La progresiva desprotección ética de este desplazamiento hace que sea preciso detallar con cierto cuidado las instancias de control ético existentes.¹

La elaboración de aspectos conceptuales en forma de códigos, declaraciones, pautas o guías, cuyo detalle se encuentra en el marco teórico de este documento, de forma muy general indican las exigencias a cumplir por un estudio éticamente válido y se preocupa de elaborar normas que protejan la integridad, el bienestar, la autonomía de los probandos. Sin

1. Médico del Área de Ensayos Clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud, Lima.

2. Médico Asistente del Departamento de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional EsSalud Edgardo Rebagliati Martins.

embargo, por tratarse de documentos internacionales, deben mantener un lenguaje de general aceptación cuyas propuestas fueron recogidas por nuestro país con la elaboración del Reglamento de Ensayos Clínicos (REC).²

Otro aspecto es el procedimental establecido por los comités de ética de investigación (CEI). El trabajo del comité es revisar acuciosamente el protocolo de investigación poniendo especial énfasis en que se ofrezca el máximo de protección a los probandos en términos de cautelar su autonomía, evitar riesgos, asegurar beneficios y proteger a todos los involucrados, incluyendo a la comunidad y el medio ambiente.

En nuestro medio existen 23 CEIs que evalúan los ensayos clínicos (EC) en un contexto donde en la mayoría de casos no existe apoyo institucional, existen muy pocas posibilidades de capacitación de los miembros de los CEIs y ningún tipo de incentivo para los mismos, quienes como miembros honorarios hacen una labor 'de favor' a la institución donde laboran. Las consecuencias de esta realidad han sido en parte contraproducentes ya que los comités se han visto tan recargados de trabajo que tienden a despachar los protocolos en forma demasiado somera, simplemente como un mero trámite administrativo.

Planteamiento del problema

La responsabilidad de un CEI al evaluar un EC es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; debiendo tener especial atención a los estudios que pueden involucrar personas vulnerables como los indigentes, personas que reciben asistencia del estado, desempleados, algunos grupos minoritarios étnicos y raciales, personas que no tienen hogar, refugiados, pacientes ingresados a salas de urgencia, residentes de centros de cuidados crónicos y, en particular, personas que padecen enfermedades incurables.³

En el año 1995, el Ministerio de Salud autorizó el primer EC para su ejecución en el Perú. Posteriormente se evidenció un aumento sostenido que alcanzó su máximo en 2006, cuando se registró el ingreso de 124 EC para su autorización. Estos EC fueron, en su mayoría, patrocinados por la industria farmacéutica, muy pocos por instituciones independientes multinacionales y universidades o instituciones nacionales. La especialidad y el producto en investigación que generan mayor EC fueron los oncológicos.

En Perú, el Instituto Nacional de Salud (INS) asumió la responsabilidad de regular los EC a inicios del año 2003 y dispuso como requisito previo a la evaluación del EC la aprobación de un CEI registrado en *The Office for Human Research Protection* (OHRP) de EE UU⁴. Así, encontramos que 24 CEIs han sido registrados hasta el año 2006, siendo estos los que asumieron la responsabilidad de protección de los sujetos en investigación que participaron en EC.

La normatividad para la realización de EC en el Perú se rigió hasta el 2006 por el documento normativo 'Normas para el Uso de Drogas en los Ensayos Clínicos' de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 0212-81-SA/DVM. El 29 de julio de 2006 se publicó en el diario oficial El Peruano el 'Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú' (RECP) mediante Decreto Supremo N° 017-2006-SA.2, el cual contiene importantes aspectos y principios éticos que se ajustan a la normativa internacional de ética en investigación.

A su vez, durante el 2006, la evaluación de los EC para su autorización fue realizada por el Comité de Ensayos Clínicos (CEC), conformado por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del INS a través de la Resolución Jefatural N° 177-2006-J-OPD/INS, compuesto por profesionales idóneos, a fin de garantizar el pronunciamiento técnico que sustenten las condiciones óptimas de conducción y viabilidad de los EC, enmarcado en los principios éticos para la investigación y a los procedimientos internos institucionales para su posterior aprobación por la institución.

Este comité, CEC, realizó una evaluación científica y ética de los EC aprobados por los diferentes CEIs en el año 2006 encontrando serias deficiencias en la evaluación del examen ético que realizan dichos CEIs. Este hallazgo fue relevante, entendiendo que la evaluación y reflexión ética cobra una importancia muy grande de manera creciente en la práctica de investigación científica en seres humanos.

Marco teórico. Capacidad del examen ético para evaluar EC

Definimos como la capacidad del examen ético a la idoneidad de los CEIs para una evaluación ético-científica de los EC enmarcados en la normativa ética internacional (Declaración de Helsinki y sus modificaciones, CIOMS 2002, BPC-ICH, Buenas Prácticas Clínicas de las Américas, Declaración Universal de Bioética de Unesco/2005).

Esta capacidad del examen ético compete precisamente a los CEI que deben garantizar las condiciones éticas de realización de cada estudio en particular a través de las guías, normas y una exquisita comprensión de los problemas éticos implicados en la evaluación de un protocolo. Esto excluye de raíz la posibilidad de un trabajo rutinario en el cual se revisen únicamente ciertas cuestiones; por ejemplo, si se incluye el consentimiento informado. La ponderación ética de un protocolo no admite un tratamiento sumario y burocratizado, sobre todo si se toma en cuenta la presión de los *lobbies* internacionales que tienen casi siempre representantes locales.

Tomando en cuenta que un procedimiento o método de toma de decisiones éticas es un proceso deliberativo que abarca un conjunto de pasos ordenados básicamente consistentes en: 1) identificar conflictos morales; 2) priorizar valores y/o principios en conflicto; 3) optar; 4) justificar la opción;

que a su vez permite: a) evitar decisiones arbitrarias y la improvisación; b) contrastar intuiciones corrientes, lo que no significa necesariamente refutar esas intuiciones sino someterlas a prueba críticamente; c) dar razón argumentada de las decisiones, lo que supone un uso público de la razón, en el sentido de que no hay ‘razones privadas’ que se puedan esgrimir (o que eximan de dar razón) cuando se trata de decisiones que afectan a otras personas.

Todo ello nos exige ahora un esfuerzo de comprensión de las cuestiones éticas más importantes que se juegan en los planteos caracterizados más arriba. Habida cuenta del carácter eminentemente interdisciplinario de la bioética, los fundamentos éticos, que provienen del campo de la filosofía, ayudan a articular los procedimientos que se utilizan para trabajar en bioética, ya sea en el ámbito de la clínica o de la investigación.

Abordaremos las guías y normativas internacionales en sus aspectos de relevancia:

A partir del Código de Núremberg⁵ se fueron definiendo cada vez con mayor precisión una serie de puntos que deben ser tenidos en cuenta en todo proyecto de investigación que comprometa sujetos humanos. Estos puntos fueron inicialmente:

1. consentimiento voluntario del sujeto de investigación. Se refiere a que el consentimiento sea dado con libertad, sin coerción y con “suficiente conocimiento y comprensión de los elementos de la materia envuelta para permitirle tomar una decisión”.
2. la evaluación de la relación de riesgos respecto a los beneficios esperados del estudio.
3. los objetivos del estudio y medición de los antecedentes existentes que justifiquen su realización.

En 1964, estos conceptos fueron ampliados en la Declaración de Helsinki 6 en las llamadas ‘Recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos’ y estableció la distinción fundamental entre experimentación terapéutica y no terapéutica. En sus principios generales plantea los siguientes tópicos:

1. Establecer la fundamentación científica del estudio, (sus antecedentes y datos previos).
2. La condición del investigador, su experiencia acreditada.
3. El objetivo del estudio y sus riesgos.
4. La relación riesgos beneficios.
5. Hace alusión al estado de la personalidad del sujeto de investigación y la posibilidad de que se afecte durante el estudio (no contemplado en Núremberg).
6. Consentimiento libre y lúcido del sujeto
7. Necesidad de informar carácter, motivo y riesgos del estudio.
8. establecer la capacidad del sujeto de elegir y decidir.
9. incorpora la necesidad de que el consentimiento sea por escrito.

En 1975, la Declaración de Helsinki II (Tokio) rectificó y amplió algunos conceptos.

- Se manifiesta la necesidad de que exista un protocolo experimental y su posterior evaluación por un comité independiente especialmente designado.
- Exige solvencia científica del equipo investigador.
- Hace referencia al resguardo de la privacidad del individuo y la necesidad de que los resultados publicados sean exactos.
- Incluye ya explícitamente en un punto el tema de la información a cada voluntario que, en este caso menciona como ‘adecuada’ y debe incluir objetivos, métodos, beneficios, riesgos previsibles e incomodidades que el experimento puede implicar, así como la posibilidad de abstenerse de participar o retirarse.
- El punto consentimiento se refiere a un consentimiento voluntario y consciente dado libremente, ‘preferentemente’ por escrito.
- Diferencia entre investigación clínica e investigación biomédica no clínica.
- Establece la inclusión en los protocolos de una ‘declaración de las consideraciones éticas implicadas’.
- Introduce temas ambientales y de respeto por los animales para experimentación.

El Informe Belmont de 1978 estableció una diferencia clara entre terapia, terapia experimental e investigación e incorporó un método para el análisis de los problemas éticos que surgieran de la investigación en seres humanos, basado en la aplicación de principios éticos generales, el modelo de los principios (Autonomía, Beneficencia y Justicia).

Las directivas internacionales propuestas para la investigación biomédica en sujetos humanos. CIOMS-OMS, 1982-2002⁷ adecuaron las consideraciones de los códigos internacionales a la realidad de los países subdesarrollados de la mano del surgimiento de la investigación internacional.

Las pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos, CIOMS-OMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, OMS, 1993), modificada en 1993 y 1996, adecuaron las normativas anteriores al desarrollo de estudios a gran escala, investigaciones en vacunas para el sida, el creciente desarrollo biotecnológico y la tendencia a realizar estudios en países vulnerables.

Pauta 1. Consentimiento Informado. Especial capítulo destinado a este fin con las explicitaciones referidas a la realidad local.

Pauta 2. Información esencial para los posibles participantes en una investigación, “todo riesgo o molestia previsible que pueda afectar a la persona asociada a su participación

en la investigación”. Esto implica un importante avance con respecto a otras declaraciones que consideran informar ‘lo que sea razonable’, dejando en sombras la cuestión ¿razonable para quién?

Pauta 3. Obligaciones de los investigadores con respecto al consentimiento informado.

Pauta 4. Hace especial referencia al pago de incentivos, o sea los ‘incentivos indebidos’, (que condicione la participación del sujeto en la investigación), y plantea la necesidad que un Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) apruebe toda forma de pago reembolso o incentivo (remuneración aceptable e inaceptable).

Pautas 5-8, 11. Se refieren especialmente al tratamiento de grupos vulnerables, estos son niños, personas con trastornos mentales o conductuales, personas que están en prisión, mujeres embarazadas o que amamantes y personas de comunidades subdesarrolladas. En este último caso se refiere especialmente a la necesidad expresa de su justificación y que sea aprobado por un CEIC donde haya representantes o consultores familiarizados con las costumbres y tradiciones de la comunidad en cuestión.

Pauta 10. Se refiere a la distribución equitativa de costos y beneficios y hace referencia a ‘otros grupos vulnerables’.

Pauta 12. Protección de la confidencialidad de los participantes.

Pauta 13. Derechos de las personas a indemnizaciones.

Pauta 14. Comités de Evaluación Ética. En referencia a su constitución. Se refiere a los estudios multicéntricos y propone una guía sobre la información que deben suministrar los investigadores.

Pauta 15. Se refiere a las obligaciones del país patrocinador y del país anfitrión, (obligaciones respectivas).

Las Guías Operacionales para Comités de ética que evalúan investigación Biomédica OMS 2000 (*Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research*, OMS, 2000) 8 fueron de gran ayuda para establecer unos criterios unificados que orienten sobre cómo constituir comités de ética de la investigación que evalúan investigación biomédica, particularmente en los países del tercer mundo. Las normas además proveen las bases para la elaboración de procedimientos operativos estándar y también para el armado de un sistema de evaluación ética de investigación biomédica.

Declaración de Helsinki. Edimburgo 2000

En esta declaración ya se visualizan los intentos de modificación de varios de los artículos que se ocupan en particular de los derechos de las personas, como el uso de placebo, la obligación de proveer tratamiento más allá de finalizada la investigación y el beneficio esperado para el individuo y la comunidad. Fueron incluidos como resultado de estos inte-

reses en pugna dos notas aclaratorias que aún permanecen para los artículos 29 y 30. Flexibiliza los criterios para el uso de placebo en el grupo control. Incluye una cláusula sobre la provisión de tratamiento más allá de finalizada la investigación.

Documento Guía del Programa UNAIDS, 2000

Este documento, denominado ‘Consideraciones éticas en investigación de una vacuna preventiva del VIH’, que el Programa Conjunto de Naciones Unidas publicó en 2000, se presenta como respuesta a la naturaleza global de la epidemia y sus efectos devastadores en algunos países pobres. Las guías postularon: El acceso universal a los beneficios de una vacuna contra el VIH, la representación comunitaria en el desarrollo de los estudios, las exigencias de una revisión científica y ética independiente, la prevención contra posibles condiciones de explotación o aumento de la vulnerabilidad entre los participantes, y el desarrollo de las fases tempranas de la investigación en los países patrocinantes. Las guías también postularon un cuidado y tratamiento para los participantes tomando como ‘ideal’ a la mejor terapia probada y como ‘mínima’ al nivel más alto de atención accesible en el país huésped. Esta distinción ya reflejaba una diferencia sustantiva de estándares en distintas concepciones de las normas. (Tealdi JC, Historia y significado de las normas éticas internacionales sobre investigaciones biomédicas, en material complementario de este Módulo).

Normativa CIOMS 2002(9)

La modificación de la norma contiene un preámbulo y 21 ítems dedicados a temas específicos. Algunas novedades de este documento son: tratamiento de la confidencialidad en las investigaciones en genética; investigación con productos de la concepción; y, uso de grupo control y comparadores en investigación clínica farmacológica.

Del mismo modo, se visualizó una creciente flexibilización en algunos estándares que se presentaban como más rigurosos en las declaraciones anteriores; por ejemplo, en el uso de placebo. Incluye por ejemplo que podría haber un ‘uso excepcional de un comparador diferente de lo que es el estándar’. Se introdujo en toda la declaración un cambio del lenguaje prescriptivo al lenguaje de recomendación. Al mismo tiempo se introdujeron términos del tenor de ‘razonable’ llevando los límites de lo que antes eran obligaciones al campo de la negociación y estableciendo definiciones de lo que se entiende por razonable que en general son dadas por la industria o los investigadores. Muestra de ello es la guía número 10 que ha merecido un fuerte debate que en parte se evidencia en la propia normativa.

Han sido de dominio público otros documentos que pretendieron orientar fuertemente las decisiones en los países del tercer mundo, tales como el Informe del *Nuffield Council*

of *Bioethics* y el informe de la Comisión Nacional de Bioética de EE UU.

No se desarrollarán aquí los detalles incluidos en estos documentos que pueden ser consultados libremente. Vale, no obstante, realizar dos consideraciones:

1. En ambos casos los documentos intentaron deslegitimar el valor de norma universal de las declaraciones como Helsinki, proponiendo documentos que apelaban a un supuesto consenso que reflejaba los intereses sectoriales de quienes los habían diseñado (más adelante se verán las condiciones para determinar la validez de un consenso).
2. Hubo una fuerte tendencia a flexibilizar el grado de exigencia de las normas prescritas por Helsinki, lo que puede ampliarse en las referencias citadas..

Declaración Universal de Bioética de Unesco/2005

Un documento de fundamental importancia y que termina de aprobarse es la Declaración Universal de Bioética de la Unesco, la cual a pesar de no ser un documento que se refiera específicamente a temas de ética de la investigación ha sido el resultado de fuertes debates en el ámbito internacional en el intento de incluir los intereses de los países del tercer mundo. Cuestiones previstas en distintos apartados son muestra de la tarea realizada por los representantes de los países de la región para incluir en las Declaraciones con validez universal prescripciones capaces de proteger de manera ‘fuerte’ los derechos humanos de los sujetos de investigación sin posibilidad de negociación alguna.

Práctica médica e investigación

Es importante distinguir entre investigación biomédica y de comportamiento por un lado y la práctica de terapia aceptada por el otro. Esta distinción entre investigación y práctica es vaga, en parte porque con frecuencia ambas ocurren al mismo tiempo (como en la investigación diseñada para la evaluación de una terapia) y en parte porque a las desviaciones notables de la práctica normal a menudo se les llama ‘experimental’ cuando los términos ‘experimental’ e ‘investigación’ no están definidos con claridad.

Como regla general, el término ‘práctica’ se refiere a intervenciones diseñadas solamente para acentuar el bienestar de un paciente o cliente y con expectativas razonables de éxito. El propósito de la práctica médica o de comportamiento es proporcionar diagnóstico, tratamiento preventivo o terapia a individuos particulares². En contraste, el término ‘investigación’ se refiere a una actividad diseñada para probar una hipótesis, lograr conclusiones y, en consecuencia, desarrollar o complementar el conocimiento general (expresado, por ejemplo, en teorías, principios y declaraciones de relaciones). La investigación se describe, por lo general, en un documento formal que establece un objetivo y una serie de procedimientos diseñada para alcanzarlo.

Cuando un médico se aparta significativamente de la práctica normal o aceptada, la innovación, por sí misma, no constituye una investigación.

Aunque los EC con humanos empezaron a ser reglamentados en unos cuantos países a mediados de la década de los 60, hasta fechas relativamente recientes los investigadores estaban sujetos a pocos controles y normas. Se pensaba que no era sensato imponer muchos controles a la investigación con humanos, pues se reprimiría y se pondrían trabas a la innovación. Hoy en día los investigadores están sujetos a incontables reglamentos y el discurso actual es establecer los riesgos aceptables por los participantes en EC¹⁰.

Así, por ejemplo, es sabido que Perú es considerado como un país en desarrollo, y a medida que se generaliza la investigación transnacional dos cuestiones éticas suscitaban controversia. La primera tiene que ver con el consentimiento informado. Como los posibles participantes viven en países donde el nivel de analfabetismo es alto y no existe la costumbre de involucrar a las personas en la toma de decisiones, es posible que no siempre estén capacitados para expresar un consentimiento informado. La segunda, es determinar si los medicamentos obtenidos mediante los ensayos se facilitarán a los pacientes de los países en desarrollo a un costo asequible.

La mayor parte de la investigación biomédica ha sido motivada preferentemente por la preocupación en el beneficio de las comunidades ya favorecidas. Así, la OMS estima que el 90% de los recursos destinados a investigación y desarrollo en problemas médicos se aplica en enfermedades que causan menos de 10% del sufrimiento global presente¹¹.

El establecimiento de guías internacionales para contribuir al fortalecimiento de la capacidad para la revisión ética de la investigación biomédica en todos los países, ayuda a remediar este desbalance. Un principio cardinal de la investigación que involucra participantes humanos es “respetar la dignidad de las personas”. Las metas de la investigación, si bien importantes, nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes. Además se debe tomar en consideración el principio de la justicia que requiere que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, tomando en cuenta edad, sexo, estado económico, cultura y consideraciones étnicas.

Responsabilidades de los CEIs

- La responsabilidad de un CEI al evaluar una investigación biomédica es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; se debe tener especial atención a los estudios que pueden involucrar personas vulnerables.

- Un principio cardinal de la investigación que involucra seres humanos es respetar la dignidad de las personas. Las metas de la investigación, si bien importantes nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes en la investigación.
- El CEI debe tomar en consideración el principio de la justicia. La justicia requiere que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, tomando en cuenta edad, sexo, estado económico, cultura y consideraciones étnicas.
- El CEI debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de la ética de los estudios propuestos;
- El CEI es responsable de actuar en el completo interés de los participantes potenciales de la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en cuenta los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de agencias reguladoras y leyes aplicables..
- El CEI es responsable de evaluar la investigación propuesta antes de su inicio. Además debe asegurar la evaluación regular de los estudios en desarrollo que recibieron una decisión positiva en intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo para las personas, como mínimo una vez al año.
- El CEI tiene autoridad para aprobar, solicitar modificaciones (previas a la aprobación), rechazar, o suspender un EC.
- Para cumplir sus funciones, el CEI debe recibir y tener disponible toda la documentación relacionada con el estudio: protocolo, enmiendas al mismo, formularios de consentimiento informado y actualizaciones al mismo, currículum vitae actualizado del investigador, procedimientos de reclutamiento, información para el paciente, manual del investigador, información de seguridad disponible, e información de pagos a los pacientes, información sobre compensaciones a los pacientes, y cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.
- El CEI debe considerar la competencia del investigador para conducir el estudio propuesto, según lo documentado en el Currículum Vitae y en toda otra documentación relevante que el CEI solicite.
- El CEI debe revisar tanto la cantidad como el método de pago a las personas para asegurarse que no existan problemas de coerción o mal influencia en los sujetos del estudio. Los pagos a la persona deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el estudio.
- El CEI debe asegurarse que la información referente al pago a las personas, incluyendo los métodos, cantidades y

programación esté estipulada en la forma de consentimiento informado escrita, así mismo como cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos. Se debe especificar la forma en que será prorrateado el pago.

En su composición, procedimientos y decisiones, los CEI necesitan tener independencia de influencias políticas, institucionales, profesionales y comerciales. Asimismo, necesitan demostrar competencia y eficiencia en su trabajo.

Los CEI son responsables de actuar en completo interés de los participantes potenciales de la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en cuenta los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de agencias reguladoras relevantes y leyes aplicables. Deben ser multidisciplinarios y multisectoriales en su composición, e incluir expertos científicos relevantes, balanceados en edad y sexo, y personas que representen los intereses y preocupaciones de la comunidad, en forma tal que aseguren una revisión y evaluación competente de todos los aspectos éticos de los proyectos de investigación que reciban, así como de lograr que sus metas puedan ser ejecutadas libres de sesgo e influencia que pudiera afectar su independencia.

Los CEI además deben establecerse conforme a los reglamentos y leyes del país, y además, de acuerdo con los valores y principios de la comunidad a la que sirven.

Justificación de la investigación

La simple presencia de un CEI en un país no es suficiente para garantizar que la investigación se examinará de la manera adecuada. Los CEI pueden ser ineficaces por diversas razones, entre ellas la escasez de recursos financieros y humanos y la falta de capacitación y experiencia en el examen ético. Un sistema eficaz para el examen ético es una garantía esencial para los participantes en la investigación¹².

Para el abordaje de los conflictos de carácter ético del protocolo es importante entender que se debe realizar un examen de los planteamientos bioéticos y científicos del ensayo propuesto por expertos del país en la que se llevará a cabo el ensayo. Para esto lo sensato es que nuestro país cuente con comités de ética en investigación con miembros debidamente formados en ciencias biomédicas y conductuales, así como bioética y legislación médica.

La información sobre CEI en Perú es bastante pobre, sólo existe un estudio¹³, que describe la composición y funcionamiento de los CEI que aprueban los aspectos éticos de los EC en el que de los 19 CEI registrados en la OHRP solo 10 participaron y entre los resultados relevantes se encuentra la limitada capacitación en ética en investigación de sus miembros, la falta de apoyo institucional, además de evidenciarse que la mayoría de las instituciones a las que los comités se encuentran adscritos no han comprendido la importancia de su función. Si bien podemos tener una idea del registro, composición, estructura de algunos CEIs

que evalúan EC en el Perú, no contamos con información de la capacidad del examen ético de los EC por los diferentes CEIs tomando como parámetros las observaciones éticas realizadas por el comité de EC del INS y las guías internacionales de ética en la investigación.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de determinar la capacidad del examen ético de los CEIs que aprobaron los EC en el país en base a las observaciones del CEC y la normativa ética internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio observacional, retrospectivo y transversal utilizando la totalidad de actas de evaluación de los EC realizados por el Comité de Ensayos Clínicos, que fueron previamente aprobados por los CEIs correspondientes. Se sometió a un análisis cualitativo de aspectos éticos diversos tomando como base las guías y normativa ética internacional (Helsinki, CIOMS, BPC-ICH, D.S. 017-2006-SA, Buenas Prácticas de las Américas y la Declaración Universal de Bioética de UNESCO/2005) con el fin de determinar cualitativamente si se ajustaban a ellas. Además se midió la frecuencia de los aspectos éticos que no se ajustaron a la normativa ética internacional.

Estas actas se encuentran físicamente en el ambiente de archivos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del INS, en Lima.

Se implementó una base Excel donde se introdujo la siguiente información de cada acta: número de EC evaluados según meses en el año 2006, número de EC con observaciones por el CEC, número de EC sólo observaciones éticas, número de observaciones totales de los EC evaluados, número de observaciones éticas. Finalmente se dio una categoría a las observaciones éticas en rubros según el tipo de observación y su frecuencia.

Tabla 1. Ensayos clínicos (EC) evaluados por el CEC distribuidos según meses y con observaciones técnicas o éticas. 2006.

Meses	EC	EC con observaciones	EC con observaciones éticas	Observaciones totales de los EC	Observaciones relacionadas con la ética en la investigación
• Enero	7	6	5	17	12
• Febrero	3	3	3	9	7
• Marzo	5	4	2	6	5
• Abril	5	4	2	8	3
• Mayo	5	5	5	21	10
• Junio	4	3	2	8	4
• Julio	2	2	0	3	0
• Agosto	13	11	6	26	19
• Septiembre	10	9	5	30	15
• Octubre	13	12	8	47	22
• Noviembre	11	10	7	33	20
• Diciembre	13	11	8	29	14
Total	91	80	53	237	131

Sólo se revisó las observaciones éticas realizadas por el CEC a cada EC que fue aprobado por un CEI. Bastó que una de las observaciones no se ajustara a los aspectos relevantes de la normativa ética internacional para que el CEI fuera considerado como no capaz para realizar el examen ético a un EC. Se consideró como situación controversial a la que se identifica durante la evaluación del EC, en la que los riesgos parecerían ser mayores que los beneficios potenciales para los sujetos en investigación o la población en general (Definiciones operativas Art. 7° del DS 017-2006.SA).

La revisión ética/científica fue efectuada por el CEC en pleno, hecho que aseguró una visión interdisciplinaria otorgada por médicos de diferentes especialidades, farmacéuticos clínicos, oncólogo, infectólogos, internista, estadístico, varios de ellos con formación universitaria superior en Bioética.

Los datos recolectados fueron tabulados en tablas de medidas de frecuencias y procesados en Excel 2003.

En todo momento del desarrollo de esta investigación se mantuvo la confidencialidad de cualquier información respecto a los comités, sujetos en investigación y a la propiedad intelectual de los respectivos protocolos

RESULTADOS

A lo largo del año 2006 fueron evaluados y analizados, por

Tabla 2. Número de aprobaciones y comités de ética que aprobaron los ensayos clínicos en base a los 91 EC evaluados.

CEI	Tipo de CEI	EC aprobados
• Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	Institucional	27 (30%)
• Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Institucional	25 (27%)
• Universidad Peruana Cayetano Heredia	Independiente	19 (21%)
• Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Institucional	16 (18%)
• Universidad San Martín de Porres	Independiente	12 (13%)
• Hospital Nacional Cayetano Heredia	Institucional	10 (11%)
• Asociación Benéfica PRISMA	Independiente	9 (10%)
• Hospital Nacional Arzobispo Loayza	Institucional	9 (10%)
• Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Institucional	6 (7%)
• Instituto Nacional de Salud	Institucional	6 (7%)
• Hospital Nacional Dos de Mayo	Institucional	4 (5%)
• Asociación Civil Impacta Salud y Educación	Independiente	4 (5%)
• CEI independiente de Piura	Independiente	2 (2%)
• Asociación Civil Vía Libre	Independiente	2 (2%)
• Hospital Nacional María Auxiliadora	Institucional	2(2%)
• Asociación Peruana de Medicina Interna Arequipa	Independiente	2 (2%)
• Instituto de Investigación Nutricional	Independiente	1 (1,09%)
• Clínica Médica Cayetano Heredia	Independiente	1(1,09%)
• Hospital Nacional San Bartolomé	Institucional	1(1,09%)
• Clínica Ricardo Palma	Independiente	1(1,09%)
• Complejo Hospitalario San pablo	Independiente	1(1,09%)
• Clínica Stella Maris	Independiente	1(1,09%)
• Instituto Especializado de Salud del Niño	Institucional	1(1,09%)

el Comité de Ensayos Clínicos (CEC), 91 EC los mismos que ya contaban con la aprobación de los Comités de Ética institucionales o independientes. Estos estudios estuvieron distribuidos de manera ascendente con el correr de los meses, según se detalla en la Tabla 1.

De los 91 EC evaluados, 80 (87,9%) tuvieron algún tipo de observación ya sea de tipo ética como técnica del protocolo (Tabla 1). De los 80 EC con algún tipo de observación, 53 (66%) tuvieron observaciones sólo de tipo ético. Asimismo, de los 53 EC con observaciones éticas, un EC no fue autorizado por razones ético/científicas y dos EC fueron sometidos a comisiones técnicas por ser considerados situaciones controversiales. (Tabla 1).

El número de observaciones tanto éticas como técnicas de todos los EC evaluados en el año 2006, suman 237 de éstas las relacionadas con la ética en investigación suman 131 (55,3%), es decir que por cada 10 observaciones realizadas por el CEC, 5 ó 6 estuvieron relacionadas con la ética en la investigación y el restante se relacionó con aspectos administrativos y técnicos. Además, el número de observaciones se relacionó con la cantidad de EC evaluados (Tabla 1).

Del total de EC evaluados, 25 (27%) estuvieron relacionados con infecciones. De estas: 8 (32%) relacionados con tratamiento antibacteriano; 5 (20%) con tratamiento antirretroviral; 5 (20%) con vacuna para HPV; 5 (20%) con vacuna para VIH; uno (4%) con quimioprofilaxis para VIH y otro (4%) para diagnóstico de tuberculosis.

Tabla 3. Frecuencia y tipo de observaciones éticas a los ensayos clínicos.

Tipo de observación	Frecuencia
1. No se utilizó lenguaje que correspondía al nivel de comprensión del individuo ni se aseguró la adecuada comprensión de la información	22 (16,7%)
2. Se omitió información en el consentimiento informado	17 (12,9%)
3. Manejo de muestras biológicas en forma inadecuada	15 (11,4%)
4. No se informó al sujeto sobre el seguro médico, la compensación e indemnización:	13 (9,9%)
5. No se garantizó la anticoncepción de mujeres y varones con capacidad reproductiva	10 (7,6%)
6. No se proveyó en forma gratuita el producto en investigación y otros insumos relacionados con el estudio	10 (7,6%)
7. No indicaron el número de pacientes a reclutar en el Perú.	9 (6,8%)
8. Suministro gratuito de medicación luego de concluido el estudio	8 (6,1%)
9. No se mencionó los contactos ni directorio adecuadamente.	8 (6,1%)
10. No mencionó acciones relacionadas al seguimiento en caso de embarazo	4 (3,0%)
11. El director del CEI fue el investigador principal del estudio	3 (3,0%)
12. No se aseguró la asistencia médica y seguimiento del paciente	3 (3,0%)
13. No mencionó los beneficios	3 (3,0%)
14. En el CI no consignaron la fecha, sellos y firmas.	2 (1,5%)
15. No se mencionó compensación por gastos adicionales de transporte, etc.	2 (1,5%)
16. Ensayo clínico sin sustento científico	1 (0,76%)
17. En el CI no se mencionó que el paciente se podría retirar voluntariamente del estudio.	1 (0,76%)
18. No se mencionó las alternativas de tratamiento	1 (0,76%)
19. No realizaron el consentimiento informado	1 (0,76%)
Total	131 (100,0%)

Los CEI que más EC aprobaron fueron los del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (27), Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (25), Universidad Peruana Cayetano Heredia (19) y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (16). De los 23 CEIs que aprobaron los EC e2006, 12 (52,2%) son institucionales y 11 (47,8%), son independientes (Tabla 2).

De las 131 observaciones relacionadas con la ética, se discriminaron 19 rubros basados en la normativa nacional e internacional de ética en investigación. Entre los tipos de observación más frecuente se encuentra la no utilización del lenguaje que corresponda al nivel de comprensión, ni se asegura la comprensión de la misma y se omite información acerca del propósito de procedimientos específicos del protocolo. Tabla 3.

La evaluación por el CEC no comprendió requisitos administrativos cuya revisión se efectuó en etapas previas a la evaluación. Por otra parte, estos EC llegaron al CEC en la mayoría de casos con la evaluación previa de un comité de investigación de las instituciones de investigación, abocada a los aspectos científicos que garantizaban la solidez científica y pertinencia y además contaban con la aprobación previa de los comités de ética en investigación quienes garantizan una revisión acuciosa del protocolo de investigación y consentimiento informado poniendo especial énfasis en que se ofrezca el máximo de protección a los sujetos en investigación en términos de cautelar su autonomía, evitar riesgos y asegurar beneficios.

La mayoría de éstos protocolos sufrieron observaciones de diferente índole (ética/científica), a pesar de haber sido controladas previamente por distintas agencias de medicamentos, aprobadas por comités de ética internacionales y comités de ética locales. Estas instancias, se comprende, fueron haciendo diferentes observaciones que obligaron a los investigadores y patrocinadores modificar la formulación de algunos aspectos. Pero, aún así, el CEC detectó variadas irregularidades que merecían corregirse, algunas menores y otra más extensas, llegando incluso a cuestionarse aspectos ético científicos que condicionaban su autorización en nuestro país.

En este estudio sólo se analizaron 131 observaciones relacionadas con la ética de las 237 observaciones totales.

Trataremos ahora de especificar con mayor detalle el contenido de cada rubro de las observaciones reseñado en la Tabla 3, en base a la normativa internacional de ética en investigación.

1. No se utiliza lenguaje que corresponda al nivel de comprensión del individuo ni se asegura la adecuada comprensión de la información: Es frecuente que los formularios de consentimiento informado que se les presenta a los voluntarios de un estudio tengan un lenguaje exculpatorio y en otras ocasiones que la terminología utilizada en ellos sea difusa o restrictiva, cuando hacemos referencia a este rubro nos referimos al incumplimiento de:

- Pauta 6 del CIOMS-2002 donde menciona que se debe solicitar el consentimiento sólo después de comprobar que el potencial sujeto tiene adecuada comprensión de los hechos relevantes y las consecuencias de su participación, y ha tenido suficiente oportunidad de considerarla;
- Pauta 4 del CIOMS-2002 que en sus Comentarios menciona:

Lenguaje. Informar al sujeto individual no debe ser un simple recitado ritual de los contenidos de un documento escrito. Más bien, el investigador debe transmitir la información, oralmente o por escrito, en un lenguaje que corresponda al nivel de comprensión del individuo. El investigador debe tener en mente que la capacidad del potencial sujeto para comprender la información necesaria para dar su consentimiento depende de la madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias del individuo. Depende, además, de la capacidad del investigador y de su buena voluntad para comunicar con paciencia y sensibilidad.

Comprensión. El investigador debe asegurarse de que el potencial sujeto de investigación ha comprendido adecuadamente la información. El investigador debiera dar a cada uno la oportunidad de hacer preguntas, respondiéndolas en forma honesta, oportuna y completa. En algunos casos, el investigador puede administrar una prueba oral o escrita o determinar de otra forma si la información ha sido comprendida adecuadamente.

- Artículo 8° inciso e) del RECP, que entre los requisitos para obtener el consentimiento informado se indica que el consentimiento informado debe estar redactado en español y la lengua propia del sujeto en investigación, y la redacción debe ser comprensible para él.
2. Se omite información en el consentimiento informado: es frecuente que los procesos invasivos del estudio, la toma de muestras biológicas, la no coherencia de los procedimientos entre el protocolo y el CI, la información sobre el seguro relacionado con daños sea una información que se omite, esto conlleva al incumplimiento de:
- La CIARM-ICH E6: 4.8.8 inciso d) menciona que el CI debe incluir: todos los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
 - La Pauta 6 CIOMS-2002: Retención de información y engaño. Algunas veces, para asegurar la validez de la investigación, los investigadores retienen cierta información en el proceso de consentimiento. En la investigación biomédica esto ocurre, típicamente, en la retención de información acerca del propósito de procedimientos específicos. Por ejemplo, a menudo en EC no se dice a los sujetos el propósito de los pro-

cedimientos realizados para controlar su conformidad al protocolo, ya que si supieran que su conformidad estaba siendo supervisada podrían modificar su comportamiento y, por tanto, invalidar los resultados.

3. Manejo de muestras biológicas en forma inadecuada: Esta observación incluye a la no existencia de consentimientos informados específicos para esta investigación, no incluyen la explicación del objetivo, en que consiste, y cómo se asegurará la privacidad de la información genética de las personas. Además en algunos casos se condiciona el almacenamiento de muestras al ingreso del sujeto al estudio general. Todo ello nos lleva al incumplimiento de:
- Pauta 4 del consentimiento informado individual CIOMS-2002: Consentimiento de sujetos en EC para usar materiales biológicos (incluyendo material genético) con propósitos de investigación. Los formularios de consentimiento debieran incluir una sección separada para los sujetos que participan en EC en los que se requiere su consentimiento para la utilización de sus muestras biológicas en la investigación. Dar consentimiento por separado puede ser apropiado en algunos casos (por ejemplo, si los investigadores están solicitando autorización para realizar una investigación básica que no necesariamente es parte del EC), pero no en otros (por ejemplo, el EC requiere el uso de materiales biológicos del sujeto).
 - En la Pauta 5 CIOMS-2002: Requisitos para el consentimiento informado menciona que se debe consignar cuáles son los posibles usos investigativos, directos o secundarios, de los registros médicos del sujeto y de las muestras biológicas tomadas en el curso de la atención médica; si se planea destruir las muestras biológicas recolectadas cuando termine la investigación y, de no ser así, los detalles sobre su almacenamiento (dónde, cómo, por cuánto tiempo y su disposición final) y posible uso futuro, y que los sujetos tienen el derecho a decidir sobre ese uso futuro, a hacer destruir el material y a negarse al almacenamiento.
 - El Anexo 8, inciso 7i del RECP menciona: Cualquier información que no forma parte del estudio general deberá ser parte de un consentimiento especial.
4. No se informa al sujeto sobre el seguro médico, la compensación e indemnización: Esta información básica no se encuentra en los consentimientos informados, a pesar de estar contenida en los siguientes documentos:
- En el CIARM-ICH E6: 4.8.10 inciso j) se menciona que el CI debe incluir: La compensación y/o tratamiento disponible para los sujetos en el caso de una lesión relacionada con el estudio.
 - Pauta 5 CIOMS 2002: En el CI debe indicarse lo siguiente: Inciso 24) si se compensará al sujeto, a

- su familia o a sus dependientes en caso de discapacidad o muerte como resultado de estos daños y a través de qué mecanismo y organización se hará (o, cuando corresponda, que no habrá lugar a compensación); Inciso 25) si el derecho a compensación está garantizado, legalmente o no, en el país en el que se invita al potencial sujeto a participar en la investigación
- Pauta 19 del CIOMS-2002: Los investigadores debieran garantizar que los sujetos de investigación que sufran algún perjuicio como resultado de su participación en una investigación tengan derecho a tratamiento médico gratuito por tal perjuicio y a apoyo económico o de otro tipo que pueda compensarlos equitativamente por cualquier menoscabo, discapacidad o minusvalía resultante. En caso de muerte como resultado de su participación, sus dependientes tienen derecho a compensación. No debe pedirse a los sujetos renunciar al derecho a compensación.
 - Art. 27° del RECP. El patrocinador debe contratar un seguro con cobertura en el País que permita cubrir los riesgos de compensación asociados con un EC. En casos excepcionales descritos en el manual de procedimientos se podrá presentar un medio similar de compensación debidamente respaldado por el patrocinador (MAPRO capítulo III ítem 1.2 inciso g) las excepciones incluyen a: patrocinador es una entidad gubernamental del país (o de otro país), el INS del Perú (o de otro país), universidades peruanas o extranjeras, fondos de cooperación para investigación en salud, fundaciones privadas que apoyan la investigación en salud o redes mundiales de grupos cooperativos de investigación.
 - Art. 28° del RECP. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en los artículos 26 y 27, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto en investigación como consecuencia propia del EC, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, así como la evolución propia de su enfermedad, como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.
5. No se garantiza la anticoncepción de mujeres y varones con capacidad reproductiva: Se refiere a que el patrocinador es responsable de proporcionar el método anticonceptivo que escoja el sujeto para el ingreso al estudio. Esto se menciona en:
 - Artículo 19° del RECP. La realización de EC en mujeres y varones con capacidad reproductiva, solo se podrán efectuar cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones:
 - a. Para investigaciones en mujeres con capacidad reproductiva, el investigador principal realizará una prueba de embarazo para descartar gestación previa al inicio del estudio y asegurará el compromiso de ellas para usar métodos anticonceptivos eficaces y que no sean incompatibles con el EC, proporcionados por el patrocinador, lo cual deberá estar especificado en el protocolo de investigación y en el consentimiento informado.
 6. No se provee en forma gratuita el producto en investigación y otros insumos relacionados con el estudio: En el consentimiento informado se le informa al paciente que él costeará el producto de investigación y se hará cargo de los gastos relacionados con el estudio en caso participe del estudio. Esto atenta contra el:
 - Art. 26 del RECP. Menciona que sólo podrá realizarse un EC cuando el Investigador principal y el patrocinador firmen una declaración jurada por la que: a) Garanticen la atención y el tratamiento médico gratuito del sujeto en caso sufriera algún daño como consecuencia propia del EC. b) Se obliguen a otorgar compensación adecuada por el daño que un sujeto en investigación podría sufrir como consecuencia del uso del producto en investigación o por un procedimiento o intervención realizado con el propósito de investigación
 - En el CIARM-ICH E6: 5.14.1 menciona que el patrocinador es responsable de suministrar al (a los) investigador (es)/institución (es) el (los) producto (s) en investigación.
 7. No se indica el número de pacientes a reclutar en el Perú: En algunos casos se ha verificado que el número asignado al Perú, es excesivo en relación a otros países y toma importancia, más aún cuando estudios de fases tempranas se realizan sólo en nuestro país.
 - Anexo 8 del RECP, en el inciso 5 de metodología empleada indica a) La cantidad aproximada de sujetos en investigación.
 8. Suministro gratuito de medicación luego de concluido el estudio: Una vez que la investigación concluye, la droga en estudio alcanza su aprobación oficial para su disponibilidad en el mercado. En casi la totalidad de estudios los voluntarios que han recibido un producto en fase de experimentación no tienen derecho a continuar con la terapia a pesar de haber contribuido a determinar su eficacia y seguridad, además de someterse a los riesgos. Esto se contempla en:
 - En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 30 se menciona que al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

9. No se mencionan los contactos ni directorio adecuadamente: Los contactos con el investigador o con los comités de ética no se consignan o se colocan teléfonos y direcciones inaccesibles o no existentes para el sujeto en investigación. Esto se indica en:
- En el CIARM-ICH E6: 4.8.10 inciso q): Se mencionan que el CI debe incluir: las personas a contactar para mayor información referente al estudio y a los derechos de los sujetos del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio
 - En el anexo 8, RECP, inciso 16 : contactos para responder a cualquier duda o pregunta y en caso de emergencia a) El investigador principal (es): Dirección, correo electrónico y teléfonos b) Presidente del CEI: Dirección, correo electrónico y teléfonos.
- 10.No mencionan acciones relacionadas al seguimiento en caso de embarazo: Existe la posibilidad, que durante la ejecución de un EC, una mujer con capacidad reproductiva salga gestando, por lo que se deben de tomar las medidas a tomar en este tipo de situación ya que los efectos colaterales con los productos en investigación son desconocidos o conlleven a problemas de teratogenicidad. Esto se contempla en:
- Art. 19º RECP, inciso b): se menciona que en caso de ocurrir un embarazo durante el estudio el protocolo de investigación deberá establecer la exclusión de la gestante y la aplicación de los procedimientos para el seguimiento y control de la misma.
- 11.El director de la institución de investigación es el investigador principal del estudio (conflicto de interés): En una proporción importante de EC el director del hospital era además investigador principal, esto nos lleva a pensar en el grado de conflicto de interés en la realización de estos estudios. Esto además se contempla en:
- Guía para creación de CEI de Bioética-Unesco-2005: Todo CEI debe mantenerse alerta por si surgen conflictos de intereses en su seno, como por ejemplo conflictos entre el investigador principal, su institución y los participantes en el estudio. Para que no surjan conflictos, puede que resulte decisiva la perspectiva adicional de un consultor externo.
 - Declaración de Helsinki párrafo 13: El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
- 12.No se garantiza la asistencia médica y seguimiento del paciente: Es frecuente que los estudios se encuentren centrados en torno a la sustancia o la terapéutica del estudio, y olvidan en simultáneo otro conjunto de hechos relevantes, que hacen al bienestar de los sujetos participantes. Esto esta contemplado en:
- Pauta 5 CIOMS-2002. En el consentimiento informado debe consignar: inciso 22) qué grado de responsabilidad tiene el investigador de proporcionar servicios médicos al participante; 23) que se proporcionará tratamiento sin costo para tipos especificados de daños relacionados con la investigación o para complicaciones asociadas, la naturaleza y duración de esta atención, el nombre de la organización o individuo que proporcionará el tratamiento y si existe alguna incertidumbre sobre su financiamiento.
- 13.No mencionan los beneficios en el consentimiento informado: Esta omisión esta bien determinada en:
- En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 19: La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
 - Pauta 5 CIOMS-2002. En el consentimiento informado debe consignar, inciso 10) qué beneficios directos se espera para los sujetos que participan en la investigación, en caso de haberlos; 11) qué beneficios se espera de la investigación para la comunidad o sociedad en general, o su contribución al conocimiento científico.
- 14.En el CI no consignan la fecha, sellos y firmas: Esto se encuentra normado en:
- Artículo 8º RECP. Requisitos para el Consentimiento Informado.- Debe ser firmado y fechado por el sujeto en investigación una sola vez; y luego se le debe entregar una copia del mismo.
- 15.No se menciona compensación por gastos adicionales de transporte, etc. Los gastos de alimentación, transporte o compensación por día no trabajado debe estar compensado. Esto se encuentra normado en:
- Anexo 8 RECP, ítem 11. Se menciona que el CI debe mencionar la compensación económica por gastos adicionales los cuales serán cubiertos por el presupuesto de la investigación.
- 16.EC sin sustento científico. Alguno estudios no cuentan con rigurosidad científica, lo que conlleva a que no sean éticamente válidos. Esto se encuentra contemplado en:
- En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 11: La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinente, así como experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
- 17.En el CI no mencionan que el paciente se podrá retirar voluntariamente del estudio: Esto es muy bien conocido y se encuentra muy bien documentado en:

- Art. 33° RECP, inciso g). La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
 - En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 22: La persona debe ser informada del derecho a participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.
 - Pauta 5 CIOMS-2002- ítem 2. Que el individuo es libre de negarse a participar y de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de los beneficios a que tendría derecho.
 - En el CIARM-ICH E6: 4.8.10 inciso m). La participación del sujeto en estudio es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.
- 18.No se mencionan las alternativas de tratamiento en el consentimiento informado. Lo que puede inducir al voluntario a creer que no existen otras alternativas de tratamiento. Esto se contempla en:
- Pauta 5 CIOMS-2002. En el consentimiento informado debe consignar, inciso 13) cualquier intervención o tratamiento alternativo actualmente disponible.
- 19.No realizan el asentimiento informado: Se debe obtener el consentimiento del menor para participar de un EC. Esto se encuentra mencionado en:
- Pauta 14 CIOMS-2002. Antes de realizar una investigación en la que participarán niños, el investigador debe garantizar que: el acuerdo (asentimiento) de cada niño se ha obtenido teniendo en cuenta sus capacidades; y la negativa de un niño a participar o continuar en la investigación será respetada.
 - Artículo 35° del RECP. Cuando el sujeto en investigación es menor de edad, se requiere:
 - a. Obtener el asentimiento del menor a participar como sujeto en investigación, cuando esta en capacidad de hacerlo.
 - b. Dar al menor de edad información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el EC, los riesgos, las incomodidades y los beneficios.
 - c. Aceptar el retiro del consentimiento informado a solicitud del padre / tutor o del asentimiento del menor en cualquier momento, sin perjuicio alguno para ellos, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo su salud.
 - d. Optar por la exclusión del menor de plantearse un conflicto de opiniones entre padre(s) y el menor sobre la participación en el EC.

DISCUSIÓN

Entre los varios problemas identificados para la realización de EC, uno de los predominantes y muy importantes es la capacidad para la evaluación ética. Como se puede observar, la mayoría de EC tuvo observaciones técnicas/éticas realizadas por el CEC y de ellas las observaciones éticas tuvieron gran relevancia, todo ello con el agravante de que estos EC fueron ya aprobados por los diferentes comités de ética de nuestro país.

De los 91 EC evaluados por el CEC, tan sólo 11 fueron aceptados sin sufrir ninguna modificación, esto es el 12 % del total. Los 80 EC (88%) restantes debieron ser modificados en uno o varios aspectos antes de obtener la autorización para su ejecución. De estos 80 estudios con observaciones 53 (66%) tuvieron observaciones de tipo ética. Todos estos datos lo podemos comparar con un estudio realizado por Sergio Cechetto¹⁴ en Argentina donde el Comité de Ética de la ciudad de Mar de Plata, analizó 50 estudios, 11 de ellos fueron aceptados sin sufrir modificaciones (22%). Los restantes 39 estudios (78%) debieron hacer algún tipo de modificación para su aprobación. Podemos destacar que la gran diferencia entre estos datos, es que en el primer caso, los estudios ya fueron aprobados por los CEIs, mientras que en el segundo los resultados son identificados por un CEI.

Todas las deficiencias consignadas en los EC evaluados por el CEC forzaron a realizar distintas modificaciones en la redacción de los mismos y de sus instrumentos (formulario de consentimiento informado) algunas como se muestran en la tabla N° 5 fueron observaciones sencillas y otras reformas muy radicales hasta el punto de condicionar su autorización.

Buscando la causa de los defectos en la evaluación de los EC, podemos deducir que muchas observaciones se presentan en forma repetida. Algunas pueden atribuirse a la falta de interés de los patrocinadores/investigadores en adaptar estos protocolos a la lengua y medio cultural que corresponde su aplicación, por ejemplo el lenguaje utilizado y su comprensión. Otros defectos persistentes como la omisión de información, la no referencia de la compensación por daños e indemnización, la información insuficiente sobre sus muestras biológicas y el pago del sujeto en investigación del producto en investigación y otros parecen ser producto de una maniobra deliberada y repetida cuya omisión de los CEIs que aprobaron estos EC es injustificable.

Según Miguel Cottow en su artículo de 'Modelos de evaluación y Situaciones Especiales', la evaluación ética de los EC pasa por un control conceptual que se refiere a la aplicación de las normas, guías, pautas nacionales e internacionales, que de forma muy general indican las exigencias a cumplir por un estudio éticamente válido y se preocupan

de elaborar normas que protejan la integridad, el bienestar, la autonomía de los probandos; luego pasan por un control procedimental que se refiere a la revisión acuciosa del protocolo de investigación, por el CEI, poniendo especial énfasis en que se ofrezca el máximo de protección a los probandos y finalmente pasa por un control de aspectos metódicos que se refiere a la responsabilidad del investigador principal en la protección a los vulnerados, sin la aplicación de éstos tres controles será muy difícil realizar una evaluación ética adecuada.

En el plano de la no aplicación de las normas, guías, pautas nacionales e internacionales, que motiva la realización de este estudio, pretendemos relatar diversas dificultades como la falta de preparación de los miembros de los CEIs, falta de apoyo logístico e institucional al funcionamiento de los CEIs y la ausencia de sistemas de acreditación que supervisen la calidad de constitución y de la práctica de los comités.

Los CEIs tienen como función la defensa de la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los participantes en investigaciones. Los CEIs deben proveer revisión ética independiente, competente y oportuna de los proyectos de investigación que se realizan en la institución. Aquí, 'independiente' no quiere decir 'privado', ni desligado de la institución responsable de la investigación, sino que su composición y decisiones deben estar libres de influencias políticas, institucionales, profesionales y del mercado y la industria privada. La revisión ética debe ser efectuada 'antes' del comienzo de la investigación, y debe ser longitudinal a lo largo de todo estudio aprobado, hasta su finalización.¹⁵

Esperamos estimular a los investigadores a la reflexión sobre uno de los aspectos de la capacidad de evaluación de nuestros comités de ética, permitiendo de manera oportuna, la aplicación de decisiones urgentes y rigurosas en el campo de la revisión ética de la investigación biomédica que involucra seres humanos.

Con este estudio pretendemos también orientar el proceso de análisis y toma de decisiones éticas a nivel de los comités de ética pero además sugiere promover la constitución de una comisión Nacional de ética en Investigación que registre, acredite y monitorice a los CEIs como es la experiencia exitosa en Brasil con el CONEP o la reciente constitución de la Dirección Nacional de Acreditación, Registro y Supervisión de los Comités de Ética de la Investigación en Salud en Argentina.

Con el presente estudio se evidenció la trasgresión de la normativa ética nacional e internacional, lo que nos indica claramente las extremas dificultades en la formación y en el mantenimiento de comités institucionales eficientes en nuestro país. Esto crea la necesidad de un gran esfuerzo conjunto del estado peruano, comunidades científicas, sociedades civiles y comités de ética para que situaciones como la inequidad, explotación y vulnerabilidad sean prevenidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kottow M. Conflictos en ética de investigación con seres humanos. *Cádnos de Saúde Pública* 2005; 21:862-869.
2. Reglamento de Ensayos Clínicos DS 017-SA-2006. *Diario Oficial El Peruano Año XXXIII, N° 9542*, 2006.
3. Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. OPS/OMS, 2004 p9-13. En <http://www.anmat.gov.ar/publicaciones/BPC-doct-esp.pdf> (Fecha de acceso: Enero del 2007).
4. Office for Human Research Protections-EUUU. En <http://www.hhs.gov/ohrp/> (Fecha de acceso: enero del 2007).
5. Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. Reporte Belmont: Principios Éticos y Directrices para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación, 1979. En <http://www.fhi.org/NR/rdonlyres/ena7zwmzpxffu44jh4evwz55t2cm3xeg7kxwld3hjae6np2vynxn3dy5hg7tsjtaglwlkz57zxrmo/belmontSP.pdf> (Fecha de acceso: marzo del 2007).
6. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. En <http://www.wma.net/policy/b3.htm> (Fecha de acceso: enero del 2007).
7. Pautas éticas Internacionales para la investigación Biomédica con sujetos Humanos CIOMS-1993. En <http://ethicalchoices.info/online%20texts/CIOMS'93.html> (Fecha de acceso: Mayo del 2007).
8. Organización Mundial de la Salud. Guías Operacionales Para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica Ginebra 2000. En <http://www.who.int/trd/publications/publications/pdf/ethicspp.pdf>. (Fecha de acceso: enero del 2007)
9. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas Internacionales para la investigación Biomédica con sujetos Humanos CIOMS-2002. En <http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf> (Fecha de acceso: julio del 2007).
10. European Commission, "Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use", 1991, 14 ICH-Harmonized Tripartite Guideline o Pauta Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional para la Armonización para la Buena Práctica Clínica, 1997. En: <http://www.ich.org/> (Fecha de acceso: mayo del 2007).
11. Guía numero 1 de Creación de Comités de Bioética- UNESCO 2005: 45-47. En <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001393/139309s.pdf> (Fecha de acceso: mayo del 2007).
12. Nuffield Council on Bioethics, *The ethics of research related to healthcare in developing countries*, Londres, abril de 2002. En <http://www.nuffieldbioethics.org> (Fecha de acceso: junio del 2007).
13. Lecca L, Llanos F, Ignacio E. Características de los comités de ética en investigación del Perú autorizados para aprobar ensayos clínicos *Rev. Med Hered* 2005; 16: 3-10.
14. Cecchetto S. La ética de la investigación biomédica con sujetos humanos. *Cuadernos de ética* 2005; 20: 17-28.
15. Victor B. Penchaszadeh: Organización Institucional e Investigación en Genética: Red Bioética-Unesco 2008: 7-8. En <http://www.redbioetica-edu.com.ar/info@redbioetica-edu.com.ar> (Fecha de acceso: junio del 2007).

Correspondencia a: Dra. Gabriela Minaya e-mail: gminayam@ins.gob.pe y Dr. Remsky Díaz, e-mail: rdiazmed@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-06-08. Fecha de aprobación: 11-07-08.