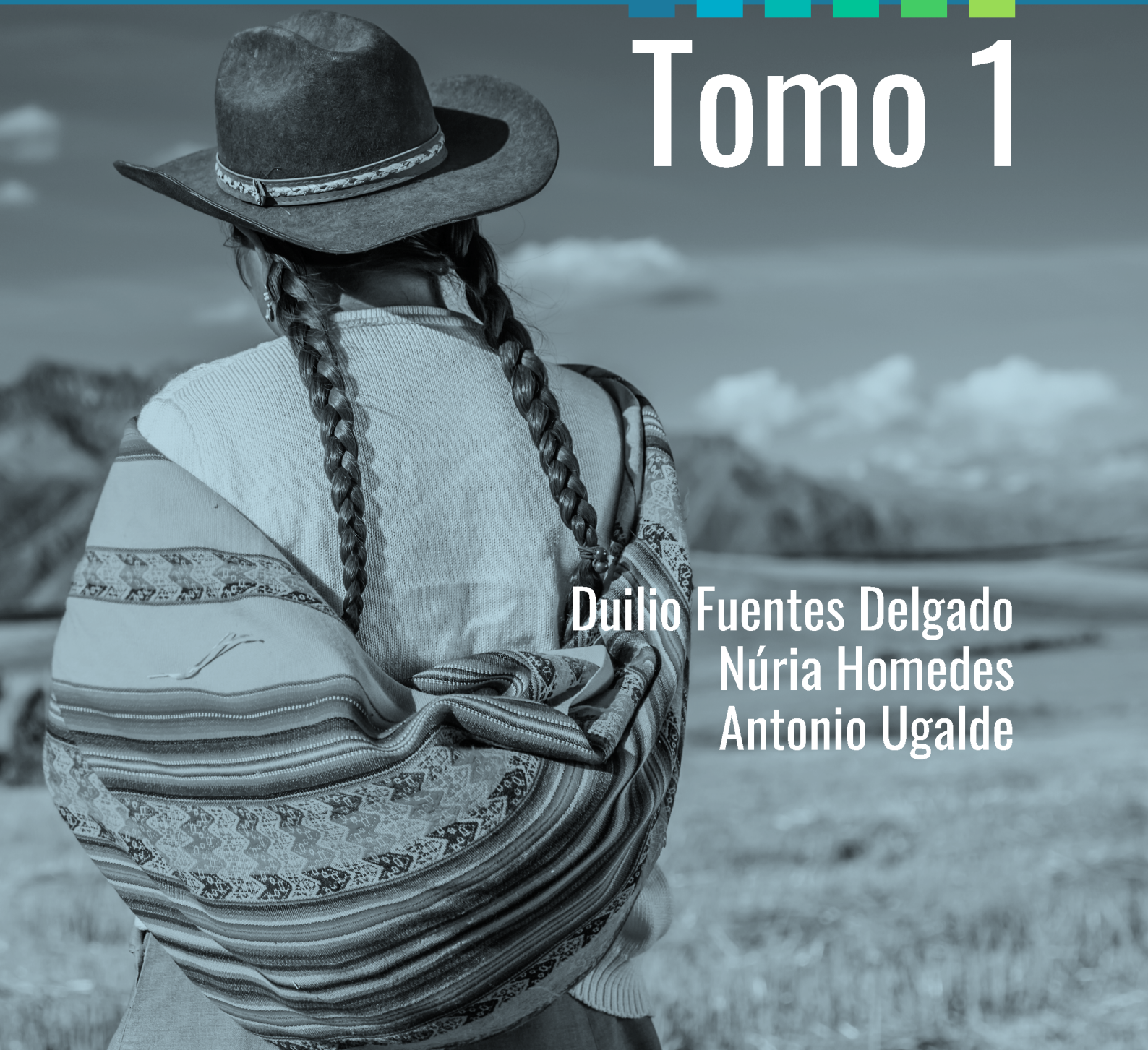
ARGENTINA

Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica

Tomo 1



Duilio Fuentes Delgado
Núria Homedes
Antonio Ugalde

TOMOS DE LA SERIE

TOMO 1 **ARGENTINA**: Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica
Duilio Fuentes Delgado, Núria Homedes, Antonio Ugalde

TOMO 2 **MÉXICO**: Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica
Luis Eduardo Hernández Ibarra, Núria Homedes, Antonio Ugalde

TOMO 3 **COLOMBIA**: Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica
José Humberto Duque Zea, Jaime Escobar-Triana, Núria Homedes, Constanza Ovalle-Gómez, Antonio Ugalde, Bernardo Useche

TOMO 4 **PANAMÁ**: Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica
Núria Homedes, Antonio Ugalde

TOMO 5 **PERÚ**: Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica
Duilio Fuentes Delgado, Núria Homedes, Antonio Ugalde

TOMO 6 **COSTA RICA**: Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica
Núria Homedes, Antonio Ugalde

ARGENTINA

Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica

Duilio Fuentes Delgado
Núria Homedes
Antonio Ugalde

EDUNLA COOPERATIVA
Secretaría de Investigación y Posgrado

Fuentes Delgado, Duilio
Argentina : los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica / Duilio Fuentes Delgado ; Núria Homedes ; Antonio Ugalde. - 1a ed. - Remedios de Escalada : De la UNLa - Universidad Nacional de Lanús, 2025.
Libro digital, PDF - (Cuadernos del ISCo / Spinelli, Hugo ; 67)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-6723-24-6

1. Industria Farmacéutica. 2. Bioética. 3. Investigación Experimental. I. Homedes, Núria II. Ugalde, Antonio III. Título
CDD 001.4

Colección *Cuadernos del ISCo*
Serie *Salud Colectiva*

Dirección científica: *Hugo Spinelli*
Dirección editorial: *Viviana Martinovich*
Edición ejecutiva: *Jorge Arakaki*
Coordinación editorial de esta obra: *Viviana Martinovich*
Corrección de estilo: *Carina Pérez*
Diagramación: *Viviana Martinovich*

© 2025, Duilio Fuentes Delgado, Núria Homedes, Antonio Ugalde
© 2025, EDUNLa Cooperativa

Salud y Fármacos

Agradecemos a Salud y Fármacos la autorización para la publicación de los seis tomos sobre "Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica". Salud y Fármacos es una organización internacional sin ánimo de lucro creada en 1998 para promover el acceso y uso apropiado de medicamentos entre la población hispanohablante. En 2005 fue incorporada como organización sin ánimo de lucro en EEUU.

ISBN 978-631-6723-24-6
DOI ***https://doi.org/10.18294/CI.9786316723246***

EDUNLa Cooperativa. Edificio "José Hernández", 29 de Septiembre 3901, B1826GLC Remedios de Escalada, Buenos Aires, Argentina. Teléfono: (54-11) 5533-5600 int. 5727. ***edunla@unla.edu.ar***

Instituto de Salud Colectiva. Edificio "Leonardo Werthein", 29 de Septiembre 3901, B1826GLC Remedios de Escalada, Buenos Aires, Argentina. Teléfono: (54-11) 5533-5600 int. 5958. ***http://cuadernosdelisco.unla.edu.ar***

Esta obra está bajo licencia internacional Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0. Las y los autores conservan sus derechos autorales y les permiten a otras personas copiar y distribuir su obra siempre y cuando reconozcan la correspondiente autoría y no se utilice la obra con fines comerciales.

Agradecemos al Departamento de Bioética de la Universidad El Bosque de Bogotá el apoyo al proyecto del estudio de Comités de Ética en Investigación en América Latina organizando dos reuniones en las que se consensuó el protocolo de investigación entre los investigadores de los países participantes y se compartieron los resultados preliminares

Nuestro sincero agradecimiento a:

- Sergio Eduardo Gonorazky, por su detallada revisión a la versión final del documento.
- María Fernanda Sabio, por ayudarnos a entender la regulación de los ensayos clínicos en Argentina y revisar los primeros borradores. Sabio también nos facilitó el acceso a documentos escritos en Argentina sobre los Comités de Ética en Investigación.
- Oscar Ernesto Garay por permitirnos utilizar las bases de datos en las que recopila todos los documentos regulatorios y por su rápida respuesta a nuestras solicitudes de información.
- Marcela Uribe Echevarría, Susana Vidal, Beatriz Ligia Martínez, Susana La Rocca e Ignacio Maglio por sus comentarios a los primeros borradores de la primera parte del informe.
- Liliana Virginia Siede por procesar el protocolo para recibir la aprobación del CEI.
- Salud y Fármacos ha hecho posible la financiación de esta publicación.

Contribución de cada miembro del equipo al trabajo de campo, análisis de la información y redacción del informe

Duilio Fuentes Delgado

Médico Internista, Magíster en Bioética, Magíster en Gestión Estratégica de Calidad y Auditoria Médica. Investigador RENACYT (Nivel VII). Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

- Identificó a las personas a entrevistar y coordinó el trabajo de campo en Buenos Aires, Mar del Plata, Rosario y Córdoba.
- Realizó 23 entrevistas.
- Transcribió 23 entrevistas.
- Revisó los borradores del documento hasta obtener una versión final.
- Aportó información sobre los CEI que fueron incluidos en el estudio, y sobre las instituciones en las que estaban ubicados.

Núria Homedes

Médica. Doctora en Salud Pública. Ex profesora y directora, Global Health, School of Public Health, University of Texas Health Science Center at Houston, EEUU.

- Elaboró el borrador de propuesta y de los instrumentos.
- Realizó 22 entrevistas.
- Codificó las 23 entrevistas.
- Analizó el marco regulatorio de los ensayos clínicos en Argentina y escribió el primer borrador de la primera parte del informe.
- Hizo un resumen de la información publicada sobre los Comités e Ética en Investigación Argentinos.
- Redactó la versión final de los resultados del trabajo de campo.

Liliana Virginia Siede

Licenciada en Desarrollo Social, Doctora en Bioética. Directora Académica de QsocialNow. Docente e investigadora de la Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Buenos Aires, Argentina.

- Participó en las reuniones para consensuar el protocolo y compartir los primeros resultados.
- Gestionó la aprobación del protocolo del estudio por un CEI.

Antonio Ugalde

Doctor en Derecho. Doctor en Sociología. Profesor emérito, Department of Sociology, University of Texas at Austin, EEUU.

- Elaboró el borrador de propuesta y de los instrumentos.
- Ordenó la información procedente de las entrevistas.
- Elaboró el primer borrador de la segunda parte del estudio.
- Revisó críticamente los diferentes borradores del documento hasta obtener una versión final.
- Redactó el resumen ejecutivo.

Índice general

Acrónimos 12

Introducción y objetivo del estudio 14
Resumen de la literatura sobre el desempeño de los CEI a nivel internacional 16
Objetivos de la investigación en Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México, Panamá y Perú 22
Metodología 23

Resumen ejecutivo 26
Primera parte 30
Segunda parte 31

Primera parte: regulación y marco legal

Contexto de realización de los ensayos clínicos patrocinados por la industria multinacional en Argentina 39
Interés de Argentina en que se realicen ensayos clínicos en el país 39

Evolución de los ensayos clínicos en Argentina 42

Leyes y regulaciones relacionadas con los ensayos clínicos en Argentina 44
Marco regulatorio de la investigación clínica a nivel nacional 45
Regulación de la investigación en salud en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires 59
Regulación de la investigación en salud en la provincia de Buenos Aires 73
Regulación de la investigación en salud en la Provincia de Córdoba 79
Regulación de la investigación en salud en la provincia de Santa Fe 91

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica 96
Auditoría de la ANMAT 97

Violaciones éticas y administrativas durante la realización de ensayos clínicos 101

Comités de Ética en Investigación 105

Conclusiones 109

Segunda parte: Informe de resultados del trabajo de campo

Descripción del trabajo de campo 112
Características de las personas entrevistadas en Argentina 112
Metodología 112

Tipos y responsabilidades de los comités de ética involucrados en investigación 114

Responsabilidades de los Comités Centrales o Jurisdiccionales 116
Responsabilidades de los CEI 117
Historia y problemas de los CEI a los que pertenecen los entrevistados 118

Entorno en el que se realizan los ensayos clínicos 125

Motivos para hacer ensayos clínicos en Argentina 125
Disminución de los ensayos clínicos que se ejecutaban en el sector público 130
Ensayos que los CEI consideran aceptables y ensayos clínicos furtivos en el sector público 137
Reclutamiento de participantes en ensayos clínicos 141
La experiencia de los participantes en los ensayos clínicos 146

Recursos y dificultades de los CEI incluidos en el estudio 151

Proceso de reclutamiento de miembros para constituir los CEI 151
Motivación para participar en el CEI 153
Número de protocolos de la industria que revisan los CEI 154
Frecuencia con la que se reúnen los CEI 155
Recursos de los CEI 155
Capacidad de los CEI para evaluar los diseños de los ensayos y proteger a los participantes 158
Pagos a los miembros de los CEI 162
Necesidades que tienen los CEI 166
Funcionamiento y opiniones sobre los CEI de centros privados 168
El representante de la comunidad 170

Funcionamiento de los CEI 175

Los documentos que revisan los CEI 175
Proceso y plazos para la revisión de protocolos 176
Tiempo promedio que se tardan en revisar los protocolos 179
Criterios que utilizan para evaluar los protocolos 180
Consentimiento informado 183
Verificación de la comprensión del consentimiento 190
Engaño o equívoco terapéutico o falacia terapéutica 195
Temas que más se discuten en los CEI 197
Opiniones sobre diseños cuestionables 204
Los contratos 209
Conflictos de interés 216
Mejoras que ha habido en el funcionamiento de los CEI 218

Protocolos rechazados 219

Frecuencia de rechazos de estudios 219
Rechazos por comités provinciales 220
Razones de rechazo de protocolos 221
Consecuencias de los rechazos o cuestionamientos de los estudios patrocinados 225
¿Se deberían rechazar los ensayos con medicamentos que serán inasequibles? 227

Control de calidad o seguimiento de los protocolos aprobados 228

Monitoreo de los ensayos clínicos o de los centros de investigación por parte de los CEI 229

Denuncias 235
Factibilidad de que el CEI interactúe con los participantes 235
Los Comités de Ética Jurisdiccionales supervisan a los CEI 237
Los patrocinadores y las CRO supervisan a los CEI comerciales 238

Otros problemas éticos detectados durante la implementación de los ensayos clínicos 239
Las características de la investigación 239
El tratamiento de los eventos adversos y posibles subsidios públicos 240
El acceso post-ensayo al producto experimental 243
Descuido en informar sobre eventos adversos 245
Pacientes que participan en dos estudios clínicos simultáneamente 245

Cómo y con quién se relacionan los CEI 245
Relación entre la ANMAT y los CEI 245
Relación entre el CEI y los investigadores 247
Relaciones entre el CEI y la industria farmacéutica 250
Relaciones entre el CEI y los participantes en los ensayos clínicos 251

Fortalezas y debilidades de los CEI 253

Para qué sirven los CEI argentinos 258

Propuestas de fortalecimiento 261
Propuestas de los entrevistados 261
Sugerencias de los entrevistadores 269

Referencias bibliográficas 275

Índice de cajas

Caja 1. Factores que tiene en cuenta la industria al escoger donde hacer los ensayos clínicos 41

Caja 2. Principales leyes, decretos, resoluciones y disposiciones de nivel nacional 46

Caja 3. Sobre las sanciones que se pueden aplicar cuando se viola la disposición. 48

Caja 4. Composición de la Comisión de Investigaciones Clínicas Aplicadas en Seres Humanos 55

Caja 5. Leyes, resoluciones y decretos que rigen la ética en la investigación que involucra 61

Caja 6. Principios éticos que adopta la Ley 3301/2009 de CABA 63

Caja 7. Composición de los CEI 66

Caja 8. Composición del CCE 68

Caja 9. Principios generales que adopta el CCE 69

Caja 10. Los montos a pagar por la revisión de un protocolo a los CEI públicos de CABA, y su uso final 71

Caja 11. Modelos de contrato con el patrocinador y planilla para hacer el cálculo de costos 71

Caja 12. Funciones del CCIS y del Ministerio de Salud de la Provincia relacionadas con la investigación en salud 73

Caja 13. Marco regulatorio de los ensayos clínicos en la provincia de Buenos Aires 76

Caja 14. Funciones del Comité de Ética Central 78

Caja 15. Funciones de la COPEIS (art. 5) 80

Caja 16. Composición de los CIEI (art. 12) 81

Caja 17. Marco regulatorio de la investigación clínica en la provincia de Córdoba 82

Caja 18. Funciones del CoEIS (art. 14) 85

Caja 19. Recusaciones de los miembros del CoEIS 87

Caja 20. Funciones principales del Comité Provincial de Bioética de la provincia de Santa Fe (art. 5) 93

Caja 21. Funciones del Comité Provincial de Bioética (art. 14) 95

Caja 22. Resumen ejecutivo auditoría realizada en CABA en 2006 103

Caja 23. Recomendaciones de la auditoría realizada en CABA en 2006 104

Caja 24. Ejemplo de reclutamiento de participantes por falta de tratamiento en el sector público 143

Caja 25. Testimonio de la esposa de un participante en un ensayo clínico (Entrevista 16) 146

Caja 26. Falta de expertos para evaluar los diseños de los ensayos (experimentos en humanos) (Entrevista 17) 158

Caja 27. Los CEI deberían incluir a pacientes 173

Caja 28. Lo que debería poder hacer el representante de la comunidad 174

Caja 29. El Consentimiento Informado en cirugía (Entrevista 4) 187

Caja 30. Los fedatarios de la provincia de Buenos Aires 192

Caja 31. Estudios de no inferioridad 205

Caja 32. Proceso de monitoreo de implementación de un ensayo clínico por un CEI comercial 231

Índice de cuadros

Cuadro 1. Fortalezas, debilidades y oportunidades para atraer ensayos clínicos. 41

Cuadro 2. Evolución de los ensayos clínicos (EC) que se han implementado en Argentina 2009-2022 43

Cuadro 3. Distribución de CEI por provincia y acreditación, 2023. 106

Cuadro 4. Información de estudios realizados por María Fernanda Sabio 108

Cuadro 5. Número de protocolos financiados por la industria farmacéutica que evalúan los CEI incluidos en este estudio 154

Acrónimos

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos
AGN	Auditoría General de la Nación
ANLIS	Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
APN	Administración Pública Nacional
AR	Artritis reumatoide
ASCO	American Society of Clinical of Clinical Oncology (Sociedad Americana de Oncología Clínica)
BB	Biobanco
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CABA	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
CCBEIS	Comité Central de Bioética en Investigación en Salud
CCE	Comité Central de Ética (CABA)
CCIS	Comisión Conjunta de la Investigación en Salud (Provincia de Buenos Aires)
CDIH	Comité de Docencia e Investigación Hospitalario
CEI	Comité de Ética en Investigación
CEIJ	Comité de Ética de Investigación Jurisdiccional
CEC	Comité de Ética Central (Provincia de Buenos Aires)
CI	Comité de Investigación
CII	Comité de Investigación Independiente
CIEI	Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (Córdoba)
CIMD	Comité Independiente de Monitoreo de Datos
CIM-MDP	Centro de Investigación Médica de Mar de Plata
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
CIS	Consejo de Investigación en Salud (CABA)
CISH	Comisión de Investigación en Seres Humanos (Córdoba, reemplaza a la COPEIS)
COB	Comité de Bioética
Co.Bi.Cor	Consejo de Bioética de Córdoba
CoEIS	Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud (Córdoba)
COFESA	Consejo Federal de Salud
CONICET	Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
COPEIS	Comisión Provincial de Ética de la Investigación en Salud de la Provincia de Buenos Aires y Córdoba
CPB	Comité Provincial de Bioética (Santa Fe)
CPISH	Comisión Provincial de Investigación en Seres Humanos (reemplaza al COPEIS de Córdoba)
CRO	*Contract Research Organizations* (Organizaciones de Administración por Contrato)
DEIH	Comité de Docencia e Investigación Hospitalario
DEM	Dirección de Evaluación de Medicamentos
DERM	Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos de la ANMAT
DGDIYDP	Dirección General de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional
Disp.	Disposición
Dto.	Decreto
EC	Ensayos clínicos
ECEC	Formulario de Evaluación del Comité de Ética Central
ECLIN	Expedientes de la Plataforma Digital de Ensayos Clínicos
EFCA	Ensayos de Farmacología Clínica

FDA	Food and Drug Administration (Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de EEUU)
FEFyM	Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos
GCP	Good Clinical Practices (Buenas Prácticas Clínicas)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Virus de Inmunodeficiencia Humana)
ICH	The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (El Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano)
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
INAL	Instituto Nacional de Alimentos
INAME	Instituto Nacional de Medicamentos
INCLIN	Formulario para la solicitud de autorización para la realización de investigaciones clínicas (provincia de Buenos Aires)
INCUCAI	Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante
INSSJP	Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados
IP	Investigador Principal
I+D+i	Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación
LGBTIQ	Lesbianas, gays, bisexuales, transexuales, intersexuales, queer/ cuestionamiento
MSN	Ministerio de Salud de la Nación
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OIC	Organización de Investigación por Contrato
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAMI	Programa de Atención Médica Integral
PRIISA.BA	Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de la Ciudad de Buenos Aires (PRIISA.BA)
ReNIS	Registro Nacional de Investigaciones en Salud
RAMSI	Reacción Adversa de Medicamentos Serias o Inesperadas
REMINSA	Red de los Ministerios de Salud
RePIS	Registro Provincial de Investigaciones en Salud (Córdoba)
SERFIS	Sistema de Evaluación, Registro y Fiscalización de las Investigaciones en Salud (Córdoba)
SOP	Standirized Organizational Procedures (Procedimientos Operativos Estandarizados)
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura)
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

Introducción y objetivo del estudio

Por diferentes motivos, tanto la industria farmacéutica internacional como los gobiernos e investigadores latinoamericanos tienen interés en promover la investigación biomédica en la región. En respuesta a la creciente globalización del reclutamiento de participantes (sujetos) en investigación biomédica, los diferentes países han desarrollado un marco legal y regulatorio, y han establecido CEI. No todos los países de la región tienen la misma capacidad regulatoria (Homedes & Ugalde, 2014a) pero todos ellos exigen que los protocolos de investigación biomédica en humanos sean aprobados por un Comité de Ética en Investigación antes de reclutar al primer participante. Los CEI también tienen que aprobar las enmiendas al protocolo y tomar decisiones cuando surgen eventos adversos inesperados.

La industria farmacéutica tiene interés en acelerar la implementación de los ensayos clínicos porque por cada día de retraso en la comercialización de un producto de grandes ventas (*blockbuster*) puede llegar a perder hasta ocho millones de dólares en ventas. Uno de los aspectos que retrasa la implementación de los ensayos es la revisión ética de los protocolos, algo que hasta ahora tiene que hacer cada uno de los centros de investigación en donde se reclutarán pacientes. Los institutos nacionales de salud de EEUU se han hecho eco de esta preocupación y en junio de 2016 aprobaron una nueva política que entró en vigor el 25 de mayo de 2017, por la que todos los ensayos clínicos multicéntricos que financian son supervisados por un solo CEI, a no ser que las leyes, regulaciones, o políticas federales o estatales prohíban hacerlo.

El NIH dice que: "Se espera que la eliminación de la duplicación de las revisiones de los CEI reduzca el trabajo administrativo innecesario y las ineficiencias del sistema, sin disminuir la protección de los sujetos de investigación. También se espera que la reducción de la carga de trabajo permita a los CEI concentrar más tiempo y atención a la revisión de los protocolos que se implementan en un solo centro, mejorando así la supervisión de la investigación". Los patrocinadores del estudio escogerán el CEI, y será su responsabilidad asegurar que está capacitado para supervisar el ensayo (Mezher, 2016). Algunos países europeos, incluyendo España, ya habían adoptado esa misma política (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016).

A esa posición de la industria y de los gobiernos que quieren atraer ensayos clínicos a su país se contrapone la preocupación de los grupos de defensa del consumidor y de los bioeticistas, quienes temen que el interés por promover la ciencia y atraer inversión extranjera acabe superando el compromiso con la seguridad de los que participan en investigación biomédica.

Se reconoce cada vez más que hay una desproporción creciente entre las inversiones en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos y la comercialización de medicamentos verdaderamente innovadores (Ioannidis, 2016; Wechsler, 2016), lo que significa que una proporción muy pequeña de participantes en ensayos clínicos recibe un tratamiento superior al disponible en el mercado y la mayoría se exponen a riesgos desconocidos (Homedes & Ugalde, 2016b). Aunque no se ha documentado, estas circunstancias podrían explicar, al menos en parte, la renuencia de los residentes en países de altos ingresos en inscribirse en ensayos clínicos, y la creciente tendencia a reclutar pacientes en países de medianos y bajos ingresos.

La necesidad de reformar los mecanismos vigentes de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente para responder a las necesidades de los países de medianos y bajos ingresos, ha sido ampliamente discutida y ha llegado a ocupar un espacio prominente en la reciente asamblea de las Naciones Unidas. Sin embargo, los cambios serán lentos, posiblemente incrementales, y los medicamentos tendrán que seguir probándose en humanos.

A medida que la ciencia avanza, los diseños de los ensayos clínicos cada día son más complicados y representan un reto creciente para los comités de ética en investigación que los evalúan. La información disponible, mayoritariamente anecdótica, sobre el desempeño de los comités de países de medianos y bajos ingresos sugiere que no tienen capacidad suficiente para evaluar los ensayos clínicos financiados

por la industria farmacéutica[1]. Publicaciones recientes describen como los CEI de América Latina no han podido impedir que se realicen ensayos clínicos que no responden a las necesidades de salud de la población (Zorrilla *et al.*, 2011; Perel *et al.*, 2008), que se han diseñado para promover la venta de medicamentos más que para avanzar la ciencia (LaMattina, 2016) o que se implementen sin respetar los estándares éticos internacionalmente aceptados (Homedes & Ugalde, 2014a; Zorrilla *et al.*, 2011). Estos problemas podrían exacerbarse a medida que proliferan los CEI comerciales; es decir, los que tienen como negocio aprobar ensayos clínicos, cuyo desempeño en EEUU ha sido cuestionado (Kaplan, 2016) y cuya presencia está aumentando alrededor del mundo.

En pocas palabras, en América Latina hay una tensión creciente entre los deseos de la industria y de los gobiernos de acelerar la implementación de los ensayos clínicos y la necesidad de respetar los derechos de los participantes y las normas éticas internacionales.

El respeto a los derechos de los participantes no es simplemente un compromiso ético, sino que es importante para asegurar la integridad de los datos recopilados (Minaya *et al.*, 2017), y un requisito de la Agencia Europea de Medicamentos para aceptar los datos de los ensayos clínicos que incluyen a residentes de países de medianos y bajos ingresos.

Este libro recoge los informes de un proyecto de investigación que se realizó en seis de los siete países de América Latina donde se realiza el 85% de los ensayos clínicos patrocinados por la industria que se implementan en la región. El informe de Brasil todavía no está disponible. El objetivo del estudio fue identificar mecanismos que ayuden a fortalecer la capacidad de los comités de ética en investigación latinoamericanos para evaluar los protocolos de ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica o centros extranjeros de investigación, y monitorear la implementación de los protocolos aprobados desde la perspectiva de la ética latinoamericana y de los derechos humanos. Partimos de la base de que posponer esta discusión en el contexto de globalización de los ensayos clínicos (Glickman *et al.*, 2009; Wenner, 2015; Homedes & Ugalde, 2014a, pp. 55-78) podría contribuir a la explotación de los grupos más vulnerables que residen en los países con menor capacidad para velar por la calidad ética y científica de la investigación clínica (Homedes & Ugalde, 2014a; 2011).

Resumen de la literatura sobre el desempeño de los CEI a nivel internacional

Antes de comenzar el estudio hicimos una revisión narrativa de la literatura sobre el desempeño de los CEI alrededor del mundo y de las soluciones propuestas. Utilizamos ese conocimiento como base para desarrollar la metodología de nuestro estudio. Nos parece importante incluirlo en esta introducción para que el lector constate que los problemas que identificamos durante nuestro estudio no son exclusivos de América Latina, y lo que hay que preguntarse son las razones por las que no se ha avanzado en las protecciones a los participantes sino quizás, al contrario. A continuación, ofrecemos un breve resumen.

En 1998, la Oficina del Inspector General (OIG) de EEUU declaró: "Los CEI son demasiado importantes para que no se hagan evaluaciones periódicas. Las evaluaciones pueden ayudar a un CEI a determinar si están protegiendo eficazmente a los sujetos, si funciona eficientemente y si tiene los recursos y la autoridad suficiente" (Abbott & Grady, 2011, p. 3). Ese mismo año, la OIG evaluó el desempeño de los CEI concluyendo que no hacían una supervisión adecuada, en parte porque tenían un número cada vez mayor de protocolos

1 Homedes & Ugalde (2014a); Abbott & Grady (2011); Albrecht (2004); Anderson & Dubis (2012); Amon; Baral; Beyrer *et al* (2012); Arda (2000); Berry (1977); Cave & Holm (2002); Coleman & Bouesseau (2008); De Jong; van Zwieten & Willems (2013); Levine (2001); Gafenas Dranseika & Cekanauskaite *et al.* (2010); Hyder, Dawson & Bachani *et al.* (2009); Matar & Silverman (2013); Nagy-Agren (2002); Reeser, Austin, Jaros *et al.* (2008); Savulescu (2002); Savulescu, Chalmers & Blunt (1996); Sirotin; Wolf, Pollack *et al* (2010); Taylor (2007)..

de investigación, y examinaban los protocolos muy rápidamente y con muy poco conocimiento científico. En respuesta, la Oficina para la Protección de Riesgos durante la Investigación (Office of Protection from Research Risks, OPRR) y la FDA empezaron a suspender y restringir programas institucionales de investigación con humanos. Las principales razones fueron:

- Preocupación porque los CEI estaban actuando incorrectamente al aprobar protocolos o documentos de consentimiento informado que eran inadecuados
- Falta de información suficiente sobre los planes de reclutamiento e inscripción de sujetos antes de que se aprobara el protocolo
- Cuestiones sobre la selección equitativa y representativa de los sujetos
- Protocolos que no protegían suficientemente la privacidad y confidencialidad de los sujetos
- Falta de quorum en las reuniones de los CEI
- Concesiones inadecuadas por las que se eximía a protocolos de ser revisados por CEI
- Omisiones de partes obligatorias en los documentos de consentimiento informado y fallos en proveer detalles adecuados sobre ciertas partes
- Documentos de consentimiento innecesariamente complicados
- Sobrecarga de trabajo de los CEI

También hubo cambios institucionales, la OPRR dejo de pertenecer a los Institutos Nacionales de Salud para responder a la oficina del secretario de Salud y Servicios Humanos, otorgándole mayor poder, y pasó a llamarse Oficina para la Protección de los Seres Humanos (OHRP). El nuevo director de OHRP dijo que el sistema de protección era disfuncional y había que cambiarlo, y afirmó que "los conflictos de interés se han intensificado durante las últimas dos décadas y sin duda durante los cinco últimos años el sistema ha estado totalmente descontrolado" (Goldner, 2002, p. 390).

Casi 20 años después de la evaluación de la Oficina del Inspector General, sigue habiendo quejas sobre el funcionamiento de los CEI estadounidenses. Investigadores y patrocinadores de los ensayos clínicos se han quejado de inconsistencias en la evaluación que hacen diferentes CEI[2], de revisiones redundantes cuando se trata de un estudio multicéntrico, de interferencias innecesarias con o en las formas de consentimiento (Mansbach *et al.*, 2007) y solicitudes de información (Vick *et al.*, 2005); y de las ineficiencias del sistema. Algunos dicen que los cambios solicitados por los CEI han llegado a poner en peligro la integridad científica de estudios multicéntricos, mientras que otros afirman que los CEI son disfuncionales (Fleischman, 2005), se limitan a cumplir con una formalidad y asegurar que no hay problemas éticos en los documentos del estudio (Heimer & Petti, 2010). Estos problemas afectan tanto a los CEI de EEUU (Goldner, 2002) como a los de los países con menor experiencia en investigación (Coleman & Bouesseau, 2008; Ashcroft, 2005).

Entre todos los protocolos de investigación con humanos, los protocolos de los ensayos clínicos financiados por la industria o por centros de investigación de países de elevados ingresos son los que los CEI tienen más dificultades para evaluar. Klitzman (2013) describió algunos de esos problemas para los CEI estadounidenses y apuntó que todavía son más prevalentes en centros con menos recursos, tanto dentro como fuera de EEUU. En América Latina, la mayoría de los CEI evalúan todo tipo de protocolos de investigación que involucra a seres humanos, sin embargo, algunos consideran que debería haber CEI especializados en la evaluación de ensayos clínicos financiados por la industria que son muy diferentes de otros estudios, por ejemplo, tesis doctorales o estudios que realizan médicos en hospitales (Gafenas, 2010). A continuación, describiremos algunos de los problemas que enfrentan los CEI al evaluar ensayos clínicos con medicamentos.

2 De Vries & Forsberg (2002); Greene & Geiger (2006); Larson *et al.* (2004); Helfand *et al.* (2009); Hirshon *et al.* (2002); Stair *et al.* (2001); McWilliams *et al.* (2003); Dziak *et al.* (2005).

Composición y formación de los miembros de los CEI. En EEUU, los CEI ubicados en centros académicos suelen estar compuestos principalmente por médicos que son profesores de la escuela de medicina, y otros individuos conectados con el centro de investigación (Davis, 2007). Esta predominancia de "científicos" silencia las voces de los representantes de la comunidad, quienes no se sienten valorados ni comprendidos por el resto de los miembros del CEI, y consideran que su responsabilidad se limita a evaluar el nivel de comprensión de las formas de consentimiento predominio informado (Sengupta & Lo, 2003).

En EEUU no se han definido estándares sobre los requisitos educacionales que deben tener los miembros de los CEI (Bramstedt & Kassimatis, 2004). El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU (DHHS) concluyó que muchos CEI carecen de suficiente experiencia en experimentación clínica (Christian *et al.*, 2002) y algunos miembros de los CEI son renuentes a formarse en ética (Davis, 2007).

Los conflictos de interés pueden afectar el funcionamiento de los CEI. A veces los miembros del CEI son también investigadores, o evalúan proyectos de sus colegas, con quienes pueden tener una relación de dependencia administrativa o de amistad (Klitzman, 2013).

En América Latina, también se han documentado deficiencias en la composición de los CEI y en su funcionamiento. El número de miembros que debe tener un CEI ha oscilado entre 3 (ahora ya se exigen 5) y 26, y a veces se han formado CEI *ad hoc* para la aprobación de un protocolo. Es habitual que haya conflictos de interés entre los miembros de los CEI y los investigadores, y no todos los CEI tienen mecanismos para manejar estos y otros conflictos de interés. Se ha informado de casos en que los investigadores han formado un CEI para aprobar su propio protocolo, y en otros casos se permite que los responsables de promocionar la investigación clínica —ya sean directivos o funcionarios de las oficinas de investigación— formen parte de los CEI y tengan oportunidad de influir en sus deliberaciones (Homedes & Ugalde, 2014a).

Recursos del CEI. Los CEI cuentan con pocos recursos de funcionamiento, lo que les impide reclutar personal adecuadamente capacitado con suficiente tiempo para realizar las funciones del CEI, lo cual también impide que se realicen supervisiones de la implementación de los ensayos clínicos (Hoffman, 2001). Estos mismos problemas afectan a los CEI latinoamericanos, quizás con la excepción de los CEI comerciales. Sin embargo, la única evaluación del desempeño de los CEI comerciales en América Latina demuestra que sus revisiones de los protocolos clínicos son inadecuadas (Gonorazky, 2008)[3] y no hay evidencia de que inviertan tiempo y recursos en supervisar la implementación del ensayo clínico, más allá de revisar los informes que producen los patrocinadores y/o investigadores.

Evaluación de los protocolos. La industria financia ensayos clínicos diseñados para obtener beneficios económicos más que para avanzar la ciencia. Esto afecta a varios componentes del protocolo que deben ser adecuadamente evaluados por los CEI, incluyendo:

1. El tipo de investigación que se realiza, que puede tener poco valor social (medicamentos *me toos*; estudios siembra; se prueban medicamentos que luego no se comercializan o que se venden a precios inasequibles) o no ser pertinente para las poblaciones en las que se pretende reclutar pacientes (Klitzman, 2013; Homedes & Ugalde, 2016a).
2. El diseño del estudio (estudios de no inferioridad o controlados con placebo, muestras inadecuadas, producto comparador cuestionable) (Freitas & Schlemper, 2014).
3. El desarrollo de la investigación (incentivos a los investigadores para reclutar rápidamente, pagos al reclutador, incentivos para los pacientes, uso de organizaciones de investigación por contrato o CRO) (Hall *et al.*, 2009; Klitzman, 2013). Los patrocinadores de los ensayos clínicos están delegando muchas de sus funciones, desde el diseño de los ensayos clínicos hasta la supervisión de su implementación a las CRO. Hasta ahora ha habido muy pocos estudios sobre el impacto que esta política tiene en la calidad de los ensayos y en la protección de los participantes. Una investigación multicéntrica que incluyó a varios países de América Latina documentó que esta fragmentación dificulta el acceso a la información

[3] Los resultados están analizados en varios artículos que hemos escrito.

sobre el ensayo clínico y la asignación de responsabilidades, por lo que amenaza la integridad de los datos y el bienestar de los pacientes (Huijstee & Shipper, 2011). En España, los patrocinadores de los ensayos clínicos han negado acceso a información básica sobre el ensayo —como el nombre del investigador principal— diciendo que no tienen acceso a esa información porque el ensayo clínico está siendo implementado por una CRO (Homedes & Ugalde, 2014b).

Los diseños de los ensayos clínicos son cada vez más complejos y muchos CEI consideran que no tienen suficientes conocimientos científicos para evaluarlos (Davis, 2007), especialmente los protocolos de ensayos clínicos con medicamento contra el cáncer (Wechsler, 2016). Klitzman (2013) dijo que en EEUU los miembros de los CEI son expertos en diferentes áreas científicas, pero no siempre tienen un conocimiento profundo de los proyectos que tienen que evaluar. Estas carencias pueden ser todavía más acuciantes en países con menos recursos, en donde puede ser difícil identificar expertos en un área médica que sepan más que los investigadores principales del protocolo del ensayo clínico que tiene que ser evaluado.

Los CEI también deben evaluar la capacidad del centro de investigación para llevar a cabo el proyecto y resolver las posibles emergencias y eventos adversos. En América Latina se han documentado casos en que se dirigía a los participantes en ensayos clínicos que requerían atención urgente a las salas de emergencia del sector público, sin previamente informar a los médicos responsables de manejar la emergencia sobre la participación del paciente en el ensayo clínico. Esta práctica pone en riesgo la salud del paciente y la integridad de los datos que se recopilan durante la investigación, especialmente los relacionados con eventos adversos (Homedes & Ugalde, 2014a).

Con frecuencia los CEI son renuentes a solicitar cambios a protocolos que han sido aprobados por agencias gubernamentales (Klitzman, 2013), sin tener en cuenta que las agencias de gobierno no evalúan los aspectos éticos del ensayo clínico, esa es una tarea que recae exclusivamente sobre los CEI.

Presencia de conflictos de interés. Los conflictos de interés en la investigación biomédica son bastante frecuentes, han socavado el proceso y la confianza en la investigación biomédica (Shalala, 2000; Angell, 2000) y son difíciles de manejar. La mayor parte de centros médicos estadounidenses que realizan investigación biomédica han sido acusados de tener conflictos de interés (Goldner, 2002).

Una de las amenazas más recientes es la aparición de CEI comerciales, es decir, CEI que se han establecido como negocios para acelerar la aprobación de ensayos clínicos. Estos CEI cobran por evaluar protocolos, no están regulados y pueden hacer revisiones más rápidas que los CEI institucionales. Además, como el éxito de su negocio está relacionado con la satisfacción de las necesidades de los clientes (los patrocinadores de los ensayos), es de esperar que aprueben la mayoría de los ensayos sin exigir cambios o solo cambios mínimos. La ausencia de un sistema de evaluación del desempeño de los CEI contribuirá a que el uso de estos CEI sea cada vez más frecuente. Tanto en Argentina como en Perú, los CEI comerciales (con frecuencia mal llamados "independientes") están evaluando más del 40% de los ensayos clínicos. Gonorazky (2008) documentó que los CEI comerciales habían aprobado un elevado número de protocolos con problemas científicos y éticos que el CEI de su hospital hubiera-rechazado.

Los CEI pueden tener dificultades para evaluar los conflictos de interés entre los investigadores y el promotor de la investigación (Klitzman, 2013b). Algunos de estos conflictos, no todos, pueden estar incluidos en los contratos entre los investigadores principales y el patrocinador, pero con frecuencia los CEI no tienen acceso a estos documentos, y cuando tienen acceso no hay criterios establecidos para determinar si son justos o si pueden afectar la integridad del proceso de investigación (especialmente el reclutamiento de personas que no cumplen con los criterios de inclusión, la retención de pacientes que deberían ser retirados del estudio, o el fraude en la calidad de los datos recopilados)(Goldner, 2002). Según un estudio, en EEUU el 17% de los presidentes de CEI se había tenido que enfrentar con los investigadores principales por mala conducta durante el proceso de investigación, y el 43% de los CEI no tenía ninguna política para manejar la integridad del proceso de investigación (Klitzman, 2011). Otro aspecto que los

CEI deberían discutir es si esos conflictos financieros deben incluirse en las formas de consentimiento informado (Sollitto *et al.*, 2003; Weissman *et al.*, 2008).

Se sabe que los patrocinadores de los estudios han impuesto restricciones a la publicación de los resultados de ensayos clínicos. Los CEI deberían evaluar si estos conflictos de interés ponen en peligro la integridad de la información biomédica y, en caso afirmativo, buscar mecanismos para proteger la integridad de la investigación.

Como se ha mencionado, se han documentado conflictos de interés entre los miembros de los CEI y los investigadores y entre los CEI y la institución en donde se realizan los ensayos. Algunos de estos conflictos de interés pueden ser inconscientes, pero se sabe que tanto los investigadores como las instituciones quieren hacer investigación, no solo por los incentivos financieros, sino también porque eso contribuye a mejorar su reputación, y se puede traducir en beneficios tangibles para el investigador (promoción académica, reconocimiento internacional, viajes, contratos, patentes etc.) y/o para la institución (equipos, patentes, reputación, pacientes, mayor capacidad para captar recursos de investigación, para reclutar proveedores de salud o investigadores, etc.)(Goldner, 2002). Es importante que se hable de estos conflictos de interés para que los CEI puedan desarrollar mecanismos para identificarlos y controlarlos.

Los conflictos de interés en investigación biomédica pueden llegar a ser tan importantes que el DHHS, la Asociación Americana de Facultades de Medicina y el Instituto de Medicina de EEUU, entre otros, sugieren delegar la identificación y manejo de conflictos de interés a un comité especializado en esos temas (COIC)[4].

Monitoreo y supervisión de los proyectos aprobados por los CEI. Al revisar los protocolos, los CEI deben determinar la frecuencia con la que se tiene que reevaluar los avances en la implementación del protocolo, lo que dependerá de su nivel de riesgo, pero debería hacerse al menos una vez al año. Uno de los problemas que aparece con mayor frecuencia en las cartas de advertencia que la FDA envía a los CEI es la falta de monitoreo de los protocolos aprobados (Bramstedt & Kassimatis, 2004). Autores han denunciado que los CEI solo revisan los informes de avance que presentan los investigadores principales, lo que no se considera una forma adecuada de supervisión (Davis, 2007; Hoffman, 2001). Resnik (2004) destacó que, si un participante en un ensayo clínico resulta perjudicado porque el CEI no ha supervisado adecuadamente el ensayo, el CEI podría ser legalmente acusado de negligencia.

Uno de los problemas para los CEI de EEUU es que no hay guías sobre cómo se deben supervisar los ensayos clínicos. La OIG sugiere que los CEI deben solicitar retroalimentación de los participantes y deben visitar los centros de investigación (Hoffman, 2001). El National Bioethics Advisory Commission (NBAC) puntualizó que para verificar que el investigador se adhiere al protocolo, se debería observar el proceso de la investigación, especialmente el proceso de reclutamiento de participantes, se deberían hacer auditorías de los informes de investigación, y se deberían establecer procedimientos para solicitar preocupaciones y/o quejas de los participantes y del equipo de investigación (Hoffman, 2001).

En América Latina, la mayoría de los CEI no tienen recursos para monitorear la implementación de los ensayos clínicos (Homedes & Ugalde, 2014a; Garby *et al.*, 2009) y muy pocos evalúan la comprensión de las formas de consentimiento informado (Homedes & Ugalde, 2014b). La experiencia en Perú, donde la agencia reguladora incorporó entrevistas con participantes a las inspecciones de los ensayos clínicos, sugiere que hay que educar a los CEI y a los investigadores para que reconozcan que las entrevistas con participantes en ensayos clínicos aportan información sobre el proceso de implementación de los ensayos que no se puede obtener de ninguna otra forma, y que ayuda a evaluar la calidad de los datos que se recopilan, la adherencia de los participantes al protocolo de investigación y del equipo de investigación a los principios éticos que exige la normativa nacional e internacional (Minaya *et al.*, 2017).

4 Weissman *et al.* (2008); Association of American Medical Colleges (2002); Department of Health and Human Services (2001); Federman *et al.* (2002); National Human Research Protections Advisory Committee.

El consentimiento informado. Antes de obtener el consentimiento informado, el posible participante debe entender que la práctica clínica no es lo mismo que la investigación clínica y corregir la percepción del paciente de que la invitación a participar en el ensayo clínico tiene por objetivo responder a sus necesidades personales de tratamiento (Goldner, 2002; Patlack *et al.*, 2009). En EEUU, en una reunión de investigadores que realizan ensayos clínicos que buscan tratamiento para el cáncer, la representante de los pacientes dijo:

> Todavía no he conocido a ningún participante en ensayos clínicos que se inscribiera para ayudar a otros pacientes... Se inscriben porque esperan que les toque la lotería. Esperan que les suceda lo mejor, que van a tener el boleto ganador, aunque en el fondo sepan que es probable que no suceda. (Patlack *et al.*, 2009)

Un estudio reciente (Minaya *et al.*, 2017) documenta cómo los pacientes aceptan participar en ensayos clínicos porque esperan beneficiarse personalmente, y como los investigadores inducen a los pacientes a inscribirse en el ensayo exagerando los beneficios y minimizando los efectos secundarios.

Una preocupación creciente, tanto para los investigadores como para los CEI, es que las formas de consentimiento informado se han complicado mucho, son demasiado largas, utilizan un lenguaje incomprensible para la mayoría de los participantes en investigación biomédica, y algunos dicen que se utilizan para evitar problemas legales más que para informar a los participantes. En realidad, es más fácil escribir una forma larga que una concisa (Nass & Patlack, 2014) y los investigadores y los CEI no invierten mucho tiempo en asegurarse que son entendibles para los participantes. Lo interesante es que la falta de comprensión no evita que los pacientes se inscriban en los ensayos. Los pacientes confían en sus médicos, creen que les recomendarán lo que es mejor para ellos y no saben qué preguntas tienen que hacer. También se ha documentado que los investigadores tienden a compartir menos información con minorías y pacientes de bajo nivel educacional, quizás porque piensan que nunca los llegaran a entender (Nass & Patlack, 2014).

La forma en cómo se suele obtener la firma en la forma de consentimiento informado no incluye una verificación de que los participantes entienden los conceptos más importantes antes de tomar una decisión. Con frecuencia los pacientes no saben que hay tratamientos alternativos, que existe la posibilidad de que no reciban el tratamiento experimental sino un placebo, ni que solo el 10% de las moléculas nuevas que se testan en humanos llegan a comercializarse. También se ha documentado que los pacientes no entienden muchas de la palabras y conceptos que aparecen en las formas de consentimiento informado (Minaya *et al.*, 2017). Si bien es cierto que algunos latinoamericanos no tendrían acceso a ningún tratamiento si no se enrolasen en un ensayo clínico, esta falta de acceso al tratamiento no debe utilizarse como estrategia de reclutamiento.

Además, la regulación de EEUU exige que la forma de consentimiento informado incluya los beneficios que los participantes u otras personas pueden obtener a partir de los resultados del experimento, y algunos han interpretado que esto incluye los beneficios económicos y no económicos que los investigadores o las instituciones en donde se realiza la investigación pueden obtener (Goldner, 2002). Sin embargo, algunos piensan que incluir esta información en las formas de consentimiento complica todavía más las cosas, y es mejor utilizar auditores para comprobar si los participantes entienden los riesgos, beneficios, derechos y obligaciones que emanan de su participación en el ensayo clínico.

Ideas que se han sugerido para mejorar el desempeño de los CEI

Se pueden mencionar las siguientes:

- Se debería diseñar un programa de orientación para los nuevos miembros de los CEI, así como un programa de formación continuada (Davis, (2007).

- Establecer sistemas centralizados de evaluación de ensayos clínicos multicéntricos. Los CEI centralizados podrían contar con más personas capacitadas para hacer la evaluación ético-científica, pero los CEI locales temen perder el control y dudan de la calidad del servicio que puedan ofrecer los CEI centralizados (Homedes & Ugalde, 2016b).
- Sistemas de acreditación de CEI que tuvieran en cuenta: la composición de los CEI; su formación científica y ética; los recursos con los que cuenta, el tiempo que dedican a la revisión de los protocolos; y las políticas y procedimientos para manejar los conflictos de interés, evaluar al equipo de investigación y los centros de investigación, y asegurar la protección de los participantes en la investigación biomédica. Si bien no se ha documentado que los CEI acreditados funcionen mejor que los que no lo están.
- Los CEI deberían cobrar por la revisión de protocolos a fin de sufragar los gastos de funcionamiento del CEI, pero habría que asegurar que la forma en que se financia el CEI no depende del resultado de sus evaluaciones.
- Establecer un sistema de evaluación del desempeño de los CEI que permita verificar si están cumpliendo con sus responsabilidades y detectar vacíos susceptibles de mejora.
- Trabajar en red, sobre todo para la evaluación de estudios multicéntricos —en EEUU se creó una página de Internet (IRBnet) donde los diferentes CEI podían compartir su evaluación de los protocolos multicéntricos—. Es un mecanismo que no ha sido evaluado y que hace una década estaba siendo infrautilizado (Davis, 2007; Jansen Lynn, 2005).
- Asegurar que todos los ensayos clínicos con medicamentos cuentan con un Comité de Monitoreo y Evaluación de Seguridad (CMES, en inglés "Data Safety Monitoring Boards or DSMBs") y se comunica directamente con el CEI y no simplemente con el patrocinador y a través de él con el CEI. En condiciones ideales, el CMES debería ser independiente de la industria.
- Crear equipos para supervisar la implementación del ensayo clínico, entrevistar a los participantes y observar la toma del consentimiento informado.
- Establecer un registro de ensayos clínicos rechazados por algún CEI, idealmente a nivel internacional, que incluya las razones del rechazo y el nombre del presidente/secretario del CEI para que otros que estén evaluando el mismo protocolo puedan hacer preguntas.
- Establecer un listado de expertos en diferentes aspectos de la evaluación científica y ética de los ensayos clínicos con medicamentos.
- Se podría otorgar más autoridad a los CEI pasando una ley que regule la investigación biomédica de forma que las violaciones éticas se consideren violaciones legales (Gafenas *et al.*, 2010), que pudieran ser civiles o criminales.
- Determinar las prioridades de investigación biomédica para el país, y utilizar el listado para decidir si un protocolo de investigación debe o no realizarse en esa comunidad.

Objetivos de la investigación en Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México, Panamá y Perú

El número de publicaciones sobre los CEI latinoamericanos es limitado y la mayoría describen la composición y la historia de los CEI[5]. A pesar de su importancia, no se ha hecho una evaluación de como los CEI latinoamericanos están funcionando. Se desconoce si están siendo efectivos, si tienen la autoridad y los recursos necesarios para cumplir su misión, sus debilidades de composición y funcionamiento y los mecanismos que se podrían utilizar para fortalecerlos.

5 Gonorazky (2008); Garby *et al.* (2009); Arango-Bayer (2008); Barboza *et al.* (2010); Braga Massarollo *et al.* (2009); Canario Guzmán (2011); Revista Brasileria de Anestesiologia (2008); Fuentes & Revilla (2007); Gonzalez Oliveira (2013); Minaya *et al.* (2011); Miranda *et al.* (2006); Moschini (2009); Novaes *et al.* (2008); Outomuro (2004); Palma-Morgado *et al.* (2015); Porto *et al.* (2013); Prieto (2011); Redondo-Capafons (2009); Rodríguez Yunta (2004); Saad Hossne *et al.* (2008); Savio & Bortz (2015); Schramm & Kottow (2000); Silva-Barbosa *et al.* (2012); Silva-Barbosa *et al.* (2011); Valdez-Martínez *et al.* (2008)..

Objetivo general

Evaluar el funcionamiento de los CEI de América Latina y el Caribe, desde la perspectiva de sus propios integrantes, para fortalecer la protección de los seres humanos que participan en ensayos clínicos.

Objetivos específicos

1. Explorar y evaluar lo que los miembros de los CEI de diversos países de América Latina consideran que son las fortalezas, debilidades y propuestas de mejora que sugirieren los CEI en referencia a la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos financiados por la industria farmacéutica transnacional y centros de investigación extranjeros.
2. Describir las experiencias y prácticas de los CEI ante la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos financiados por la industria farmacéutica y por los organismos de investigación extranjeros.
3. Analizar los puntos críticos señalados por los CEI desde un contexto nacional y global.
4. Identificar los mecanismos para fortalecer la capacidad de los CEI para evaluar los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos financiados por la industria farmacéutica y centros de investigación extranjeros.

Metodología

El estudio consistió en: 1) analizar el marco legal y regulatorio de cada uno de los países; 2) hacer entrevistas en profundidad con miembros o ex miembros de CEI que revisan protocolos financiados por la industria farmacéutica; y 3) grupos focales.

Las entrevistas en profundidad se hicieron para captar opiniones sobre el funcionamiento actual de los CEI y los mecanismos que en su opinión podrían contribuir a mejorar la protección de los que participan en la investigación. Estas entrevistas fueron presenciales y, con permiso de los entrevistados, se grabaron y transcribieron textualmente.

Para estas entrevistas se seleccionó a personas que habían sido (como máximo hasta dos años antes de la entrevista), o eran miembros de CEI que hubieran revisado ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica, y que eran reconocidos por haber querido contribuir a mejorar el funcionamiento de los CEI. Es decir, personas con experiencia en la revisión de protocolos, que han reflexionado sobre el tema, y que están predispuestos a no distorsionar la realidad.

En algunos países se realizaron grupos focales con miembros de CEI. Los grupos focales pretenden estimular el intercambio de opiniones entre miembros de CEI sobre las debilidades del funcionamiento actual de los CEI y sus soluciones. Estos grupos focales también se grabaron y transcribieron.

El protocolo de investigación de este estudio se sometió y fue aprobado por un CEI en cada uno de los países en donde fue implementado.

La recopilación de información se realizó justo antes de que se iniciara la pandemia por COVID, entre 2018 y 2019. Los informes finales se publicaron entre noviembre de 2020 y septiembre de 2024.

Resumen ejecutivo

El objetivo de este estudio fue obtener de los miembros de los CEI de Argentina una imagen detallada del proceso que utilizan para revisar los protocolos de experimentos en humanos (ensayos clínicos) financiados por la industria, ya sea que experimenten con medicamentos nuevos o exploren nuevas indicaciones de medicamentos aprobados. También quisimos visualizar el seguimiento que hacen de dichos experimentos, para entender cómo protegen a quiénes aceptaron participar.

Este estudio es parte de un proyecto liderado por la organización sin ánimo de lucro Salud y Fármacos (SyF) y la Universidad El Bosque de Bogotá. Salud y Fármacos propuso la metodología y fue consensuada por todos los participantes en dos reuniones en la Universidad El Bosque. Este estudio se ha realizado en Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México, Panamá y Perú, en donde se llevan a cabo el 85% de los ensayos clínicos que reclutan pacientes en América Latina.

Los resultados del trabajo de campo realizado en Argentina en noviembre de 2018 se presentan en dos partes. En la primera se describen las leyes, regulaciones y disposiciones relacionadas con los ensayos clínicos del nivel nacional, CABA y las provincias de Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe. En estas jurisdicciones (se entiende por jurisdicción a CABA y las 24 provincias de la República Argentina y la Nación) se ejecutan más del 80% de los ensayos clínicos que se hacen en el país.

En la segunda parte, dejamos hablar a 23 miembros de los CEI ubicados en las jurisdicciones que hemos mencionado para que nos explicaran su experiencia como miembros de los CEI que han evaluado y supervisado la ejecución de protocolos de ensayos clínicos patrocinados por las empresas farmacéuticas globales. Se entrevistó a una muestra de conveniencia. Los entrevistados fueron identificados a través de contactos profesionales y utilizando el sistema de la bola de nieve (*snowball*). La gran mayoría de los entrevistados se han distinguido por su preocupación y liderazgo en bioética médica y experimental. La duración promedio de las entrevistas fue una hora y media. Con permiso de los entrevistados se grabaron las entrevistas y se transcribieron. Se hizo un análisis temático del contenido de las más de 500 páginas de transcripciones.

* * *

A finales de la década de 1980 y principios de la siguiente, las grandes farmacéuticas globales empezaron a exportar sus experimentos biomédicos en humanos, que las empresas prefirieron llamar ensayos clínicos, a los países de medianos ingresos. Latinoamérica, por su tamaño poblacional (430 millones en 1990), el uso predominante de solo dos idiomas, la concentración poblacional en grandes ciudades con grandes hospitales de calidad y buenos profesionales y facultades de medicina ofrecía condiciones atractivas para la realización de los ensayos clínicos.

Respondiendo a las necesidades de las empresas farmacéuticas globales, los gobiernos latinoamericanos escogidos para ejecutar ensayos clínicos crearon agencias reguladoras a semejanza de la FDA, de EEUU. En 1992, Argentina estableció la ANMAT, una de las primeras y más sólidas agencias reguladoras de América Latina. Entre otras actividades, la ANMAT evalúa y monitorea los ensayos clínicos. Como veremos más adelante, la norma argentina exige que además de la ANMAT, al menos un CEI examine los protocolos de los ensayos clínicos y decida si se deben ejecutar. En este país, como en la gran mayoría, sin esta aprobación no se puede llevar a cabo el experimento.

Argentina cuenta con bioeticistas y con personas comprometidas con la defensa de los derechos humanos, quienes se movilizaron para establecer algunos de los parámetros que han guiado la investigación clínica y protegido a quiénes participan en los experimentos biomédicos (ensayos clínicos). Estos bioeticistas lograron la adopción de algunos criterios éticos antes de que se estableciera la ANMAT en 1992.

Hasta donde sabemos, Argentina es el único país que involucra al Ministerio de Justicia en dictaminar si un protocolo de investigación biomédica viola principios de justicia, infracción que es punible. En muchos hospitales, los CEI dependen de expertos en bioética en lugar de responder a las unidades de docencia

e investigación o de la dirección del hospital, como sucede en muchos otros países. Estas dos últimas entidades podrían tener más interés en promover la investigación que en proteger a los participantes en la misma.

A pesar de estos controles, por los resultados de ensayos clínicos presentados en las reuniones de la ASCO, de 2001 y 2002, se sabe que, diez años después que se creara la ANMAT, se seguían haciendo ensayos clínicos en el país sin que hubieran sido aprobados por la ANMAT. Aparte de que el país no tenía información sobre el número de ensayos clínicos que se ejecutaban, también se desconocían las violaciones éticas que se hubieran producido durante su implementación.

Según una búsqueda en clincaltrials.gov realizada en 2011, entre 2005 a 2009 se llevaron a cabo 213 ensayos clínicos en el país, es decir un promedio de 52 ensayos al año, número que parece pequeño para un país con la población y el nivel de desarrollo científico de Argentina. Se sabe que en algunos hospitales públicos los médicos se resistieron a ejecutar ensayos clínicos porque interferían con las prácticas rutinarias del hospital. No se ha podido verificar, pero en las entrevistas se llegó a mencionar que un ministro/a de salud se opuso a que se hicieran ensayos clínicos en los hospitales públicos.

La implementación del ensayo clínico COMPAS, de GlaxoSmithKline, para el desarrollo de la vacuna contra las infecciones por neumococo (neumonía y otitis media) que empezó a ejecutarse a principios de este siglo en la provincia de Córdoba generó un escándalo que fue ampliamente difundido en los medios de comunicación. El ensayo reclutó cerca de 14.000 recién nacidos y murieron 12 niños. La dirección de la ANMAT ordenó un examen exhaustivo de los acontecimientos y reveló —aparte de grandes deficiencias por parte de la propia agencia reguladora— muchos abusos de investigadores, políticos y funcionarios. Una de las consecuencias fue que se generara, en algunos, una actitud negativa respecto a la ejecución de ensayos clínicos en instituciones públicas, incluyendo en el propio personal hospitalario.

Así se entiende que, cuando se hicieron las entrevistas para este estudio, el 95% de los ensayos clínicos se hicieran en hospitales privados, con pacientes propios o con pacientes que se atienden en hospitales públicos y son identificados y/o reclutados a través de individuos o entidades derivadoras. A finales de 2018, solo el 1% de los ensayos clínicos se realizaban en hospitales universitarios públicos y el 4% en hospitales públicos.

Se puede sugerir que la ambivalencia de los hospitales públicos respecto a los ensayos clínicos puede ser una de las causas por la que el número de ensayos clínicos que se realizan en el país, según clinicaltrials.gov, no empezara a aumentar hasta el 2018. Según esta fuente, en 2018 se realizaron 161 ensayos, cuando en 2017 se hicieron 136. A pesar del incremento, la proporción de los ensayos clínicos implementados a nivel mundial que se realizan en Argentina alcanzó su máximo en el 2006 (2,3%).

En 2011 se publica la Ley 26688 que declara de interés nacional la investigación y producción de materias primas para la producción de medicamentos, vacunas e insumos médicos, y se reconoce que los medicamentos son bienes sociales.

Ese mismo año, el MSN emite una Resolución en la que afirma que una de sus funciones es promover las investigaciones en salud.

Sin embargo, quien históricamente ha promovido los ensayos clínicos en Argentina no siempre ha sido el MSN. En Argentina, la promoción de estos experimentos en humanos ha sido liderada por el Ministerio de Desarrollo Productivo, el de Economía, y el de Ciencia, Tecnología e Innovación. Para estos ministerios, los ensayos clínicos son una forma de obtener divisas, aunque los ingresos atribuibles a esa actividad son relativamente reducidos. Durante muchos años, los ingresos provenientes de los experimentos no han superado los USD 200 millones anuales. Fuentes aledañas a la industria afirman que ese monto se podría cuadruplicar, siempre y cuando los procesos de aprobación regulatoria y ética se agilicen y sean

más rápidos. Así y todo, esta cantidad comparada solo con los ingresos que obtiene el país por la venta de carne y granos, representa un monto ridículo.

Hay otros intereses que promueven la ejecución de los ensayos clínicos. Entre ellos se pueden mencionar las CRO (u Organizaciones de Administración por Contrato) internacionales y nacionales, laboratorios, universidades y médicos argentinos, algunos famosos y otros que llegan a ser famosos por trabajar con las farmacéuticas globales. Estos médicos pueden generar ingresos, que equivalen a muchas veces el monto de sus salarios, administrando los ensayos de las multinacionales. Además, algunos reciben invitaciones a reuniones internacionales en donde presentan los resultados de las investigaciones, que les suelen facilitar las empresas que son las que analizan los datos recabados. A veces, los nombres de estos médicos aparecen en artículos de prestigiosas revistas junto al de profesionales de otros países y de los científicos de la industria, quienes son responsables del ensayo clínico y de gestionar los artículos.

Las instituciones donde se ejecutan los ensayos clínicos también se benefician al cobrar por su implementación. En Argentina, parte de estos pagos se adjudican a las jurisdicciones, supuestamente para seguir fortaleciendo la investigación y la protección de los participantes en experimentos clínicos. Los hospitales y centros de investigación también se benefician del prestigio de implementar experimentos financiados por las famosas farmacéuticas globales, que pueden resultar en nuevos medicamentos que curan o mejoran la calidad de vida de pacientes; y también reciben tecnología avanzada cuando se requiere para llevar a cabo el ensayo clínico.

Es decir, los ensayos clínicos benefician fundamentalmente a las empresas farmacéuticas globales, a otras empresas tales como las CRO globales y nacionales, hospitales, laboratorios, universidades, y a un pequeño número de profesionales de la salud.

Las entidades públicas que fomentan los ensayos clínicos consideran que estos son una forma de impulsar la investigación que necesita un país como Argentina para progresar. Esta afirmación solo la puede hacer quien desconoce lo que es un ensayo clínico y cómo se ejecuta. Los protocolos no se diseñan, ni los datos que se obtienen se analizan en Argentina. Los ensayos de las grandes empresas globales son multicéntricos y se ejecutan en varios países, es decir, solo las empresas tienen acceso a los datos y son ellas las que los analizan y divulgan los resultados. La función de los "investigadores" se limita a administrar la ejecución de los protocolos siguiendo estrictamente las instrucciones que reciben. Las empresas también hacen un seguimiento de la implementación del protocolo.

En términos de recursos financieros, las fuentes privadas extranjeras constituyen el 92,9% del total del gasto en ensayos clínicos que reclutan pacientes en Argentina, mientras que los recursos privados internos y los recursos públicos representan solo el 6,9% y 0,2%, respectivamente.

En Argentina, como en todos los países que implementan los experimentos biomédicos en humanos, la exigencia más importante de las empresas farmacéuticas que los patrocinan es la misma: reducir el tiempo que transcurre entre el momento en que solicitan el permiso para importar el producto hasta que se termina el experimento. Esta demanda responde a su interés en maximizar las ventas del producto mientras gozan de la exclusividad en el mercado que les otorgan las patentes. Por cada día de retraso en la entrada del medicamento al mercado, la empresa puede perder millones de dólares.

Como en otros países, Argentina ha reducido significativamente los plazos de tiempo para aprobar los ensayos clínicos. Para conseguirlo, en 2017 (Disp. 4008 de la ANMAT) se tomó la medida drástica de dar por aprobado un protocolo cuando las autoridades pertinentes no emitan una respuesta dentro de los 60 días hábiles a partir de la fecha de recepción de la solicitud.

Primera parte

Marco legal que controla la experimentación biomédica (ensayos clínicos)

El marco legal y regulatorio de la investigación biomédica está en continua evolución, tanto a nivel nacional como en las otras jurisdicciones. Argentina es un país descentralizado y CABA y las provincias, jurídicamente conocidas como jurisdicciones, tienen sus propios ministerios de salud que emiten sus propias legislaciones, que no pueden contradecir la legislación nacional, y las de cada ministerio pueden ser diferentes.

La pirámide jurídica en Argentina es como sigue: la Constitución y los tratados de jerarquía constitucional (Declaración Universal de los Derechos Humanos y Convención sobre los Derechos del Niño) en la cima, los demás tratados internacionales inmediatamente después, seguidos por las leyes sancionadas por el Congreso Nacional y por la normativa administrativa y, finalmente, la legislación de las jurisdicciones y la legislación municipal, en tanto no contradigan la Constitución Federal.

Cuando la jurisdicción provincial no ha emitido normas, se aplica la normativa nacional y si hay contradicciones o dudas entre la normativa nacional y la provincial, se aplica la más favorable a la persona.

La primera parte del informe identifica y brevemente analiza leyes, resoluciones, y disposiciones relacionadas con los ensayos clínicos del nivel nacional, de CABA y de las tres provincias incluidas en el estudio. La información está actualizada hasta 2019. También incluye las resoluciones y disposiciones de la ANMAT: guías para realizar inspecciones, buenas prácticas clínicas, ensayos clínicos Fase 1, tiempos máximos para la revisión de protocolos, así como su autoridad para sancionar a los investigadores y a las empresas.

En el caso de los ensayos clínicos, todos los patrocinadores, investigadores y centros de investigación deben adherirse a la normativa nacional. Salvo algunos detalles que se mencionan a lo largo de este documento, el marco legal y regulatorio está muy bien desarrollado. El problema principal que tiene el país radica en asegurar la adherencia a las normas, pues nadie tiene los recursos necesarios para monitorear la implementación de los ensayos clínicos, ni la ANMAT, ni las jurisdicciones, ni los comités provinciales de ética, ni los propios CEI institucionales.

También se presentan los aspectos éticos necesarios para justificar la implementación de los ensayos clínicos, por ejemplo, que los experimentos tengan valor social y validez científica, y la definición de vulnerabilidad. Se señala que los ensayos Fase 4, cuyo objetivo es dar a conocer el producto, no son éticos.

Si se quiere promover los ensayos clínicos, igual como se invierte en establecer una infraestructura adecuada para hacer los experimentos, hay que invertir en los mecanismos para proteger a los que aceptan participar en la investigación clínica, así como la integridad de la información que se recaba. Proteger a los participantes en investigación requiere recursos humanos calificados y tiene costos operativos, que hasta ahora no se han cuantificado.

Los informes de auditoría y las pocas evaluaciones de CEI que se han hecho han evidenciado algunas de las deficiencias del sistema, algunas de las cuales ya han sido abordadas, sin embargo, se siguen haciendo muchos ensayos clínicos controlados con placebo, a pesar de que la normativa limita su uso a circunstancias muy específicas.

Otro de los puntos positivos que se puede mencionar es la exigencia de que se facilite el acceso gratuito post ensayo a quienes han participado en el experimento, siempre y cuando el producto experimental haya demostrado ser beneficioso para el participante. Esto es difícil de implementar y raramente se cumple.

La legislación nacional tiene algunas deficiencias y quizás uno de los problemas más importantes es que su reglamentación puede llevar varios años. Hay términos que no se definen, por ejemplo, "vulnerabilidad",

y habría que especificar cómo se interpreta, especialmente cuando se recluta a población no asegurada y con acceso limitado a medicamentos para que participe en los ensayos clínicos.

Tampoco se menciona la necesidad de que los riesgos y beneficios de participar en los ensayos clínicos se distribuyan equitativamente entre los diversos grupos sociales. En Argentina, como en el resto de América Latina y en muchos otros países, la mayoría de los que participan en los ensayos clínicos son personas de bajos ingresos que no tienen recursos para adquirir los medicamentos que necesitan.

Hay otros dilemas éticos que se han identificado en la literatura que no se tienen en cuenta en la legislación argentina. Entre ellos se pueden mencionar: el conflicto de interés que resulta de pagar a los médicos para reclutar a sus pacientes; el nivel mínimo de conocimientos de bioética que deben tener los miembros de los CEI; o el no verificar si los sujetos de experimentación entienden las obligaciones que contraen al participar en un ensayo clínico.

Cabe destacar que Argentina es uno de los pocos países en que el nivel nacional ha impuesto sanciones, tanto a investigadores como a patrocinadores, por incumplir la regulación.

En 2023, Argentina contaba con 267 CEI, de los cuales 183 estaban acreditados. De estos últimos, 67 estaban en CABA, 59 en la provincia de Buenos Aires, 27 en la de Córdoba, y 13 en la de Santa Fe. Cada jurisdicción decide la composición que deben tener los CEI, en la mayoría se exigen cinco miembros, pero en Córdoba son siete.

En Argentina, como en muchas otras partes del mundo, hay una tendencia a informatizar la revisión de los protocolos. Algunos consideran que esto contribuye a burocratizar los procesos y limita la deliberación ética entre los miembros de los CEI. Como en Argentina hay jurisdicciones que han informatizado estos procesos y otras que todavía no lo han hecho, sería interesante hacer un estudio comparativo para determinar las ventajas y desventajas de los diferentes sistemas. Cuando se trata de estudios multicéntricos, será muy difícil eludir el uso de programas informatizados, pero si fuera cierto que estos están limitando la calidad de la deliberación ética, se podrían buscar formas de seguir promoviendo una deliberación abierta.

Hay que mencionar que dado el número de instrumentos jurídicos que se incluyen en esta primera parte, su lectura es onerosa, aunque necesaria. En otros países algunas de las disposiciones de Argentina se consideran instrumentos administrativos que cambian con frecuencia cuando hay cambios de administración. Es difícil cuantificar la frecuencia de los cambios y sus causas, para poder comparar lo que se hace en los diferentes países y su impacto.

Segunda parte

Como se ha indicado, se entrevistó a una muestra de conveniencia de 23 personas. Las entrevistas fueron abiertas, en realidad, fueron conversaciones que se iniciaron con dos o tres temas previamente escogidos. A medida que se hablaba sobre el objetivo y los problemas que enfrentan los CEI fueron saliendo nuevos temas de conversación. A veces una explicación que dio el entrevistado sugería una pregunta y ese diálogo podía llevar a otra. Esta modalidad de entrevista se podría llamar "tertulia académica". Al final de las entrevistas siempre se preguntaba si, en base a todo lo hablado, el entrevistado podía sugerir algunos cambios para que los CEI pudieran proteger mejor a los participantes.

Excepto en un caso, dos entrevistadores estuvieron presentes en todas las entrevistas. En una ocasión, la persona identificada para la entrevista estuvo acompañada por su esposa, quien también participaba en un CEI de otra institución. Su presencia enriqueció la conversación. En otra reunión, además del miembro del CEI a quien se había invitado, se presentaron dos personas adicionales: una de ellas era un familiar

cercano del dueño de la CRO a la que pertenecía el CEI; la otra era un empleado de la CRO. Más que crear un problema, aportaron su visión sobre algunos de los temas que se hablaron.

Los CEI jurisdiccionales, es decir, los que aprueban y supervisan a los CEI institucionales responden al Ministerio de Salud de su jurisdicción. El número de miembros que debe tener cada tipo de CEI varía de acuerdo con las normas jurisdiccionales.

En algunas jurisdicciones, si un CEI no aprueba un ensayo clínico, el investigador tiene el derecho de apelar al CEI de la jurisdicción, que puede revertir esa decisión. Se puede pensar que este poder tiene un impacto en las decisiones que toman los CEI.

Los temas que se tratan y la duración de cada entrevista dependió del conocimiento y el interés de las personas entrevistadas. Algunos, por el tiempo que han estado participando en los CEI y su profesión, tienen un conocimiento exhaustivo sobre un tema específico y analizan los protocolos con mucho cuidado. Hay entrevistados que, aparte de su profesión, son expertos en bioética, mientras que otros, aunque no hayan recibido ningún entrenamiento, describen muy bien los problemas que enfrenta su CEI, por ejemplo, la falta de recursos, o las presiones que reciben de las autoridades hospitalarias o de sus propios colegas para aprobar los protocolos.

La variedad de disciplinas profesionales que deben estar representadas en los CEI responde a la complejidad de los elementos que hay que tener en cuenta para proteger a las personas que aceptan participar en los experimentos y que, en algunos hospitales grandes, pueden ser muy diversas.

El limitado número de entrevistas y el formato utilizado no permiten cuantificar la información obtenida, pero este no fue el objetivo de este nuevo modelo de entrevista. El análisis de las respuestas ofrece un panorama claro de algunos de los problemas que enfrentan los CEI, así como de las soluciones que se han identificado y de los problemas que quedan por resolver.

Quiénes son los entrevistados

Quince son mujeres y el resto, varones. El 52% son médicos de ocho especialidades diferentes, el resto representan a una variedad de profesiones tales como jurisprudencia, biología y ciencias sociales. Algunos han participado durante muchos años en diferentes CEI y tienen experiencias únicas, otros tienen una experiencia más limitada. La mayoría trabaja en hospitales públicos.

Para poder proteger la identidad de los entrevistados, en el documento nos hemos referido a todos ellos como varones. Somos conscientes de las diferencias que puede haber en el entendimiento de un problema entre varones y mujeres, pero hemos considerado que mantener la confidencialidad es más importante. Hemos dado a leer el texto a expertos argentinos de confianza y preguntado si han podido identificar a los entrevistados, y se han hecho los cambios correspondientes.

Temas que se tratan en esta parte del documento

Se empieza explicando los diferentes tipos de CEI que existen en Argentina: los institucionales, jurisdiccionales y los comerciales (incluyendo los que pertenecen a una SMO). Cada jurisdicción decide los estándares mínimos que debe cumplir un CEI para recibir la acreditación, pero esos mínimos no impiden que las instituciones sean más exigentes. Muchos de los CEI cuentan con una lista de suplentes que acuden a las reuniones cuando los titulares no pueden asistir.

Un entrevistado nos recuerda que la existencia del CEI: "*...empezó a ser una exigencia, o sea, presiones de la industria para tener CEI... la industria* [farmacéutica nos dice:] «*si no tenés Comité de Ética, no podemos hacer nada*»..." (Entrevista 21).

En las entrevistas se discute la necesidad de que se hagan ensayos clínicos en Argentina y las respuestas coinciden en que el presidente de Argentina dijo que la industria farmacéutica "*...sostiene investigadores* (...) *porque nosotros no tenemos plata* (...) *dijo que la industria sin chimeneas son los laboratorios...*" (Entrevista 20). Lo mismo sucede con los gobiernos provinciales, sus políticos apoyan a la industria.

Se discuten las razones por las que el número de ensayos se empezó a reducir en la década de 2010 y volvió a recuperarse al fin de esa década. Este repunte se explica por la reducción del número de días que se necesitan para aprobar o negar la ejecución de un ensayo. Los investigadores también aprendieron que en los hospitales privados había menos burocracia que en los públicos y empezaron a transferir los ensayos clínicos al sector privado. Este cambio creó un problema: en Argentina, como en otros países de la región, la mayoría de los pacientes van a hospitales públicos. Para superarlo, los investigadores tuvieron que establecer mecanismos para reclutar en los hospitales públicos, lo que dio origen a los ensayos furtivos, ensayos clínicos que se realizan, al menos en parte, en el sector público, sin el conocimiento del CEI o de las autoridades hospitalarias correspondientes.

Más de un participante había sido testigo de los problemas que los ensayos furtivos generan para el personal de enfermería del hospital y de cómo pueden ser una amenaza para la ejecución adecuada del experimento, así como para la seguridad del paciente. Como se sabe, cualquier cambio en un experimento puede impactar en los datos recabados, en los resultados y conclusiones del estudio. Por otra parte, hay participantes en ensayos clínicos que pueden ser atendidos por profesionales de la salud del hospital ajenos al estudio, por lo que podrían recibir tratamientos y medicamentos de dos fuentes, sin que ninguno de los proveedores sepa lo que está sucediendo.

En concreto, del análisis de las transcripciones, los temas que surgieron de las tertulias con los entrevistados se agruparon en 12 categorías:

1. Características de los participantes
   - Calificación de la persona entrevistada en CEI y ocupación
   - Composición e historia del CEI
2. Entorno en el que se realizan los ensayos clínicos (18 subcategorías)
3. Función de los CEI (2 subcategorías)
4. Organización, recursos y dificultades de los CEI
5. Funcionamiento de los CEI
   - Proceso de revisión de los protocolos (7 subcategorías)
   - Lo que genera más discusión en el CEI (10 subcategorías)
   - Otros temas que preocupan al CEI (10 subcategorías)
   - Temas que no se tratan en los CEI
6. Cambios al protocolo y rechazo de proyectos por parte del CEI (4 subcategorías)
7. Control de calidad o seguimiento de los protocolos aprobados (5 subcategorías)
8. Otros problemas éticos detectados durante la implementación de los ensayos clínicos (6 subcategorías)
9. Cómo y con quien se relacionan los CEI (7 subcategorías)
   - Trabajo en red
10. Fortalezas y debilidades de los CEI (4 subcategorías)
11. Para que sirven los CEI argentinos (3 subcategorías)
12. Propuestas de fortalecimiento (9 subcategorías)

No todos los temas se tratan en todas las tertulias, ni se define de antemano el tiempo que se asigna a cada tema. Si la presencia de los CEI responde a la necesidad de proteger a los sujetos de experimentación, parece que uno de los requisitos es que los CEI conozcan y se relacionen con los sujetos que han aceptado

participar en el experimento a lo largo de todo el proceso, ya que, quizás por su bajo nivel educativo, podrían no dar suficiente importancia a la necesidad de adherirse a las instrucciones del investigador principal (IP) o del coordinador del estudio. Los estudios que se han hecho sobre el cumplimiento de las recomendaciones que hacen los profesionales de la salud, fuera del contexto de los experimentos biomédicos, dejan pocas dudas de que pocos pacientes las cumplen.

Durante las entrevistas quedó claro que los miembros de los CEI nunca consideraron que fuera importante conocer a los sujetos ni asegurarse de que cumplen con las obligaciones que contraen al firmar el consentimiento informado, lo cual es fácilmente entendible. El trabajo del CEI se suma a las tareas habituales de sus miembros y, en el mejor de los casos, las instituciones en las que se ubican solo les conceden tiempo para participar en las reuniones del Comité. El resto de las tareas, incluyendo la lectura de los protocolos, las tienen que hacer durante su tiempo libre. Durante las entrevistas quedó claro que, si hubiera recursos adicionales, los CEI podrían encontrar soluciones para conocer y visitar a los sujetos durante el experimento, entre otras cosas contratando a personal adicional.

Un tema que surgió en prácticamente todas las conversaciones se relaciona con el reclutamiento de participantes y el documento conocido como "consentimiento informado", que todos los posibles participantes tienen que leer antes de decidir participar.

Sin embargo, tal como se ha documentado en otros países de la región, los consentimientos informados tienen bastantes problemas: suelen ser documentos originalmente escritos en inglés, para otro público; con frecuencia están mal traducidos; son demasiado largos para asegurar su lectura y contienen términos que muchos participantes no entienden. En estos documentos jamás se usa la palabra "experimento". Tampoco se menciona la posibilidad estimada de éxito del estudio. La propia industria reconoce que solo el 10%, como media, de las moléculas nuevas que se prueban en humanos (Fase I a Fase III) llegan a ser aprobadas por las agencias reguladoras de referencia. A veces, el consentimiento dice que el sujeto está cubierto por una póliza de seguros, pero nunca se les entrega una copia. Últimamente, algunas empresas, aunque incitan a los potenciales participantes a llevarse el consentimiento a su casa para compartirlo con sus médicos y amigos, lo consideran un documento secreto que no se debe divulgar.

Los problemas relacionados con la formación bioética que deben recibir los miembros de los CEI fue otro tema sobre el que se habló largo y tendido. La formación bioética no forma parte del entrenamiento que reciben la mayoría de los que estudian carreras relacionadas con las ciencias de la salud y, si reciben algún entrenamiento, este no está dirigido hacia la evaluación de los protocolos de ensayos clínicos financiados por la industria. Todavía es menos probable que el representante de la comunidad haya recibido entrenamiento formal en esa disciplina. En algunas conversaciones, se dedicó bastante tiempo no solo al entrenamiento básico en bioética, sino también a las barreras de tiempo y presupuesto para que los miembros de los CEI se mantengan actualizados. Se trata de un problema bien conocido que todavía no se ha resuelto.

Otro tema de conversación fue el de los recursos que tienen los CEI y las dificultades que enfrentan para: reclutar a nuevos miembros, evaluar los protocolos de la industria, verificar si el sujeto ha entendido la forma de consentimiento y hacer el seguimiento del ensayo clínico.

Es muy poco frecuente que los miembros de los CEI conozcan a los sujetos de investigación. El reclutamiento lo suele hacer el médico tratante o una empresa que ha sido contratada por el promotor del ensayo.

En relación con el tema 12 (propuestas para mejorar), que tiene que ver con las sugerencias para mejorar el trabajo de los CEI, los entrevistadores, después de escuchar y conversar sobre diversas propuestas que ofrecieron los entrevistados, presentaron sus propias ideas, que también resultaron en conversaciones interesantes.

Una de las ideas es que haya CEI que solo revisen ensayos clínicos y otros que se dediquen a examinar las propuestas de tesis de los estudiantes y los trabajos de investigación de los médicos que trabajan en hospitales. En Argentina, como en la mayoría de los países de la región, los CEI tienen que revisar todos los protocolos que involucren a seres humanos, pero revisar las propuestas de estudiantes y médicos hospitalarios requiere conocimientos muy diferentes a los que se necesitan para evaluar los ensayos clínicos diseñados por la industria, y consumen una enorme cantidad del tiempo de los miembros de los CEI. Por otra parte, los especialistas en metodología de ensayos clínicos y en las diferentes áreas terapéuticas podrían no tener interés en evaluar protocolos de estudiantes, pero sí les gustaría dedicar más tiempo a los ensayos patrocinados por la industria.

Los entrevistadores también sugirieron que, dada la complejidad de muchos ensayos clínicos, se podrían establecer CEI para revisar solo los protocolos de ciertas especialidades médicas, por ejemplo, en enfermedades cardiovasculares, otorrinolaringología, psiquiatría, etc., lo que debería permitir que especialistas en esas áreas hicieran una revisión ético-científica más detallada. Estos CEI también deberían incluir estadísticos, epidemiólogos, bioeticistas y farmacéuticos. Todos los miembros de estos CEI tendrían que demostrar que no tienen ningún conflicto de interés con la industria farmacéutica ni con los protocolos que revisan. El trabajo en estos CEI se remuneraría de forma adecuada y debería ser supervisado por alguna instancia nacional o internacional, cada cierto número de años, para evitar abusos. Estos CEI especializados coexistirían con los CEI institucionales, que se responsabilizarían de verificar la calidad de los investigadores, la factibilidad del estudio, la comprensión del consentimiento informado y darían seguimiento a la implementación del ensayo en sus instituciones.

Algunos tertulianos cuestionaron las propuestas, otros advirtieron posibles problemas dada la realidad de la política argentina y otros se entusiasmaron con la propuesta. A modo de ejemplo: la respuesta de un tertuliano fue:

> *Creo que estoy pensando en voz alta, creo que es una opción válida, no podría decir que sería la solución, no lo sé. Habría que ponerlo a prueba, no sé si funciona así en algún lugar. Sí, se podía hacer como una evaluación en dos planos ¿no? Una primera evaluación del potencial de valor, la validez del estudio, de los aspectos metodológicos y el contenido del consentimiento, y después la evaluación del CEI institucional, de la aplicabilidad real en ese centro, podría ser una buena opción.* (Entrevista 9)

Otra respuesta explica:

> *Eso sería maravilloso, no se me ha ocurrido, pero para mí sería una buena idea, yo lo veo perfecto, Chile tiene regiones, tiene Comité por regiones, pero por regiones sanitarias, tiene Comités centrales y después* (...) *A mí me parece una gran idea si eso significa que el comité institucional pueda tener más tiempo para su seguimiento, para estar más cerca al paciente, para mí me parece una gran idea... Lo que pasa es que tenés que garantizar que sea gente independiente, ¿no?, como la Agencia de Evaluación en Tecnología Sanitaria y, para evitar la prostitución, tenés que realmente invertir en que sea gente independiente.* (Entrevista 7)

Otro acercamiento es:

> *Para mí, lo más simple sería que eso lo tiene que hacer un ente central como la ANMAT* [la agencia reguladora]. *Los tipos se dedican a eso, digamos, los tipos* (...) *y, si no, tienen que nombrar a alguien que analice. De hecho, ellos analizan cada droga, ¿viste?, entonces el brochure del investigador, el que lo tiene que leer bien es la ANMAT. El Comité de Ética Institucional, para mí, tiene otro rol, digamos.* (Entrevista 21)

Para un médico:

> *Centralizar todo en unos pocos comités a mí me parece peligroso…* [hay que] *evitar que todo caiga en los* [comités] *independientes* [comerciales] *que, en realidad, de independientes tienen poco, porque hay conflictos de interés. Ni bien uno rasca así y aparecen los conflictos de intereses por todos lados, me parece que sería muy fácil caer en eso* (…). *Porque mucha de la gente que* [se] *está formando, por lo menos en Buenos Aires, no puedo decir en otros países, pero en Buenos Aires, mucha de la gente no es neutral. Este país es complejo, es muy complejo, fíjate que cuando fue el Compas, la denuncia la hace la ANMAT, a los pocos meses desapareció la cúpula de la ANMAT, los renunciaron…, ¿no?, digamos, piensa mal y acertarás…* (Entrevista 22)

Otra respuesta fue:

> *Me parece que puede ser difícil, pero bueno, es lo mejor, sería muy ideal, pero me parece que es así como… intentar ser purista, no sé si se puede.* (Entrevista 20)

Las conversaciones informales con miembros de CEI sobre una gran variedad de temas nos dan idea de la riqueza que encierra este Informe. Recordemos que algunas de estas personas llevan muchos años sacrificándose para proteger a quienes por diferentes razones deciden participar en un experimento biomédico. Todavía hay mucho espacio para mejorar el trabajo de los CEI en Argentina y en todos los países.

Primera parte: regulación y marco legal

Contexto de realización de los ensayos clínicos patrocinados por la industria multinacional en Argentina

El gobierno de Argentina ha manifestado su interés por promover la realización de ensayos clínicos financiados por la industria multinacional en diversas ocasiones. La Ley 26688, del 2 de agosto de 2011, declara de interés nacional la investigación y la producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacunas y productos médicos, entendiendo a los mismos como bienes sociales. Establece que la agencia reguladora debe exigir a los laboratorios de producción pública el cumplimiento de las BPF y control. La Resolución 1480/2011 del MSN dice que una de sus funciones es promover las investigaciones en salud.

El número de ensayos clínicos que se realizan en el país aumentó considerablemente partir de 2018, sin embargo, la proporción de los ensayos clínicos implementados a nivel mundial que se realizan en Argentina alcanzo su máximo en el 2006 (2,3%) y, posteriormente, se ha mantenido en alrededor del 1% (*Forbes*, 2019). Un documento publicado en 2021 por el Ministerio de Desarrollo Productivo (Goldstein *et al*, 2021) dice que la inversión anual en ensayos clínicos en Argentina es de unos USD 200 millones (lo que representa un poco más del 28% de la inversión privada en I+D que recibió el país en 2018), pero según el Ministerio se podría cuadruplicar.

Según ese documento, el 65% de los ensayos clínicos que se realizan en Argentina están patrocinados por grandes multinacionales y, entre estas, las que más ensayos financian son: AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Sanofi o Janssen (empresa subsidiaria de Johnson & Johnson), y la mayoría de la investigación clínica se concentra en oncología (alrededor de una cuarta parte), cardiología e inmunología. En términos de recursos financieros, fuentes privadas extranjeras constituyen el 92,9% del total del gasto en ensayos clínicos, mientras que los recursos privados internos y los recursos públicos representan solo el 6,9% y 0,2%, respectivamente. Los ensayos clínicos que se realizan con fondos públicos abordan enfermedades desatendidas, como el Chagas, o productos como el cannabis medicinal.

Los centros en donde se realizan los ensayos clínicos suelen ser privados (95%) y, a menudo, cuentan con pacientes propios o pueden tener acuerdos con entidades derivadoras. Solo el 1% se realizan en hospitales universitarios públicos y el 4% en hospitales públicos.

La ANMAT, creada el 20 de agosto de 1992, es la autoridad reguladora que registra, evalúa y monitorea los ensayos clínicos. Como veremos más adelante, la norma argentina exige que además de la ANMAT, al menos un CEI apruebe los ensayos clínicos (Resolución 1480 de 2011).

Interés de Argentina en que se realicen ensayos clínicos en el país

Según el documento del Ministerio de Desarrollo Productivo (Goldstein *et al*, 2021), realizar ensayos clínicos en el país ofrece las siguientes ventajas:

1. Las empresas multinacionales que realizan ensayos clínicos suelen hacer inversiones importantes en divisas.
2. Se generan externalidades vinculadas al fortalecimiento de la infraestructura en los centros de salud donde se realizan los ensayos, por ejemplo, equipos, computadoras y sistemas de gestión de datos.
3. Son una fuente de empleos calificados, unos 5.000, de los cuales el 67% son mujeres.

Con el objetivo de identificar las fortalezas y debilidades que ofrece el país a los patrocinadores de ensayos clínicos, el Ministerio de Desarrollo Productivo entrevistó a expertos en el campo, incluyendo a representantes de empresas farmacéuticas multinacionales, médicos investigadores, responsables de centros de salud, especialistas en el reclutamiento de pacientes, directivos de la ANMAT y de la AEMPS.

Una de las debilidades identificadas fue el tiempo que debe transcurrir antes de que se pueda poner en marcha el ensayo clínico, ya que, si bien la ANMAT ha acortado los procesos de revisión, también se debe recibir la aprobación de un CEI y de las autoridades jurisdiccionales correspondientes (ver más adelante).

La industria quiere acelerar la conclusión de los ensayos clínicos para maximizar el periodo de exclusividad en el mercado de las nuevas moléculas. Para algunos medicamentos, un día extra de exclusividad en el mercado pueden representar millones de dólares en ingresos para las empresas. Por eso la industria está constantemente poniendo presión para que los países reduzcan los periodos de revisión de los protocolos, y la mayoría de los países acaban haciéndolo.

Para agilizar esos tiempos, sin reducir la calidad de los procesos, el Ministerio de Desarrollo Productivo considera que hay que:

1. Ampliar y fortalecer los recursos humanos de las agencias reguladoras de las provincias y de los CEI.
2. Promover la interacción y el diálogo entre los actores involucrados, para que coordinen mejor sus acciones y eviten duplicar tareas.
3. Impulsar un crecimiento en el número de centros de investigación, especialmente de centros públicos en los que se puedan realizar ensayos de calidad. Para ello, hay que:
   - → mejorar la capacidad administrativa, para que se puedan establecer contratos con las empresas;
   - → incentivar a los centros y al personal para que se involucren en la implementación de ensayos clínicos (especialmente de fases tempranas);
   - → mejorar la infraestructura en los centros públicos, ya que pueden aportar muchos pacientes;
   - → promover la incorporación de procesos digitales, incluyendo las historias clínicas electrónicas (para que el registro de datos sea más eficiente); y
   - → fomentar la coordinación y comunicación entre los centros. Cuando los ensayos clínicos son multicéntricos, el trabajo en red puede contribuir a mejorar la calidad de los resultados obtenidos, acelerar los procesos administrativos, motivar el intercambio de conocimientos y potenciar el compromiso de los involucrados en la realización de nuevos ensayos.
4. Establecer un portal que reúna toda la información sobre los ensayos clínicos en curso, que sirva para mostrar a las casas matrices la situación actual del sector, y tomen la decisión de realizar ensayos clínicos en el país.
5. Implementar programas de capacitación y educación sobre la importancia de los ensayos clínicos y su implementación dirigidos al personal de los centros de investigación, a las autoridades competentes de la ANMAT, otras entidades reguladoras y los CEI, pacientes u asociaciones de pacientes, y a la comunidad en general.

Entre los factores que tiene en cuenta la industria para escoger el país en donde realizarán los ensayos clínicos (Caja 1) se concede más importancia a los plazos para iniciar el ensayo, el acceso a pacientes, la capacidad técnica de los recursos humanos y a la calidad del trabajo durante la realización de otros ensayos clínicos.

Caja 1. Factores que tiene en cuenta la industria al escoger donde hacer los ensayos clínicos

1. La complejidad de los procesos regulatorios
2. El tiempo de aprobación para iniciar los ensayos
3. Los costos
4. La disponibilidad y posibilidad de reclutar pacientes
5. La existencia de centros de salud idóneos
6. La formación del personal que interviene en los ensayos
7. El mercado potencial

El Ministerio de Desarrollo Productivo, sobre la base de la información recabada durante las entrevistas (ver Cuadro 1) y de los factores que tiene en cuenta la industria multinacional para escoger los países en los que realizarán los ensayos clínicos (Caja 1) propuso un Plan Estratégico.

Cuadro 1. Fortalezas, debilidades y oportunidades para atraer ensayos clínicos.

Aspectos destacados	Fortalezas	Debilidades	Oportunidades de mejora
Regulación y proceso de aprobación de protocolos	-La ANMAT mejoró los tiempos de aprobación de protocolos (entre junio 2017 y junio 2019 se redujo de 70 a 45 días)[1] -ANMAT cuenta con personal idóneo y con experiencia	-Aún no hay suficiente previsibilidad de plazos para iniciar un ensayo clínico -Hay pocos evaluadores en ANMAT y la mayoría trabaja a tiempo parcial -Se observa una duplicación en la evaluación de protocolos en algunas jurisdicciones (provincia de Buenos Aires)[2] -Coexistencia de diferentes regímenes normativos	-Capacitaciones con expertos internacionales, incorporación de personal en ANMAT para ampliar la capacidad de evaluación y mejorar la remuneración -Incentivar la coordinación Nación-Provincias para mejorar los procesos regulatorios
Centros de ensayos clínicos (públicos y privados)	-Existen centros para realizar ensayos clínicos de calidad -Hay profesionales capacitados (investigadores clínicos, médicos auxiliares, enfermeras) -Disponibilidad de pacientes que podrían participar de ensayos clínicos para distintos tipos de tratamientos (especialmente en la provincia de Buenos Aires)	-Pocos centros públicos con posibilidad de hacer ensayos clínicos -Dificultades administrativas en los centros: procesos largos para realizar contratos y para la administración de recursos -Falta de infraestructura en centros (especialmente públicos)	-Promover redes: trabajo conjunto de centros -Fortalecer más centros (especialmente públicos) para hacer frente a un crecimiento de ensayos clínicos -Promover mecanismos para posicionar a los centros +investigadores clínicos para fortalecer las capacidades administrativas
CEI		-Falta de coordinación entre los CEI -Criterios de evaluación heterogéneos -Poco personal para la evaluación	-Promover el trabajo en red (interacción entre CEI para mejorar competencias) -Promover capacitación en temas específicos

Fuente: Goldstein *et al.*, 2021, p. 23.

[1]Disp. 4008/17, artículo 7: "Si transcurridos los plazos establecidos en la presente disposición no mediara informe alguno por parte de las áreas competentes, el patrocinador podrá dar inicio al estudio de farmacología clínica cuya aprobación solicitara, debiendo con carácter previo requerir a la ANMAT, por medio fehaciente, que en el término de 5 (cinco) días hábiles administrativos se emita el informe técnico correspondiente, y en caso de ser favorable se emita el acto administrativo aprobando la realización del estudio". Cada vez son más los países que aprueban este tipo de disposiciones que, si bien favorecen el inicio temprano de los ensayos clínicos, tal como quiere la industria, dejan desprotegidos a los participantes en dichos experimentos, es decir, parecería que el estado ha abandonado su misión de proteger a la ciudadanía.

[2]En septiembre de 2023, se aprobó la ley 15462 que solucionaría este problema https://normas.gba.gob.ar/documentos/BKedXXCo.html

El Plan Estratégico para estimular la realización de los ensayos clínicos tenía los siguientes objetivos:

1. A nivel de las agencias reguladoras (ANMAT y autoridades jurisdiccionales): fortalecer la estructura de la ANMAT y mejorar la articulación entre este organismo y las autoridades jurisdiccionales para evitar la superposición de tareas.
2. A nivel de los centros de investigación clínica: aumentar la cantidad de centros de gran calidad y la participación de los centros públicos en la realización de ensayos clínicos en todo el país.
3. A nivel de la comunidad: mejorar la percepción de esta actividad en la comunidad.
4. A nivel de los actores relevantes /decisores: conformar un espacio para generar consenso para la elaboración, implementación y actualización de un Plan Estratégico.
5. Portal de información + marca país: contar con un portal con la información indispensable para evaluar la elegibilidad del país para participar en ensayos clínicos y apoyar el fortalecimiento de la marca país en investigación y calidad.

En junio de 2023, se realizó un encuentro titulado "Perspectivas para el fortalecimiento de los ensayos clínicos en el sistema público de salud", coorganizado por la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (I+D+i) y el MSN en el que participaron el ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación, la ministra de Salud y el presidente de I+D+i. El objetivo de la reunión fue fomentar un espacio de diálogo entre los diferentes actores interesados en los ensayos clínicos para abordar tres temas prioritarios (Argentina, 2023):

- La formación y promoción de los profesionales de la salud en investigación clínica en el sector público
- Los problemas relacionados con la administración y gestión de los ensayos clínicos en los hospitales
- La toma de decisiones para una política de investigación clínica en el sector público.

Llama la atención que entidades públicas de Argentina promuevan la realización de experimentos en humanos utilizando una terminología que enmascara el carácter experimental de los ensayos clínicos, y las consecuencias que pueden tener para los que participan en el experimento, quiénes, como veremos a lo largo de este informe raras veces están en condiciones de ejercer plenamente su autonomía al consentir participar.

Evolución de los ensayos clínicos en Argentina

Según un artículo publicado en Forbes (2019), en el 2006 se realizaron en Argentina el 2,3% de los ensayos clínicos del mundo. No se puede confirmar, pero parece ser que, en 2008, la ministra Ocaña desincentivó la investigación en salud en hospitales públicos. A partir de ahí fue bajando la representación de Argentina en los ensayos clínicos que se realizan a nivel global, hasta llegar, en 2016, al 0,8%. El número de ensayos clínicos patrocinados por la industria que se hacen en el sector público empezó a declinar en 2008 y todavía no se ha recuperado.

En 2018, se revirtió la tendencia y se realizaron el 1,2% del número global de ensayos clínicos. Tal como se puede ver en el Cuadro 2, a partir de 2018 el número de ensayos clínicos que se realizan en el país ha ido aumentando, con un aumento notable de los ensayos de Fases 1 y 2. Según el artículo, estos cambios

Cuadro 2. Evolución de los ensayos clínicos (EC) que se han implementado en Argentina 2009-2022

Año	2009*	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
# EC registrados**	143	135	155	139	134	125	127	121	137	161	174	198	205	172
Fase I	3	1	2	2	5	5	5	2	3	6	6	10	6	14
Fase II	37	26	37	35	22	17	22	29	31	36	48	64	71	48
Fase III	94	97	100	93	102	90	90	84	94	127	116	133	135	114
Fase IV	14	15	19	13	9	14	13	12	16	2	12	11	8	3
Patrocinador*														
Industria	141	127	150	137	130	121	118	114	126	159	166	180	196	162
Agencias federales EEUU	2	2	1	1	1	1	2	1	1	2	0	2	3	3
Otros	2	3	4	2	3	4	7	7	11	2	8	17	8	10
% con placebo	40,6	44,4	41,3	49,6	47	37,6	48	47,9	46	52,8	43,7	54	55,6	49,4
% en <18 años	13,3	14,1	20	10,8	17,2	20	14,2	15,7	19,7	23	20,7	12,1	15,6	21,5

Fuente: Elaboración propia a partir del registro de ensayos clínicos de EEUU, clinicaltrials.gov. Se seleccionaron los estudios intervencionales de Fase I, II, III y IV y se excluyeron los ensayos clínicos con dispositivos, técnicas quirúrgicas y otros procedimientos, incluyendo intervenciones de salud pública.

* El número de ensayos clínicos registrados en 2009 dista del informado en una publicación previa (Ugalde & Homedes, 2012), presumiblemente porque varios de esos ensayos se registraron con posterioridad.

** Hay ensayos que pueden abarcar más de una fase de ensayos clínicos, y también pueden contar con más de un patrocinador.

se deben a que el tiempo que tarda la ANMAT en evaluar los ensayos clínicos se redujo de 167 días en promedio durante el primer semestre de 2017 a 63 en el segundo semestre de 2018; y la liberación de los insumos para los ensayos clínicos en la aduana se redujo de un promedio de 30 a 7 días. No se diría un aumento notable. También parecen haber aumentado los estudios de farmacogenómica, y es frecuente que se guarden muestras biológicas para futuras investigaciones (*Forbes*, 2019).

Otro aspecto importante que explica este aumento es la incorporación de centros de investigación en lugares donde antes no se hacían ensayos clínicos. El 43% de los ensayos se realizan en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y le siguen las jurisdicciones de Buenos Aires (17%), Córdoba (16%), Santa Fe (9%) y Mendoza (5%).

Una médica, Georgina Sposetti, tras ser diagnosticada con una enfermedad rara sin tratamiento creó una plataforma de búsqueda de ensayos clínicos, *Un ensayo para mí*. A través de esta plataforma, y trabajando con las empresas que quieren reclutar participantes para los ensayos clínicos, se difunde la información sobre los ensayos que se están realizando, que cuentan con la aprobación de un CEI, en los medios sociales. Esta plataforma contribuye a acelerar el reclutamiento, por ejemplo, en tres meses se reclutó a más de 1,5 millones de personas para un experimento con un tratamiento para el Alzheimer (*Forbes*, 2019). Es posible que esa cifra represente el número de personas que se mostraron dispuestas a participar, no las que se inscribieron en el ensayo. Esta forma de reclutamiento tiene dos problemas: 1) se presenta a los ensayos clínicos —experimentos en humanos— como una opción terapéutica, no como un experimento, y por lo tanto refuerza el engaño terapéutico en los participantes en el ensayo; y 2) los pacientes se ofrecen a participar sin tener conocimiento pleno de los riesgos y obligaciones que adquieren al inscribirse en un ensayo clínico.

Leyes y regulaciones relacionadas con los ensayos clínicos en Argentina

Argentina es un país federal, aunque hasta la década de 1990 la salud estaba centralizada y el MSN tenía mucha capacidad de poder y control de los servicios de salud. A partir de esa década, por razones económicas, se descentralizaron los servicios de salud y, desde entonces, la Nación, todas las jurisdicciones provinciales y CABA tienen competencia para expedir legislación sanitaria (art. 75, incs. 18 y 19, y arts. 121 y 125 de la Constitución Nacional de 1994).

La pirámide jurídica en Argentina es como sigue: la Constitución Nacional y los tratados de jerarquía constitucional (Declaración Universal de los Derechos Humanos y Convención sobre los Derechos del Niño) en la cima, los demás tratados internacionales inmediatamente después, seguido por las leyes sancionadas por el Congreso Nacional y por la normativa administrativa y, finalmente, la legislación de las jurisdicciones y la legislación municipal, en tanto no contradigan a la Constitución Nacional.

Algunas constituciones jurisdiccionales han regulado los temas relacionados con la salud. Cuando no hay norma sanitaria en la jurisdicción provincial, se aplica la normativa nacional, y si hay contradicciones o dudas entre la normativa nacional y la provincial se aplica la más favorable a la persona (principio *pro homine*) (Garay, 2012). En lo que respecta a los ensayos clínicos financiados por la industria, todas las jurisdicciones deben respetar las normativas de la ANMAT, sin excepción. También todas deben respetar el Código Civil y Comercial, cuyo artículo 58 ordena la aprobación de los ensayos por un comité acreditado.

Según la Resolución 1480 de 2011, cada jurisdicción sanitaria tiene competencia para establecer un organismo local de regulación y fiscalización. La responsabilidad sobre el registro y la supervisión de los CEI recae en las autoridades sanitarias jurisdiccionales, que deberán crear un organismo para tal fin, o asignar la Autoridad de Aplicación[1] a un organismo existente. Sin embargo, hay jurisdicciones que aún no cuentan con un organismo que acredite CEI, y otras jurisdicciones los han tenido y los han perdido por falta de interés, decisión política y presupuesto. La Dirección Nacional de Investigación en Salud está trabajando en coordinar a los responsables jurisdiccionales que supervisan la investigación clínica a través de REMINSA. Esta Dirección acompaña con apoyo técnico y asesoramiento, además de que coordina las reuniones de REMINSA[2].

En el caso de Argentina (Tealdi *et al.*, 2006), el desarrollo de la infraestructura para evaluar los protocolos de ensayos clínicos fue el resultado de la preocupación del Estado, de la acción de instituciones de bioética y de las necesidades de la industria farmacéutica, que en la década de 1990 empezó a exigir que todos los estudios patrocinados por ella fueran aprobados por un CEI (Zorrilla *et al.*, 2006).

El MNS es la autoridad competente a nivel nacional y rectora en materia de salud. La ANMAT es la autoridad encargada de controlar y fiscalizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos, alimentos y productos médicos en todo el territorio nacional. Esta agencia alberga tres institutos, uno de ellos es el INAME, al que pertenece la DERM, que consta de dos departamentos: el Departamento de Ensayos Clínicos y el de Registro de Medicamentos. La ANMAT no tiene como función específica la protección de los derechos de los pacientes. El resguardo más grande que existe para los pacientes es el buen funcionamiento del Comité de Ética en Investigación (Tealdi *et al.*, 2006).

Dado que, como hemos visto antes, la mayoría de los ensayos clínicos (85%) se realizan en CABA, las provincias de Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe, nos limitaremos a revisar el marco regulatorio vigente a nivel nacional y en estas jurisdicciones. Describiremos primero los aspectos relevantes del marco

[1] Término genérico que se utiliza para indicar a la entidad responsable de verificar que se cumple la normativa.

[2] https://www.argentina.gob.ar/salud/investiga/reminsa

regulatorio nacional, y luego señalaremos algunas de las discrepancias más importantes con las regulaciones emitidas por CABA y las provincias mencionadas.

El MSN cuenta con una base actualizada de todas las leyes y reglamentos de nivel nacional y provincial relacionados con la salud (ver http://leg.msal.gov.ar/), y las que corresponden a la investigación en salud están disponibles en http://leg.msal.gov.ar/atlas/investigacion.html.

Marco regulatorio de la investigación clínica a nivel nacional

Leyes y Decreto del Poder Ejecutivo Nacional

La primera ley argentina que hace referencia a los ensayos clínicos es la Ley de Medicamentos que se aprobó en 1964 (Ley 16463/1964) y exige que los medicamentos demuestren su eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados. En 1985, el MSN emitió las primeras normas para solicitar la realización de estudios clínicos y en farmacología clínica (Disp. 3916/85) y, a partir de la creación de la ANMAT, se fue generando la mayor parte de la normativa.

En agosto de 2023, Argentina no cuenta con una Ley de Investigación Biomédica, pero hay cuatro leyes que cubren algunos aspectos relacionados:

- Ley 25326 de 2000 y su Decreto Reglamentario 1558 de 2001: protegen los datos personales, obligan a que el Ministerio de Justicia intervenga en la revisión de las formas de consentimiento informado para verificar que los párrafos relativos a la confidencialidad de los datos son compatibles con sus disposiciones legales y reglamentarias, y exigen que el lenguaje que se utilice en el consentimiento informado sea acorde al nivel social y cultural del participante.
- Ley 26688 de 2011: declara de interés nacional la investigación biomédica y producción pública de medicamentos.
- Ley 26994 de 2014. Código Civil y Comercial:
  - En su artículo 26, establece la forma en que se respetarán los derechos de las personas menores de edad y el papel de sus representantes legales. Se presume que el adolescente entre trece y dieciséis puede decidir sobre los tratamientos que no resultan invasivos, ni comprometen su estado de salud o provocan un riesgo grave en su vida o integridad física; en caso contrario, el adolescente debe prestar su consentimiento con la asistencia de sus progenitores. A partir de los dieciséis años, los adolescentes se consideran adultos para las decisiones atinentes al cuidado de su propio cuerpo.
  - El artículo 58 describe los requisitos que deberán cumplir las investigaciones médicas en seres humanos: contar con un protocolo detallado, personal capacitado, haber recibido la aprobación previa por parte de un comité de ética en investigación y por el organismo público correspondiente; contar con un balance riesgo-beneficio favorable; obtener el consentimiento libre, informado y por escrito del participante en la investigación; resguardar la intimidad del participante y la confidencialidad de la información; asegurar que los participantes no tendrán que pagar por participar y tendrán acceso a la atención médica necesaria en caso de evento adverso; y asegurar a los participantes de la investigación la disponibilidad y accesibilidad a los tratamientos que la investigación haya demostrado beneficiosos.
  - El artículo 59 establece el contenido de la forma de consentimiento informado, incluyendo los posibles beneficios, los riesgos, molestias y efectos adversos previsibles, la especificación de procesos alternativos y sus riesgos, beneficios y perjuicios en relación con el procedimiento propuesto. Ninguna persona con

discapacidad puede ser sometida a investigaciones en salud sin su consentimiento libre e informado, para lo cual se le debe garantizar el acceso a los apoyos que necesite.

Ninguna de estas leyes hace referencia a los diseños de ensayos clínicos que se pueden considerar poco éticos, ni describen lo que se entiende por vulnerabilidad, especialmente cuando se recluta a población no asegurada y sin acceso a los medicamentos para participar en ensayos clínicos. En Argentina, al igual que en otros países de la región, el acceso a los medicamentos se ha judicializado, y es frecuente que cuando el sistema de salud no ofrece los medicamentos que se requieren, por su precio o falta de disponibilidad, se interpongan recursos de amparo y el juez dirima a favor del demandante. Sin embargo, se desconocen las características de los pacientes que saben cómo utilizar esos recursos de amparo, y hay otros factores que contribuyen a que la población más pobre acepte participar en un ensayo clínico, incluyendo el respeto al médico que le ofrece esa posibilidad y la calidad de la atención que recibe como participante.

Caja 2. Principales leyes, decretos, resoluciones y disposiciones de nivel nacional

Ley 16463 de 1964 – Ley de Medicamentos.

Ley 25326 de 2000 (Dto. Reglamentario 1558 de 2001) – Protección de datos personales y confidencialidad de información.

Ley 26529 de 2009 – Derechos de los pacientes.

Ley 26688 de 2011 – Declara de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos.

Ley 26994 de 2014 – Código Civil y Comercial.

Dto. 426 de 1998 – Crea la Comisión Nacional de Ética Biomédica.

Disp. 3916 de 1985 – Normas para solicitar la realización de estudios clínicos y en farmacología clínica.

Resoluciones y disposiciones de la ANMAT

Disp. 690 de 2005 – Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos.

Disp. 6550 de 2008 – Actualiza las Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica y de Tecnología Médica, especifica las labores del CEI y los documentos que se deben entregar a la ANMAT.

Disp. 6677 de 2010 - Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica.

Disp. 4008 de 2017 - Modificación de la Disp. 6677/2010. Reduce los tiempos para la revisión de los protocolos, se establecen condiciones para la realización de estudios de Fase I.

Disp. 9929 de 2019 – Se amplían los detalles sobre la realización de ensayos clínicos de Fase I.

Resoluciones y disposiciones del Ministerio de Salud de la Nación

Resolución 35 de 2007 - Creación de la Comisión de Investigaciones Clínicas Aplicadas en Seres Humanos.

Resolución 1678 de 2007 – Nómina de Ensayos Clínicos en Seres Humanos.

Resolución 335 de 2009 – Comisión Nacional Salud Investiga.

Resolución 1480 de 2011 – Guía para Investigaciones con Seres Humanos.

Resolución 1002 de 2016 – Comité Nacional Asesor de Ética en Investigación.

Resolución 2026 de 2016 – Comité Nacional Asesor de Ética en Investigación, Acreditación de CEI

Resolución 1727 de 2018 – Crea el Comité de Ética en Investigación de la Dirección de Investigación para la Salud.

Resolución 2940 de 2020 – Guía para los Biobancos (BB).

Tampoco se menciona la necesidad de que los riesgos y beneficios de participar en los ensayos clínicos se distribuyan equitativamente entre los diversos grupos sociales. Sin embargo, sí abordan la importancia de la comprensión del consentimiento informado y el respeto a la autonomía de los adolescentes; protegen a los discapacitados, y exigen que el protocolo sea aprobado por un comité de ética, se cubran los costos de restaurar la salud cuando los participantes se ven afectados por eventos adversos y que se facilite el acceso gratuito una vez terminado el ensayo al producto experimental que haya demostrado ser beneficioso para los participantes.

Se han discutido diversos proyectos de ley de investigación biomédica, lo que refleja que hay interés en establecer una regulación federal y evitar que haya colisión entre las regulaciones de las diferentes jurisdicciones y que los protocolos más riesgosos se implementen en las provincias con una regulación más laxa. Además, en ausencia de una ley de investigación biomédica, cuando se infringe el marco normativo solo se pueden aplicar sanciones administrativas y profesionales, pero no penales, ya que estas solo las puede aplicar la nación.

Dto. 426/98. Crea la Comisión Nacional de Ética Biomédica, bajo la órbita del MSN, cuyo ministro, a su vez, presidirá la Comisión. Sin vigencia real.

Resoluciones y disposiciones de la ANMAT

Las resoluciones y disposiciones de la ANMAT y el MSN llenan algunos de los vacíos legales en la regulación de los ensayos clínicos en Argentina.

Una de las primeras disposiciones de la ANMAT fue la Disp. 4854 de 1996, que actualizó las normas para realizar investigaciones en farmacología clínica (Disp. 3916/85 del Ministerio de Salud) para adecuarlas a las normas de los países con alta vigilancia sanitaria y a las recomendaciones internacionales, tanto en los aspectos científicos como éticos y jurídicos. La Disp. 4854 describe el régimen de buenas prácticas de investigación para los estudios de farmacología clínica, incluyendo los de biodisponibilidad y/o bioequivalencia, pero no era aplicable a los estudios en seres humanos sin fines farmacoclínicos y/o terapéuticos (art. 2).

Un año más tarde, la Disp. 4854 fue reemplazada por la Disp. 5330 de 1997, que aprobó el régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica y esta fue, a su vez, modificada por la Disp. 690/2005 (Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos; vigente) y la Disp. 6550 de 2008 (que también modifica la Resolución 1490/2007 del MSN y, entre otras cosas[3], exige que la forma de consentimiento informado incluya la frase: "Al firmar este formulario Ud. está aceptando participar en una investigación médica en farmacología clínica o en tecnología médica de carácter experimental". Esta Disp. sigue vigente).

[3] Exige que cuando se solicita a la ANMAT la aprobación de un ensayo clínico se entregue información sobre: la composición del CEI y su plan de trabajo con respecto a ese ensayo; la composición del Comité Independiente de Monitoreo de Datos [CIMD] o Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad; cualquier cambio que se produzca durante la implementación del ensayo; la aprobación del ensayo por los centros donde se realizará la investigación; y evidencia de que se ha informado a las autoridades jurisdiccionales correspondientes.

En 2010, la Disp. 5330 fue abrogada por la Disp. 6677/2010 (vigente), que aprueba la *Guía para Investigaciones con Seres Humanos*. Esta *Guía* ayuda a investigadores, patrocinadores, miembros de comités de ética en investigación y a las autoridades reguladoras y sanitarias de las diferentes jurisdicciones a desarrollar y evaluar correctamente las investigaciones en las que participan seres humanos. También crea el Registro Nacional de Investigaciones en Salud para sistematizar, consolidar y facilitar el acceso público a la información relacionada con las investigaciones en salud humana (es decir, amplía la Resolución 102/09, por la que se había creado un registro que solo abarcaba a los ensayos clínicos y no se había implementado).

La *Guía* y el registro prospectivo de los ensayos son de aplicación obligatoria para los estudios de farmacología clínica con fines de registro en la ANMAT y para toda investigación que financie el MSN y/o sus organismos descentralizados dependientes. La Comisión Nacional Salud Investiga (ver más adelante, Resolución 335/2009), de la Secretaría de Determinantes de la Salud y Relaciones Sanitarias podrá actualizar las guías cuando lo considere necesario y será responsable del diseño e implementación del Registro de Investigaciones en Salud. Ahora esta Comisión se ha convertido en Dirección de Investigación en Salud[4]. Para la elaboración de esta *Guía* se consultaron las pautas internacionales más relevantes[5] y se habló con una amplia gama de actores interesados en estos temas.

Según la Disp. 6677/2010, el bienestar de los voluntarios que participan en investigación debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, y la investigación se debe realizar de acuerdo con los principios científicos reconocidos. Además de enunciar las responsabilidades de los involucrados en los ensayos clínicos y describir los procedimientos a seguir, esta Disposición exige que se obtenga el consentimiento informado de los participantes[6] y la aprobación de un CEI; y establece que la DEM de la ANMAT deberá autorizar todos los estudios de farmacología clínica que se realicen con fines de registro o para regular un producto.

Es importante destacar que esta Disposición aborda muchos de los problemas éticos que se han detectado durante la realización de ensayos clínicos en el país, describe las sanciones que pueden aplicar los CEI, la ANMAT y las jurisdicciones sanitarias, e incluye recomendaciones para los editores de revistas médicas (ver Caja 3).

Caja 3. Sobre las sanciones que se pueden aplicar cuando se viola la disposición.

Los CEI tienen autoridad para no aprobar, suspender o cancelar definitivamente una investigación que no cumpla con los estándares éticos, y deben informar a las autoridades de la institución o sanitarias sobre cualquier incumplimiento ético grave o persistente en el desarrollo de investigaciones previamente aprobadas. Por otra parte, las autoridades sanitarias, de la institución o de asociaciones profesionales deben sancionar a los investigadores que no adhieran a los requisitos éticos, mediante multas o la suspensión de subsidios de investigación. ANMAT, en caso de incumplimiento de preceptos éticos y en su ámbito de aplicación, puede:

4 Al convertirse en Dirección se ampliaron sus tareas y el presupuesto. Sin embargo, como la salud está descentralizada, su poder sobre las jurisdicciones sigue siendo limitado.

5 Declaración de Helsinki (AMM, 2008); Pautas éticas internacionales para investigación biomédica en seres humanos (CIOMS, 2002); International Ethics Guidelines for Epidemiological Studies (CIOMS, 2009); Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells (ISSCR, 2008); Guías operativas para comités de ética que evalúan investigación biomédica (OMS, 2000); Surveying and Evaluating Ethical Review Practices (OMS, 2002); Lineamientos para la Buena Práctica Clínica (ICH, 1996); Handbook for Good Clinical Research Practice (OMS, 2002); Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas (OPS, 2005); Comité de Ética. Procedimientos Normalizados de Trabajo (OPS, 2009); Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (UNESCO, 1997); Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos (UNESCO, 2003 y 2005).

6 Debe incluir la frase "Con la firma de este consentimiento informado Usted no renuncia a los derechos que posee de acuerdo con el Código Civil y las leyes argentinas en materia de responsabilidad civil por daños".

• Objetar o rechazar un proyecto de estudio de farmacología clínica o a un investigador o un centro de investigación propuesto.

• Suspender o cancelar un estudio de farmacología clínica durante su ejecución, y aplicar las sanciones administrativas o financieras que correspondan.

• Rechazar datos presentados como apoyo de una solicitud de registro para comercialización.

Las sanciones de las autoridades sanitarias de las jurisdicciones y de ANMAT pueden aplicar tanto al investigador como a la institución sede de la investigación y, si corresponde, también al patrocinador en el caso de los estudios de farmacología clínica con fines de registro.

Los editores de revistas científicas no deberían publicar resultados de estudios realizados sin respeto de las normas éticas y desautorizar a posteriori aquellos artículos en los que se hayan verificado datos falsificados o que se hayan basado en investigaciones no éticas.

En cuanto a los aspectos éticos de interés, la Disp. 6677/2010 dice que:

- Solo se puede justificar la investigación en seres humanos si proporciona conocimiento nuevo y científicamente válido que no sea factible obtener sin su participación; y establece que debe ajustarse a los tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. Cabe recordar que solo alrededor del 10% de los productos que se testan en seres humanos acaban siendo aprobados por las agencias reguladoras y que, entre los medicamentos aprobados, solo entre un 8-12% añaden valor terapéutico, y algunos de los productos aprobados serán posteriormente retirados del mercado. Estas cifras parecen indicar que un gran número de ensayos clínicos fracasan y exponen a los participantes a riesgos poco conocidos
- Sin validez científica, las investigaciones no pueden generar conocimiento válido, producir ningún beneficio ni justificar la exposición de los participantes a los riesgos de las mismas. Los estudios no válidos ocasionan, además, un desperdicio de recursos.
- La evaluación científica implica considerar el valor social de la investigación, esto es, asegurar que sus resultados conducirán a una mejora en la salud o el bienestar de la sociedad, aun cuando el conocimiento no sea de aplicación inmediata.
- Reconoce que los siguientes grupos poblacionales pueden tener una autonomía disminuida y requieren mayor protección: los casos de desventaja cultural, educativa, social o económica, por ejemplo, minorías étnicas o personas analfabetas, subordinadas, refugiadas, indigentes o con necesidades básicas insatisfechas. Sugieren que una forma de proteger a este tipo de participantes en los ensayos clínicos es involucrando a un testigo independiente durante el proceso de consentimiento para garantizar el respeto por sus derechos e intereses. Habría que verificar que esta estrategia aporta los resultados esperados.
- Identifica como personas en condición de vulnerabilidad a aquellos individuos con incapacidad mental o legal para comprender las características de una investigación o para expresar su voluntad, y a los que tienen una condición social, cultural, educativa o económica desfavorable. Los investigadores y los CEI deben identificar a las poblaciones en situación de vulnerabilidad y tomar las medidas protectoras correspondientes, para ello sugieren el uso de los siguientes indicadores:
  - → Desocupación o trabajo informal o inestable en el principal sostén familiar.
  - → Sin vivienda o vivienda precaria (hotel o pensión, inquilinato, casa tomada o construcción no destinada a vivienda) o ubicada en áreas desfavorables (villa o asentamiento informal).
  - → Sin cobertura de seguridad social (obra social o prepaga).

- → Analfabetismo o estudio primario incompleto.
- → Pueblo originario o perteneciente a una etnia cuya lengua primaria no sea el español.
- → Condición de refugiado o desplazado.

- Las investigaciones en comunidades vulnerables deben responder a sus necesidades y prioridades de salud, para evitar su explotación en favor de las comunidades más favorecidas.
- Reconoce que aquellos que carecen de bienes básicos o de adecuada atención de salud están especialmente expuestos a un incentivo indebido cuando se les ofrecen bienes, servicios o pagos en efectivo por su participación y requieren por ello de una garantía de consentimiento libre y voluntario a través de la presencia de un testigo independiente en el proceso de obtención del mismo. Sería interesante comprobar si el uso de testigos mejora la calidad del consentimiento informado.
- Cuando se proponga una investigación en poblaciones o comunidades con recursos limitados, los investigadores deben garantizar que la investigación responde a las necesidades de salud y las prioridades de la población o comunidad y que cualquier beneficio que se genere a partir de la investigación, ya sea un conocimiento o un producto, estará disponible razonablemente para beneficio de esa población o comunidad.
- Si el conocimiento obtenido de la investigación se usara primariamente en beneficio de otros grupos que pueden asumir el costo del producto una vez comercializado, la investigación puede caracterizarse como explotadora y no ética. Hasta donde sabemos, no se han establecido mecanismos para asegurar que los patrocinadores se comprometen a registrar los productos que se testan en Argentina, y mucho menos se han establecido mecanismos para asegurar que se comercializarán a precios asequibles.
- En investigaciones sin beneficios potenciales para la salud de los participantes, por ejemplo, cuando se trate de voluntarios sanos, éstos podrán recibir un pago, cuyo tipo o monto deberán ser aprobados por el CEI. En cambio, cuando la investigación plantea un beneficio potencial para la salud de los participantes, sólo es aceptable una retribución por gastos o lucro cesante.
- Afirma que, para cumplir con el principio de justicia, todos los beneficios y las cargas de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, especialmente si se trata de personas dependientes o vulnerables. En suma, aquellos que sobrelleven la carga de la participación deberán recibir un beneficio adecuado y el grupo que se pueda beneficiar deberá asumir una proporción equitativa de los riesgos del estudio. Hasta donde sabemos, no se ha establecido un mecanismo para verificar la distribución equitativa de riesgos y beneficios dentro del territorio argentino.
- Es conveniente que los CEI funcionen en las instituciones donde se llevan a cabo las investigaciones o en la autoridad jurisdiccional. Esto no impide que otras entidades tales como los colegios médicos o las asociaciones profesionales puedan constituir un CEI en sus ámbitos respectivos. En caso de que una institución no cuente con un CEI o que este no cumpla con los requisitos establecidos en esta Guía, sus proyectos de investigación deberían ser evaluados por un CEI que pertenezca a otra institución o al nivel central de la jurisdicción.
- Los beneficios y riesgos de una nueva intervención deben compararse con aquella que haya demostrado ser la mejor hasta el momento. El uso de placebo sólo es aceptable cuando no exista una intervención alternativa de eficacia probada o cuando esta técnica sea necesaria por razones metodológicas o científicas válidas y los riesgos de daño o de padecimiento sean menores. Según el Cuadro 1, la proporción de ensayos controlados con placebo es bastante alta, convendría analizar en detalle si el uso de placebo en esos estudios se adhiere a los criterios expuestos en esta Disposición.
- En caso de daño derivado de la participación en un ensayo, los participantes deben tener acceso a la atención médica necesaria y a una compensación apropiada mediante la contratación de un seguro u otra forma de garantía demostrable. La aprobación del

estudio por el CEI no exonera al investigador, a la institución o al patrocinador de ninguna responsabilidad legal en caso de un daño que sufra el participante como consecuencia de su participación en el estudio.

- Al finalizar la investigación, todos los participantes deben compartir los beneficios que hayan surgido de la misma, por ejemplo, continuar recibiendo la intervención que se haya identificado como la más beneficiosa para ellos. Si no fuera posible asegurar esa intervención, por una razón justificada, se debe garantizar el acceso a una intervención alternativa apropiada u otro beneficio adecuado, aprobado por el CEI y por el plazo que este determine o hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio.
- El uso de datos médicos o de muestras biológicas con un fin para el cual no se ha consentido es un problema ético, aun cuando ello no implique ningún riesgo para el titular.

Sobre los CEI

La Disposición afirma que el objetivo primario de la evaluación de una investigación en salud humana por un CEI es proteger la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes; y establece que los CEI deberán:

- Estar compuestos de manera tal que se garantice una evaluación adecuada de los proyectos de investigación. Entre sus miembros debe haber profesionales de la salud y expertos en metodología, en ética de la investigación y en derechos de participantes, además de personas legas en ciencias, pero capacitadas para considerar una gama de valores comunitarios, culturales y morales. Debe tener un mínimo de cinco miembros titulares y al menos dos miembros suplentes o alternos para casos de ausencia de los titulares.
- Podrán requerir asesoramiento científico de un experto o consejo idóneo, pero deberán tomar su propia decisión sobre la validez científica del estudio, en base a esas consultas. Una vez establecida su validez científica, se debe evaluar si los beneficios previstos justifican los riesgos conocidos para los participantes, si los riesgos se han minimizado y los beneficios se han maximizado, si los procedimientos de selección serán equitativos y si el procedimiento para la obtención de consentimiento es apropiado.
- Evitar que todo miembro del CEI que tenga un interés directo en un ensayo clínico participe en la evaluación y la decisión acerca del mismo.
- Determinar la edad a partir de la cual se requerirá el asentimiento del menor, en función de las características de cada ensayo clínico. Presumiblemente, para hacer esta determinación, los CEI tienen en cuenta lo estipulado en el art. 26 de la Ley 26994, Código Civil y Comercial.
- Aprobar tanto la información que se provee a los potenciales participantes como los mecanismos previstos para proteger su privacidad y confidencialidad. Estos aspectos también están contemplados en la Ley 25326 de 2000.
- Los CEI institucionales deben contemplar el impacto que las actividades del ensayo tendrán sobre el funcionamiento habitual de la institución[7].
- Prestar atención al riesgo de conflicto de intereses y no aprobar propuestas en que el juicio profesional de los investigadores pueda estar afectado por una incompatibilidad de intereses. Un caso particular son los posibles conflictos de intereses financieros[8],

7 En América Latina, así como en otros países, es frecuente que se utilice la infraestructura pública para reclutar pacientes e incluso para tratar los eventos adversos que surgen durante los estudios experimentales, también puede ocurrir que cuando hay escasez de recursos se priorice la atención de los participantes en estudios por encima de la población general. Otro problema que es difícil de abordar es cómo se compatibilizan las actividades asistenciales por las que los investigadores reciben un salario público con los contratos para hacer investigación. El CEI también debe verificar que el flujo de los participantes en el ensayo clínico es compatible con la forma que se prestan los servicios en la institución y en caso contrario solicitar que se hagan los ajustes necesarios.

8 Parece imposible que los CEI puedan evitar los conflictos de interés. Es algo que solo podrían hacer grupos especializados, generalmente abogados, que se especializan en esos temas. Aun cuando muchos CEI tienen acceso a los contratos con la institución y con los investigadores, no se han establecido criterios para determinar el monto de la remuneración que se consideraría justa.

académicos o políticos dentro de la institución a la que pertenece el investigador. Por esta razón, un CEI institucional deberá incorporar miembros imparciales y externos a la institución para ayudar al manejo de una situación de estas características.

- En el caso de los ensayos patrocinados internacionalmente, los proyectos deberán ser sometidos a evaluación ética tanto en el país patrocinador como en el país anfitrión.
- Tomar precauciones especiales cuando el ensayo clínico involucra a población vulnerable, ya que podría implicar una distribución desigual de las cargas y beneficios del ensayo clínico, por lo que los investigadores deberán garantizar al CEI que:
  - El ensayo no podría ser igualmente bien realizado con personas menos vulnerables.
  - La investigación intenta obtener un conocimiento que conducirá a mejorar la atención de enfermedades u otros problemas de salud característicos o propios del grupo vulnerable.
  - Los participantes del ensayo y otros miembros del grupo vulnerable tendrán un acceso razonable a los productos que lleguen a estar disponibles como resultado de la investigación.
  - Los riesgos asociados a intervenciones o procedimientos sin beneficio directo para la salud de los participantes no sobrepasan a los asociados con exámenes médicos o psicológicos de rutina de tales personas, a menos que el CEI autorice un leve aumento de ese nivel de riesgo.
  - En el caso de los ensayos clínicos, se obtendrá el consentimiento en presencia de un testigo independiente para garantizar la voluntariedad y la libertad de la decisión de participar.
- Cuando un proyecto proponga el uso de placebo, el CEI deberá evaluar si el protocolo incluye los siguientes mecanismos para minimizar los riesgos:
  - El consentimiento expresa claramente el uso de placebo y sus riesgos.
  - El período de tratamiento es el mínimo posible para reducir la exposición a no-tratamiento.
  - El control de los participantes será frecuente y estricto, y se prevé retirar al paciente del estudio o transferirlo a tratamiento activo (rescate) apenas se detecte fallo terapéutico
  - Existe un plan de análisis interino y un consejo independiente de monitoreo de datos, con reglas claras para la detención del estudio por razones de seguridad.
  - Diseño cruzado: los grupos reciben alternativamente tratamiento activo o placebo, y
  - Diseño de adición: cuando sea científica y médicamente posible, todos los participantes deberían recibir el tratamiento estándar, agregando ya sea el producto experimental o placebo.

Los investigadores

Los investigadores deben identificar todos los riesgos de la investigación y tratar de minimizarlos. Los estudios con vacunas requieren especial atención, tanto por parte de los investigadores como por parte del CEI, para evaluar los riesgos e inconvenientes para quienes pudieran no recibir ningún beneficio directo por su participación.

Muestras biológicas

En caso de obtenerse muestras biológicas como parte de la investigación, el consentimiento informado deberá incluir la siguiente información:

- Los posibles usos, directos o secundarios, de muestras biológicas obtenidas en el estudio.
- El destino de las muestras biológicas al finalizar el estudio, por ejemplo, su destrucción o el almacenamiento para uso futuro. En este último caso, se debe especificar cuáles serían los usos futuros posibles y dónde, cómo y por cuánto tiempo se almacenarán las muestras, y que el participante tiene derecho a decidir sobre esos usos futuros. En caso de que no se pueda localizar al donante, no se debe usar la muestra y se debe destruir.
- Una declaración de que las muestras o los datos derivados no serán comercializados.
- En caso de plantear un posible desarrollo de un producto comercial a partir de las muestras biológicas, si se prevé ofrecer al participante beneficios monetarios o de otro tipo por ello. En el caso de que se vaya a ofrecer algún beneficio al participante, hay que establecer mecanismos para poder entregarlos los beneficios a ellos o a sus herederos.

Los usos secundarios están sujetos a las condiciones definidas en el consentimiento original, sin embargo, un CEI podría aprobar un uso secundario siempre que el consentimiento original haya especificado lo siguiente:

- Si habrá o podría haber un uso secundario para esas muestras y, en caso de haberlo, qué tipo de estudios podrían realizarse con esos materiales.
- Las condiciones bajo las cuales los investigadores tendrán que contactar a los participantes para solicitar autorización adicional para un uso secundario o aún no definido.
- El plan, si lo hubiera, para destruir las muestras sin uso o disociarlas irreversiblemente.
- El derecho de los participantes a solicitar la destrucción o disociación de las muestras.

Estudios genéticos

Cuando se realicen pruebas genéticas que puedan tener consecuencias relevantes para la salud de una persona, se debe poner a disposición de ésta un asesoramiento genético adecuado. Este asesoramiento debería ser no coercitivo, adaptarse a la cultura que se trate y atender el interés superior de la persona involucrada.

La Disp. 6677/2010 incluye una sección sobre la evaluación de los protocolos con terapias celulares y genéticas, por los riesgos que pueden acarrear para los participantes, y en el caso de las terapias genéticas para sus descendientes. Hace hincapié en su justificación y planificación, así como en el consentimiento informado, sobre todo cuando se involucra a pacientes vulnerables.

Financiamiento de la investigación

Todos los tratamientos y procedimientos definidos en el protocolo deben suministrarse a todos los participantes sin costo alguno para ellos. En el caso de estudios que no cuenten con patrocinio financiero o que este fuese solo de tipo filantrópico o científico, es decir, sin fines industriales o comerciales, es aceptable que los tratamientos o procedimientos sean cubiertos por el financiador habitual de salud del participante, siempre y cuando se encuadren en la práctica médica corriente para la enfermedad en estudio y que el costo de los mismos no se encuentre incluido en el subsidio o financiamiento recibido para la investigación. Es decir, cuando los estudios estén financiados por la industria, esta debe financiar todas las intervenciones y procedimientos.

La segunda parte de la Disposición describe cómo se deben realizar los diferentes procesos: la obtención del consentimiento informado; la entrega de los documentos al CEI; la composición del CEI y los criterios y procesos que este deberá seguir para evaluar la idoneidad de los investigadores, el centro de investigación y el protocolo, tomar decisiones y comunicarlas, y para monitorear la implementación de los estudios.

También hay secciones dedicadas a describir el proceso de registro y supervisión de los CEI (que es responsabilidad de las jurisdicciones sanitarias) y para la implementación de los ensayos clínicos.

En 2017, se aprobó la Disp. 4008 de la ANMAT, que reduce los tiempos de revisión establecidos por la Disp. 6677/2010. Según esta Disposición, las áreas técnicas de ANMAT deben expedir su opinión en el término de 60 (sesenta) días hábiles administrativos y este plazo podrá ser suspendido toda vez que se realicen objeciones y hasta tanto el interesado haga entrega del total de la documentación y/o cumplimente todas las observaciones y/o aclaraciones solicitadas.

En algunos casos (si el estudio está aprobado por otras autoridades regulatorias y se está ejecutando en alguno de los países incluidos en el Anexo I del Dto. 150/92 (texto ordenado: 1993), o en países con los que la ANMAT considere que hay convergencia regulatoria o en países reconocidos por la Organización Panamericana de la Salud por tener una Autoridad Reguladora Nacional de Referencia) este periodo puede reducirse a 45 días. Si transcurrido el plazo no mediara informe alguno por parte de las áreas competentes, el patrocinador podrá dar inicio al estudio de farmacología clínica, pero deberá requerir a la ANMAT, por medio fehaciente, que en el término de 5 (cinco) días hábiles administrativos se emita el informe técnico correspondiente, y en caso de ser favorable se emita el acto administrativo aprobando la realización del estudio. La DERM, por su parte, debe verificar que el paquete de documentos que presente el investigador cumpla con todo lo establecido en la Disp. 6677 en un plazo de 3 (tres) días hábiles.

La Disp. 4008 también modifica las condiciones bajo las cuales se podrán realizar los ensayos de Fase I, la información que se deberá incluir en el protocolo, y las características del personal involucrado y las de los centros de investigación.

Esta Disposición ha sido muy criticada porque se promulgó sin tener en cuenta si la ANMAT contaba con los recursos para acelerar la revisión de los ensayos clínicos, y por considerar que los criterios de las ANMAT para aprobar un ensayo podrían ser muy diferentes a los de las agencias reguladoras extranjeras que se mencionan en la disposición, algunas de las cuales están ubicadas en países donde hay mucha industria farmacéutica. Para algunos, era debilitar aún más a una agencia reguladora que ya era demasiado laxa (Verbitsky, 2017)[9].

Posteriormente, la Disp. 9929 de 2019 sustituye el art. 11 de la Disp. 4008 para fortalecer los requisitos que deberán cumplir los centros en los que se quieran realizar ensayos clínicos de Fase I. Esta nueva disposición especifica las características del personal, equipos y procedimientos operativos con los que debe contar el centro de investigación para responder adecuadamente a las emergencias que pueden surgir durante la implementación de ensayos de Fase I (trastorno cardiovascular, anafilaxia, síndrome de liberación de citoquinas, convulsiones, hipotensión u otras). También describe el tipo de información que se debe incluir en el protocolo y el proceso que se deberá seguir para obtener la autorización de la ANMAT.

Disposiciones y resoluciones del Ministerio de Salud de la Nación

Resolución 35/2007. Antes de que la ANMAT emitiera la Disp. 6677/10, el MSN emitió la Resolución 35/2007, por la que se crea la Comisión de Investigaciones Clínicas Aplicadas en Seres Humanos (ver composición en la Caja 4) para ajustar el marco regulatorio a los avances científico – tecnológicos. Esta Comisión debe revisar la normativa vigente relacionada con la investigación y desarrollo, proponer un marco regulatorio para las nuevas líneas de investigación, y elaborar un régimen de buenas prácticas clínicas que regule todas las cuestiones que no están incluidas en las regulaciones vigentes, incluyendo las investigaciones

9 Las reacciones a este artículo se encuentran en https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago201704/30_pag. También puede leerse: Tealdi, J. C. (2017). Experimentos médicos en Argentina: más riesgos y menos protección para las personas. Ética y Ensayos Clínicos, 20(3) disponible en https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago201704/01_experim/; Lovat, A. M. (2017). Ensayos clínicos sobre población vulnerable. Análisis Jurídico y de Aplicación de Principios Éticos. Ratio Iuris. Revista de Derecho Privado, 5(1); González Saborido, J. B. & González Saborido, J. (2018). Análisis de las nuevas disposiciones para la autorización de nuevas drogas en el mercado farmacéutico de Argentina ¿Implican un riesgo para la salud de las personas? Revista Argentina de Derecho de la Seguridad Social, 2.

sobre medicina celular, regenerativa, implantológica, proteómica y genómica, sin que ello implicara la exclusión de otras líneas de investigación. También debe evaluar los protocolos que el secretario de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias sometiera a su consideración, y proponer la conformación de un Consejo Científico Asesor de Expertos, que debería estar integrado por personalidades, profesionales y expertos reconocidos en las materias que trate la Comisión, debiendo contar asimismo entre sus integrantes con investigadores en el área biomédica, especialistas en bioética, médicos y abogados.

Caja 4. Composición de la Comisión de Investigaciones Clínicas Aplicadas en Seres Humanos

Dicha Comisión será presidida por el titular de la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias y estará integrada por: un representante titular y un alterno designado por la Subsecretaria de Política, Regulación y Fiscalización y por la Subsecretaria de Relaciones Sanitarias e Investigación en Salud, y por un representante titular y un alterno de cada uno de los siguientes organismos:

- ANMAT
- INCUCAI
- ANLIS

A ser designados por el MSN a propuesta de las referidas instituciones.

Esta Comisión también debe asesorar al secretario de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias, ofrecer asistencia técnica a las provincias que lo requieran a través del COFESA, y analizar la posibilidad de crear un Registro Nacional de Comités de Ética en Investigación Clínica y un Registro Nacional de Investigaciones Clínicas.

Resolución 1678/2007. Crea la Nómina de Ensayos Clínicos en Seres Humanos, con el objeto de consolidar, organizar y sistematizar la información de protocolos de investigación disponible en el ámbito ministerial, a fin de hacerla accesible a todas las áreas biomédicas, al personal de la salud y al ámbito científico en general. El Anexo I de la Resolución describe sus contenidos y los criterios de accesibilidad. Será de aplicación obligatoria en los establecimientos hospitalarios y asistenciales e institutos de investigación y producción dependientes del MSN, en el Sistema Nacional del Seguro de Salud, en el INSSJP, en los establecimientos incorporados al Registro.

Resolución 335/2009. Crea la Comisión Salud Investiga, entre cuyos objetivos figura definir las áreas prioritarias de investigación en salud, y promover la realización de investigaciones sobre los problemas en salud prioritarios en la República Argentina. Esto lo logran mediante la adjudicación de becas, generalmente de un año de duración, que no suelen incluir intervenciones clínicas. Desconocemos si al aprobar los ensayos clínicos se tienen en cuenta estas prioridades de investigación[10], pero parece poco probable. Esta Comisión, que ahora es una Dirección, ha tenido interés en que cada jurisdicción establezca un área de investigación en salud y un comité de ética central.

Resolución 1480/2011. Aprueba la *Guía para investigación con seres humanos*, posteriormente denominada *Guía para investigaciones en salud humana*, que complementa el Régimen de Buenas Prácticas de la Disp. de la ANMAT 6677/10. Deroga las Resoluciones 1490/07 y 102/2009, y crea el Registro de Investigaciones

10 Como hemos visto, esta Comisión se estableció en el ámbito Subsecretaría de Relaciones Sanitarias e Investigación en Salud, dependiente de la Secretaría de Determinantes de la Salud y Relaciones Sanitarias del Ministerio de Salud de la Nación, pero la Resolución 91/2016 transfirió todos los recursos humanos, económicos, financieros y bienes muebles afectados o destinados a la Comisión Nacional Salud Investiga a la Subsecretaría de Políticas, Regulación y Fiscalización de la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, para coordinar y centralizar las áreas de investigación en políticas sanitarias del Ministerio.

en Salud (ReNIS), para que el registro incluya todas las investigaciones en salud y no solo los ensayos clínicos: https://www.argentina.gob.ar/salud/registroinvestigaciones

Todos los estudios de farmacología clínica con fines de registro y los financiados por el MSN deben adherirse a esta *Guía* y la Comisión Nacional Salud Investiga puede actualizarla o modificarla según considere necesario. Esta misma Comisión será responsable de gestionar el registro de investigaciones en salud.

Esta nueva *Guía para investigación* amplía el alcance de la Disp. 6677/2010 para que sea aplicable a "cualquier actividad de las ciencias de la salud que involucre la recolección sistemática o el análisis de datos con la intención de generar nuevo conocimiento, en la que se expone a seres humanos a observación, intervención u otro tipo de interacción con los investigadores, sea de manera directa o a través de la alteración de su ambiente o por medio de la recolección o el uso de material biológico o datos personales u otro tipo de registros".

Diferencias entre la Disposición 6677 (2010), de ANMAT, y la Resolución 1480 (2011), del Ministerio de Salud de la Nación

En lo que respecta a los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica, la Disp. 6677/2010 y esta Resolución son muy parecidas. Entre las pocas diferencias que hemos identificado figuran:

1. El CEI debe ser independiente de los patrocinadores y de los investigadores, lo que a nuestro entender debería afectar la constitución de los llamados "CEI independientes" pues su supervivencia depende directamente de los recursos que puedan conseguir por concepto de revisión de protocolos.
2. En caso de que una institución no cuente con un CEI o que este no cumpla con los requisitos establecidos en esta Guía, sus proyectos de investigación deberían ser evaluados por un CEI que pertenezca a otra institución o al nivel central de la jurisdicción. Aunque la Disposición no les menciona, es preferible que no se utilicen los CEI independientes o comerciales, por los conflictos de interés inherentes a su forma de funcionamiento.
3. Para que un participante se considere vulnerable debe cumplir las condiciones expresadas en la Disp. 6677/2010 y estas deben afectar su capacidad para discernir si acepta libremente participar en el estudio:

> El grupo de individuos con incapacidad mental o legal para comprender las características de una investigación o para expresar su voluntad o que por una condición social, cultural, educativa o económica desfavorable es susceptible a ser influenciado por la expectativa de recibir un beneficio por participar en la investigación (incentivo indebido) o a ser víctima de una amenaza por parte de los investigadores u otros en una situación de poder si se rehusaran a participar (coerción).

Ricardo Martínez (2012) considera que la Resolución 1480 flexibiliza el uso de placebo. La Resolución 1490/2007 dice:

> Los ensayos clínicos deben realizarse sólo si los beneficios previstos para cada sujeto del ensayo y para la sociedad superan claramente a los riesgos que se corren... Aunque los beneficios de los resultados del ensayo clínico para la ciencia y la sociedad son importantes y deben tenerse en cuenta, las consideraciones fundamentales son las relacionadas con los derechos, las libertades fundamentales, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo... Los beneficios para la ciencia no deben estar por encima de los beneficios para las personas.

En cambio, la Resolución 1480/2011 dice: "Una investigación en salud humana podrá realizarse sólo si los beneficios para los individuos o para la sociedad superan claramente a los riesgos previstos…", y por carácter transitivo se acepta el uso del placebo por fundamentos científico metodológicos: "El uso de placebo sólo es aceptable cuando no exista una intervención alternativa de eficacia probada o cuando esta técnica sea necesaria por razones metodológicas o científicas válidas y los riesgos de daño o de padecimiento sean menores". Es decir, las condiciones de aceptación de la investigación en seres humanos abrieron la posibilidad de que intereses ajenos a los de los sujetos participantes puedan justificar la experimentación.

Resolución 1002/2016. El MSN crea el Comité Asesor de Ética en Investigación, de carácter consultivo (que podrán utilizar las entidades nacionales y jurisdiccionales)[11]. El Comité Asesor estará constituido por expertos en los dilemas éticos que surgen en las investigaciones en salud en las que participan seres humanos, y su misión es proteger los derechos de los participantes. Entre sus miembros se incluirá a un referente designado por cada Comité Provincial de Ética en Investigación u organismo similar de la República Argentina.

Las funciones del Comité Asesor incluyen responder a consultas y elaborar informes sobre temas éticos; proponer regulaciones, leyes y políticas sobre temas vinculados con la investigación y la protección de los sujetos que participan en los experimentos al MSN; acreditar los Comités de Ética en Investigación de los Institutos Nacionales de Salud dependientes del MSN que desarrollen investigación en seres humanos, y promover la acreditación de los Comités de Ética en Investigación por parte de las distintas jurisdicciones.

El Comité Asesor colaborará con los Comités Provinciales que asesoren sobre temas éticos relacionados con la investigación en seres humanos y fomentará la comunicación entre ellos, elaborará una memoria anual de sus actividades y organizará un encuentro anual sobre esos temas, durante el cual se compartan públicamente los temas tratados durante el año. Trabaja muy de cerca con la Dirección de Investigación en Salud.

Resolución 2026-E/2016. Faculta a la Subsecretaría de Políticas, Regulación y Fiscalización a dictar los actos administrativos necesarios para el desarrollo del MSN y gestionar todo lo que al mismo se refiera. Aprueba los requisitos y procedimientos de acreditación de los CEI de Institutos Nacionales y Organismos Descentralizados dependientes del MSN que desarrollen investigaciones en las que participen seres humanos.

El proceso de acreditación, entre otras cosas, exige que las autoridades de las instituciones garanticen el funcionamiento del CEI con los recursos necesarios, incluyendo que sus miembros podrán utilizar horas laborales para realizar las tareas del CEI, y que sea el director de la institución quien suscriba el documento de creación del CEI. La acreditación del CEI será aprobada por acto administrativo de la Subsecretaría de Políticas, Regulación y Fiscalización. Los CEI acreditados deben registrarse en el ReNIS.

El formulario que se adjunta a la solicitud de acreditación (Anexo II de la Resolución) solicita la información descriptiva de la institución y de los responsables del CEI, la composición del CEI (datos de sus miembros: nombre, fecha de nacimiento, profesión, posición en el CEI, relación con la institución, tiempo que le dedica), los datos de quién ocupe el cargo de secretaria, la frecuencia de las reuniones y los recursos del CEI (libro de actas, espacio para reuniones, computador, impresora, teléfono, archivo, acceso a internet, y material de oficina). Es decir, parece que el sistema de acreditación es un trámite administrativo, no un reflejo de la capacidad científica y ética del CEI para evaluar protocolos de investigación en humanos.

Resolución 1727/2018. Crea el Comité de Ética en Investigación de la Dirección de Investigación para la Salud.

11 Funcionará en el ámbito de la Subsecretaría de Políticas, Regulación y Fiscalización, dependiente de la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos.

Resolución 2940/2020. Guía para biobancos (BB) de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación, para orientar a investigadores, gestores de biobancos, patrocinadores, CEI, autoridades reguladoras y sanitarias de las distintas jurisdicciones acerca de las pautas éticas aplicables a los biobancos que almacenan muestras biológicas de origen humano y sus datos asociados con fines de investigación. Esta resolución también ofrece orientaciones para la implementación y funcionamiento de los biobancos.

Según esta Resolución, el consentimiento informado, de acuerdo con el uso de la muestra biológica, puede: a) estipular su uso para una investigación específica; b) considerar el almacenamiento de la muestra con expectativas de su utilización en investigaciones futuras; c) combinar el uso de la muestra para un fin específico con la reserva del remanente para ser utilizadas en investigaciones futuras.

Cuando las muestras se obtengan con fines de guarda en un biobanco con las expectativas de utilizarlas en investigaciones futuras con propósitos desconocidos deberá obtenerse un consentimiento informado anticipado y amplio para este fin. En estos casos, como en el momento de obtención de la muestra se desconocen las investigaciones futuras que se realizarán, los usos futuros de estas muestras estarán condicionados a que el consentimiento obtenido en el momento de su recolección los permita.

El biobanco debe garantizar la evaluación por parte del CEI de cada uno de los proyectos que quiera utilizar las muestras para asegurar que el uso propuesto sea acorde a las preferencias manifestadas por el donante en el consentimiento informado. Asimismo, el biobanco debe asegurar el acceso a la información sobre las investigaciones que se realizan con las muestras almacenadas y que haya una manera accesible de revocar el consentimiento cuando el donante así lo desee.

Cuando la muestra se obtiene con un fin específico y se desea almacenar para futuras investigaciones el remanente de la muestra obtenida, el consentimiento original debe informar y preguntar sobre esta opción en forma separada a la solicitud del consentimiento para el fin específico. La información y la opción sobre almacenamiento y usos futuros pueden ser agregadas dentro del mismo documento de consentimiento, solicitando una firma independiente para la opción, o agregando un segundo consentimiento para almacenamiento y usos futuros de muestras y datos asociados. La Resolución especifica la información que debe aparecer en el consentimiento informado, y cómo se deben organizar los biobancos.

Conclusiones

Como hemos visto, estas resoluciones y disposiciones abarcan muchos de los dilemas éticos que se han detectado en la literatura, pero no se pronuncian sobre cuatro problemas que han surgido durante la implementación de ensayos clínicos en Argentina:

- El reclutamiento por parte del médico tratante. Si bien reconoce los conflictos que surgen cuando se recluta a participantes que dependen jerárquicamente de los investigadores, no aborda esta diferencia de poder en el caso específico de los investigadores que reclutan a sus propios pacientes, en particular cuando reciben un pago por paciente reclutado.
- No se prohíbe el pago a los médicos que ayudan a reclutar pacientes.
- No se establecen niveles de conocimientos mínimos en metodología de investigación y de ética para los miembros de los CEI.
- No se abordan las condiciones que habrán de regir el uso de la infraestructura pública para el reclutamiento de participantes, la realización de ensayos clínicos patrocinados y el tratamiento de los eventos adversos que surgen durante la implementación de los protocolos; y no se menciona quién debe pagar por la restauración de la salud de los participantes que sufren eventos adversos.
- Se habla poco de cómo hay que abordar los almacenes de muestras biológicas en el extranjero.

Según una presentación sobre las inspecciones a los centros de investigación realizadas por la ANMAT entre agosto 2020 y septiembre 2021 (ANMAT, 2021), los problemas que se identificaron con mayor frecuencia fueron:

- No incluir la información sobre los eventos adversos en la historia clínica del paciente.
- Elaboración inadecuada del informe de evento adverso serio.
- No se registra el uso de anticonceptivos en la historia clínica.
- No se evalúa la condición de vulnerabilidad durante la toma del consentimiento informado.
- Algunos centros recibieron el producto experimental antes de que el protocolo fuera aprobado por la ANMAT.
- Falta de documentación que asegure que el personal del estudio ha recibido entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.

A esos se puede añadir los siguientes:

- No hay evidencia de que se haya comunicado a los sujetos de experimentación las obligaciones que adquieren al participar en un experimento clínico.
- No hay evidencia que los sujetos de experimentación se adhieren a las recomendaciones que reciben por parte del personal que es responsable del experimento.
- No hay evidencia de que todos los sujetos de experimentación hayan entendido el documento conocido como consentimiento informado.
- El abogado del CEI no suele ser experto en seguros. El CEI no puede asegurar que la cobertura de seguro que ofrece el promotor pueda cubrir el costo de compensar a los sujetos que se puedan ver afectados en todos los lugares (sites) donde se realice el ensayo. Los sujetos de experimentación no reciben copia del seguro en donde se explica la compensación que recibirán en caso de sufrir un evento serio que le incapacite por un tiempo para trabajar o la indemnización que recibirá la familia en caso de muerte atribuible a su participación en el experimento.

Regulación de la investigación en salud en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

La Ciudad Autónoma de Buenos Aires aprobó la Ley 3301 en 2009, pero anteriormente, e incluso antes de que se creara la ANMAT (agosto de 1992), había emitido otras medidas regulatorias, que resumimos a continuación, haciendo énfasis en las diferencias con el nivel federal.

Dto. 8313/1988. Crea el CIS para "Asistir a la Superioridad en todo lo referente a la investigación científica en el ámbito de la Secretaría de Salud Pública y Medio Ambiente, en el marco de lo dispuesto para el Área de Investigación de la Carrera Municipal de Profesionales de la Salud". Entre sus funciones figuran:

- "...asesorar a la Secretaría de Salud Pública y Medio Ambiente sobre las políticas que regularán la promoción y el desarrollo de la Investigación Científica, apoyando preferentemente la investigación médica en las áreas Clínica, Básica, Experimental y Epidemiológica..."
- "Promover la formación de investigadores, favoreciendo la educación permanente, a través de la capacitación continua, en los aspectos de la metodología de la Investigación Científica, Tecnológica, Racionalización de Recursos y Planificación, Estadística, Informática".

- "Supervisar el estricto cumplimiento de las normas a seguir en la Investigación Científica, de acuerdo a las Actas del Congreso de Helsinski del año 1964, de la Resolución 842/83 del Ministerio de Salud Pública y Acción Social de la Nación; y toda norma que haga a los aspectos éticos-científicos de la investigación".

Sin embargo, en 1999 este Consejo todavía no se había conformado, por lo que se emitió el Dto. 706/1999 que describe cómo se debe constituir y como debe funcionar. En 2003, se emite el Reglamento del CIS (Dto. 2804/2003, 29 de diciembre de 2003)[12].

Resolución 2575/2001, por el que se crean: 1) el Foro "Ad Hoc" en materia de bioética, para debatir sobre los dilemas éticos que surgen en los hospitales, y 2) el Comité Coordinador de las Actividades de los Comités de Bioética de los centros asistenciales.

Resolución 1125/2003, por la que se establecen los requisitos y procedimientos aplicables a los proyectos y trabajos de investigación que se efectúen en los hospitales dependientes de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad.

Las investigaciones deberán contar con la autorización/aprobación del jefe del servicio correspondiente, y del DEIH, quien tendrá a su cargo la evaluación de la calidad técnica y los méritos científicos del proyecto. También necesitará la aprobación del director del hospital donde se realice, y serán remitidas al CIS para su aprobación y registro. La aprobación por el CIS se realizará en forma explícita o automática. Se considerará de aprobación automática cuando no manifieste ninguna objeción al proyecto en 30 días hábiles a partir de su fecha de recepción.

En situaciones de emergencia

En caso de extrema urgencia terapéutica y ante la imposibilidad de que el paciente o un familiar puedan otorgar el consentimiento, si hay un tratamiento adecuado para tratar esa patología se debe excluir al paciente del estudio; y si no existe alternativa terapéutica, se confeccionará un acta en la que conste la circunstancia, que será aprobada y firmada por un médico ajeno al protocolo en cuestión y no dependiente jerárquico del investigador.

Todos los estudios de farmacología clínica deben contar con la aprobación de la ANMAT, y sin ella no se podrá obtener la aprobación del CIS.

Todos los protocolos de investigaciones en humanos deberán ser evaluados y aprobados por el Comité de Ética Institucional o Central, y deberán incluir un documento en el que el investigador y el patrocinador se comprometen: 1) a respetar las normas éticas internacionales y nacionales sobre investigación, y 2) a que al final de la investigación, todos los participantes tengan la certeza que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio (hasta que esté disponible en el mercado).

Estas dos condiciones fueron modificadas posteriormente por la Resolución 1914/2003, para exigir que el investigador y el patrocinante se comprometan a respetar la última versión de la Declaración de Helsinki (y adjunten una copia) y se adhieran al Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica aprobado por la ANMAT, cuando corresponda. Además, establece que ya no es obligatorio proveer el tratamiento post ensayo sino que:

> ...el Comité de Ética hospitalario y/o el Comité Central de Bioética en Investigación en Salud (CCBEIS) [creado por la Resolución 1154/2003, ver más adelante] podrán determinar la

12 La Ley básica de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entró en vigor en febrero de 1999. El Capítulo 5, que es el que legisla sobre investigación, se limita a crear un Consejo de Investigación en Salud. A ese efecto, el Poder Ejecutivo debía remitir a la Legislatura un proyecto de creación del Consejo para que coordinara y dirigiera la investigación en la CABA, parece ser que eso no ocurrió.

> necesidad de que el patrocinador e investigador se comprometan a que, al finalizar la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio recibirán los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y aprobados existentes, y la duración de su aplicación...

Desconocemos lo que sucede cuando el investigador y el patrocinador no se comprometen a cumplir con ese requisito.

Caja 5. Leyes, resoluciones y decretos que rigen la ética en la investigación que involucra

- Dto. 8313 de 1988. Crea el CIS.
- Dto. 706 de 1999. Describe cómo se debe constituir y cómo debe funcionar el CIS.
- Resolución 2575 de 2001. Crea el Foro "Ad Hoc" en materia de Bioética.
- Dto. 2804 de 2003. Es el Reglamento del CIS.
- Resolución 1125 de 2003. Establece los requisitos y procedimientos aplicables a las investigaciones que se realicen en los hospitales de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad.
- Resolución 1154 de 2003. Crea el Comité Central de Bioética en Investigación en Salud (CCBEIS).
- Resolución 1914 de 2003. Exige la adherencia del investigador a la Declaración de Helsinki y al Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica; y acelera la aprobación de protocolos incorporando al CCE y al CIS.
- Resolución 962 de 2009. Se crea el Programa de Bioética en el Ministerio de Salud, y se divide en Ética Asistencial y Bioética en la Investigación.
- Ley 3301 de 2009. Ley sobre Protección de los Derechos de los Sujetos en Investigación en Salud.
- Dto. 716 de 2011. Establece la conformación del CCE.
- Dto. 58 de 2011. Reglamenta la Ley 3301 de 2009.
- Resolución 716 de 2011. Establece la conformación del CCE.
- Resolución 1013 de 2011. Reglamenta la Ley 3301 para las investigaciones en el sector privado.
- Resolución 1992 de 2015. Funcionamiento del CCE y modelo de acuerdo de confidencialidad.
- Resolución 1376 de 2018. Requisitos y procedimientos para la acreditación de los CEI.
- Resolución 1533 de 2019. Guía para categorizar el riesgo en las investigaciones de salud.
- Resolución 1679 de 2019. Crea la PRIISA.BA.
- Resolución 2476 de 2019. Requisitos y procedimientos aplicables a los proyectos y trabajos de investigación que se efectúen en hospitales dependientes del Gobierno de CABA.

Resolución 1154/2003. Crea el CCBEIS con dependencia directa del Foro Ad-Hoc[13] y tendrá las siguientes funciones:

a. Promover la inclusión de aspectos éticos en la preparación de los proyectos de investigación médica.
b. Promover la capacitación de los investigadores en el área de ética médica.
c. Supervisar, evaluar y emitir dictámenes sobre los proyectos de investigación generados en los Hospitales dependientes de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.
d. Asesorar a los autores de proyectos de investigación en los aspectos éticos de los mismos.
e. Asesorar y asistir a las autoridades de los hospitales y a los comités de ética de los mismos en relación a los proyectos y actividades de investigación.
f. Asesorar a las autoridades de la secretaría en materia de bioética en relación con los proyectos y actividades de investigación.
g. Promueve convenios de cooperación e intercambio con instituciones nacionales e internacionales que favorezcan al logro de sus objetivos. (Art. 4)

El CCE asistirá a las reuniones convocadas por el Foro Ad-Hoc, elevará anualmente su propuesta de trabajo e informará periódicamente las actividades desarrolladas.

A pesar de que se creó en 2003, este CCE no se conformó hasta 2011, a través de la Resolución 716/2011, y la forma de funcionamiento no se concretó hasta 2015, con la Resolución 1922/2015.

En 2009 se consideró que era importante diferenciar entre Comités de Ética en Investigación y Comités de Ética Clínica ya que sus funciones y, por tanto, la conformación y pericia de los integrantes de ambos comités, son muy distintas. Consecuentemente, se emitió la Resolución 962/2009, por la que se crea el Programa de Bioética, en el ámbito del Ministerio de Salud, que constará de una Coordinación y las Áreas de Bioética Clínica o Asistencial y de Bioética en Investigación.

Resolución 1914/2003. A petición de la Subsecretaría de Salud, modifica el Anexo I de la Resolución 1125/SS/03, con el objetivo de agilizar los procedimientos aplicables a la investigación e incorporar al CCBEIS (creado ese mismo año). Para ello se descentraliza la evaluación de los proyectos de investigación y su aprobación al ámbito hospitalario (aunque, en caso necesario, podrán intervenir los niveles superiores), y se modifica el contenido del formulario de Registro de Proyectos de Investigación, para optimizar su monitoreo y fiscalización por parte del CIS.

El DEIH y el CEI de los hospitales serán los encargados de aprobar los proyectos de investigación y podrán supervisar la ejecución del estudio. Estos comités elevarán, a través de la dirección del hospital, las observaciones correspondientes al CIS o al Comité Central de Bioética en Investigación en Salud.

Los proyectos de investigación que no sean aprobados por alguna de las instancias locales (jefe de servicio, comité de docencia e investigación hospitalario, comité de ética hospitalario o el director del hospital), serán remitidos al CIS y al CCBEIS. El CIS tendrá que emitir su dictamen en un periodo de 30 días.

El DEIH deberá completar el formulario de Registro Centralizado de Proyectos de Investigación (Apéndice I) y remitirlo al CIS. El CIS puede realizar observaciones y/o intervenir durante cualquier etapa del desarrollo del proyecto.

Ley 3301/2009. Ley sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigación en Salud, del 26 de noviembre de 2009. Como indica su título, el objetivo de la Ley es salvaguardar los derechos, dignidad

13 El Foro Ad Hoc se estableció en el Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires en 2001 (Resolución 2575) para revalorizar la protección de la salud integral y los derechos de los pacientes, y coordinar los Comités Hospitalarios de Bioética. Este Foro fue constituido por expertos con capacidad para ofrecer aportes técnico-científicos que ayudaran a responder a los dilemas éticos relacionados con la atención y cuidado de la salud de la población.

e integridad de las/los sujetos de investigación y regular la investigación con seres humanos. Esta Ley se aplica a todos los subsectores públicos y privados del sistema de salud de CABA; y abarca todas las investigaciones clínicas con medicamentos y todo tipo de productos, así como las investigaciones con cualquier técnica diagnóstica o terapéutica que involucre a seres humanos.

El Capítulo II de la Ley incluye los principios para la protección de sujetos en investigaciones, de los que conviene destacar los siguientes:

- Esta Ley adopta como principios generales en investigaciones los instrumentos que figuran en la Caja 6, y además se adoptarán los otros documentos que establezcan principios éticos y científicos reconocidos y sean aceptados a nivel internacional y regional. Se respetará la normativa nacional aplicable y, en las investigaciones con medicamentos, la establecida por la ANMAT. En caso de contradicción entre las disposiciones, prevalecerá aquella que brinde mayor protección para los/las sujetos de investigación.
- Según el art. 5 de este Capítulo, los posibles resultados de la investigación clínica habrán de ser evaluados teniendo en cuenta sus repercusiones sobre las generaciones futuras y el medio ambiente. No se especifica quién debe hacer esa evaluación, pero se puede intuir que les corresponde a los CEI, sin perjuicio de que otros también lo hagan.
- Al evaluar dos o más protocolos que por razones operativas no pudieran coexistir en la misma institución, el CEI debe priorizar el tratamiento y aprobación de aquél que responda a las necesidades de salud locales y nacionales. El IP deberá explicar cómo su proyecto responde a las necesidades locales, sus posibles beneficios para la población local y cómo ésta accederá razonablemente a los resultados y beneficios de la investigación.
- Es importante destacar que esta Ley exige garantías de que "las tareas inherentes a la investigación no perturbarán el normal desenvolvimiento de las tareas asistenciales de la institución en la cual se realiza. No se admitirá investigación que comprometa las prestaciones a pacientes de la institución que no participen de la investigación" (art. 5, inc. 8). Las tareas vinculadas a la investigación no pueden alterar o ser incompatibles con las tareas que los investigadores deben realizar por su relación de empleo en la institución. No se menciona quién es responsable de verificar que esto se cumpla.

Caja 6. Principios éticos que adopta la Ley 3301/2009 de CABA

- Los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos, de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 2008.
- Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, establecidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS 2002).
- La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 19 de octubre de 2005.
- El Documento de las Américas sobre Buenas Prácticas Clínicas (OPS, República Dominicana, 4/03/05).
- Las guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica (OMS 2000).
- La Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, aprobada por la Conferencia General de la UNESCO (11 de noviembre de 1997).
- La Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 16 de octubre de 2003.

• Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos, ANEXO I de la Resolución 1490/2007 del MSN, que posteriormente fue derogada por la Resolución 1480/2011 del MSN.

- El reclutamiento de sujetos se debe hacer de la forma que establezca el CEI correspondiente. El CEI puede supervisar los procesos de reclutamiento e incorporación de sujetos, con el objetivo de garantizar que el procedimiento sea claro, transparente y no coactivo. Como veremos, los CEI pueden revisar los materiales que se utilizarán para reclutar a los participantes, pero no tienen recursos para monitorear el proceso de reclutamiento.
- Solo se pueden inscribir personas en situación de vulnerabilidad si existe la posibilidad de que estas se beneficien directamente de la investigación, y si esos beneficios superan los riesgos de la investigación. "La investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca la persona en situación de vulnerabilidad [incluyendo los pacientes psiquiátricos] o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en tal categoría de personas. En estos casos y a los fines de la aprobación del protocolo, los CEI recabarán asesoramiento de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la materia que sea determinante de la vulnerabilidad" (art. 5, inc. 12).
- Queda prohibida la participación de personas que padezcan trastornos psiquiátricos en investigaciones de Fase 1.
- Se deben cubrir todos los gastos en que incurran los sujetos por su participación en la investigación, y se les debe compensar por las molestias ocasionadas, pérdidas de productividad y todo tipo de daños, físicos y psíquicos, que se deriven de la participación en la investigación.
- El/la investigador/a debe asegurar, a través de acuerdos previos con la entidad patrocinadora, la continuidad del tratamiento a las/los sujetos de investigación, una vez finalizada su participación en el estudio, siempre que el tratamiento haya mostrado beneficio para el sujeto y su interrupción pudiera ocasionar perjuicios para su salud, y cuando sea la única alternativa disponible. La continuidad del tratamiento o la entrega de los productos que se utilizarán deberán ser expresamente autorizadas por la autoridad correspondiente. El CEI deberá verificar el cumplimiento de estos aspectos, en particular observando la forma en que dicho acceso esté descrito en la Hoja de Información sobre la Investigación propuesta.
- "Ningún acuerdo o convenio entre investigadores/as, centros de investigación, instituciones en donde se realiza la investigación, entidad patrocinadora, o cualquier otro agente que intervenga en el proceso de investigación, servirá de base para eludir las responsabilidades que esta ley les asigna frente a las/los sujetos. No se admitirá dispensa previa de responsabilidad por parte de las/los sujetos y se garantizará que éstas/os tengan pleno acceso a procedimientos de protección de sus derechos" (art. 5, inc. 21).
- Se deberá crear una base de datos con todas las investigaciones que se realicen en CABA y se promoverán actividades y programas para la educación y formación en ética y derechos humanos en las investigaciones clínicas, en particular de los miembros de CEI.

El Capítulo III describe los mecanismos para proteger a los participantes en investigación clínica, e incluye los pasos que hay que dar antes de iniciar un ensayo clínico, los requisitos para: los centros de investigación, los protocolos de investigación, el consentimiento libre y esclarecido (incluyendo el proceso a seguir en condiciones de emergencia y cuando los participantes con adolescentes o están incapacitados para consentir libremente), y la póliza de seguros.

Consentimiento informado

El consentimiento libre y esclarecido requiere el uso de dos documentos: una hoja de información sobre el estudio para el sujeto y la forma de consentimiento. La Ley describe el tipo de información que se debe incluir en cada uno. La hoja de información explica, en términos claros y comprensibles para los sujetos, lo que es un ensayo clínico, y el consentimiento especifica en qué consiste el ensayo. Cabe destacar que se debería utilizar la palabra "experimento", pero las empresas farmacéuticas y todos los involucrados prefieren evitarlo porque pudiera disuadir al sujeto de participar. Prefieren usar palabras menos intimidantes, tales como estudio, ensayo, proyecto, programa o investigación. La forma de consentimiento debe estar redactada en el lenguaje propio del participante. Ambos documentos tienen que ser aprobados por el CEI y la hoja de información se deberá entregar al candidato a participar antes de la forma de consentimiento informado. La forma de consentimiento informado deberá estar firmada por el participante y un testigo.

El investigador (o la persona en quién haya delegado) debe resumir la información ofrecida al participante en su historia clínica o en los registros, con su firma, el nombre del IP y los datos de contacto.

La forma de consentimiento informado no podrá contener ninguna cláusula que implique o parezca implicar la pérdida de derechos legales por parte de la/del sujeto en la investigación, o que libere o parezca liberar al/la investigador/a, a la institución en donde se realiza la investigación o a la entidad patrocinadora de cualquier responsabilidad, por culpa o negligencia.

El CEI supervisará el proceso de consentimiento con el fin de asegurar que las/los sujetos cuenten con información imparcial respecto de la investigación. La persona responsable de la investigación acreditará frente al CEI que cada sujeto comprendió cabalmente los beneficios, riesgos y alternativas a la investigación. En la segunda parte de este informe, veremos que los CEI que supervisan este proceso son la excepción, porque la inmensa mayoría carecen de los recursos para hacerlo.

En referencia a las indemnizaciones por daños, la Ley dice:

> La entidad promotora de la investigación es el/la responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cubrirán las responsabilidades suyas, del/de la investigador/a principal y sus colaboradores/as, y de la institución en donde se lleve a cabo la investigación clínica. (Art. 12, inc. 3)

Y añade:

> Las pólizas o garantías tendrán cobertura por las consecuencias de la investigación que pudieran verificarse en los sujetos, aunque haya finalizado la investigación. La extensión temporal de la cobertura post investigación será durante los plazos de prescripción de las acciones por daños previstas por el código civil. (Art. 12, inc. 4)

Los CEI y el Comité de Ética Central

El Capítulo IV se dedica a los Comités de Ética en Investigaciones Clínicas, y obliga a crear un Comité Central de Ética que se responsabilice de generar y mantener el registro de los CEI y de orientar la composición, establecimiento y funcionamiento de los CEI (públicos y privados), y desarrollar criterios de acreditación y de evaluación. El CCE será responsable de acreditar los CEI, evaluar su funcionamiento, y en caso necesario rescindir su acreditación.

El CCE deberá establecer mecanismos de coordinación entre los CEI, y un registro de los protocolos que se presentan a los CEI para ser evaluados. Es importante destacar que el registro debe incluir las

decisiones de los CEI, tanto si han aprobado como rechazado el protocolo, y esta información deberá ser accesible a los otros CEI acreditados.

El CCE debe asesorar y asistir a los CEI y a las autoridades de las instituciones en donde se realicen investigaciones en todo lo relacionado con proyectos y actividades de investigación, promover la capacitación de los investigadores y de los miembros de CEI en ética médica, fomentar la reflexión sobre ética y derechos humanos en las investigaciones clínicas, y organizar foros de debate entre CEI. Además, el CCE debe publicar una memoria anual de sus actividades.

Sobre las responsabilidades de los CEI, dice que la revisión ética de cualquier propuesta de investigación con seres humanos no podrá ser disociada de su análisis científico, y que las decisiones del CEI son vinculantes. Además, los CEI deben tomar conocimiento de la vinculación contractual entre entidad patrocinadora y la institución en donde se realice la investigación; y entre el patrocinador o el investigador con la institución.

Los CEI, cuya composición puede verse en la Caja 7, deben adoptar una actitud colaborativa para que investigadores/as e instituciones promotoras puedan cumplimentar los requisitos éticos, técnicos y procedimentales exigidos por la normativa para concretar el proyecto de investigación.

Caja 7. Composición de los CEI

"En su composición habrá al menos un treinta por ciento de personas de un mismo sexo. Cada CEI será responsable de que su composición garantice la competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria. Estarán constituidos por un número impar no inferior a siete (7) ni superior a quince (15) y en su cuerpo habrá al menos:

1. Un/a especialista en metodología de la investigación.
2. Un/a abogado/a.
3. Un miembro de la comunidad ajeno a las profesiones sanitarias.
4. Un/a médico/a investigador/a.
5. Tres miembros serán externos a la institución en la cual se lleva a cabo la investigación.

Cuando el CEI no reúna los conocimientos o experiencia necesarios para evaluar una determinada investigación, se podrá solicitar la ayuda de expertos".

Estos comités, además de estar presentes durante la toma del consentimiento informado y asegurar que se reporta en la historia clínica del participante, deben monitorear la implementación de los ensayos clínicos a través de visitas a los centros de investigación y de la revisión de los documentos que les remita el investigador y/o patrocinador.

Según la Ley, todos los miembros del CEI deberán tener algo de formación en ética de la investigación, sin especificar el nivel de conocimientos que deben adquirir; "serán elegidos por las autoridades de la institución según procedimientos debidamente publicitados, que garanticen independencia, transparencia y elección en función de antecedentes y de idoneidad" (art. 16, inc. 4); y todos podrán recibir una remuneración "que será fijada por la Autoridad de Aplicación" (art. 16, 6).

Sobre las investigaciones patrocinadas

El Capitulo V se dedica a aspectos del financiamiento de los protocolos en el sector público, y dice:

1. Toda investigación que se desarrolle en un efector público deberá ser autorizada por sus autoridades.
2. Toda investigación con patrocinio privado, desarrollada en efectores públicos deberá satisfacer las siguientes condiciones:
   a. Que se prevean los recursos que pertenezcan al efector que será necesario utilizar, su valuación estimada y las formas en las que se compensará su uso.
   b. Que se prevean los honorarios del personal de cualquier área del efector que esté afectado a la investigación.
   c. Que el efector en donde se desarrolle la investigación reciba en concepto de contribución por la ejecución de la investigación en esta organización el monto que determine la Autoridad de Aplicación. (Art. 12)

El Capítulo VI describe las sanciones para los que violen la ley.

Reglamentación de la Ley 3301: Decreto 58 de 2011

El Poder Ejecutivo de CABA presenta la Reglamentación de la Ley 3301 en el Dto. 58/2011. De acuerdo con el art. 5 de dicho Decreto: "Sólo se podrá iniciar una Investigación clínica con medicamentos, o productos médicos u otras intervenciones cuando su intención sea utilizarlos en el país, en caso de ser aprobados". Sin embargo, no describe quién y cómo se verificará que eso ocurra. Tampoco menciona que el precio lo haga accesible al ministerio de salud y a los ciudadanos.

En el mismo art. 5, inc. 1.15) sobre las muestras biológicas, dice:

> El material biológico obtenido en un protocolo de investigación deberá usarse sólo para los fines especificados en esa investigación y que serán fijados en el consentimiento libre y esclarecido. En caso de requerirse la muestra para otros estudios deberá firmarse un nuevo consentimiento libre y esclarecido para cada uno de los estudios propuestos. El material biológico deberá ser conservado con un código que permita salvaguardar la intimidad de los sujetos y la confidencialidad de los datos. El sujeto tendrá derecho a recibir información de los resultados de sus estudios, prevaleciendo su beneficio al de la integridad de los datos del estudio.

En el art. 11, inc. 5.c), dice sobre la investigación en situaciones de emergencia:

> Las investigaciones en situación de emergencia deberán considerarse de carácter excepcional y obligan a una participación activa del CEI. El CEI sólo podrá aprobar un protocolo de estas características cuando no exista otra alternativa para responder al objetivo de la investigación y siempre sopesando cuidadosamente el balance entre riesgos y beneficios para el sujeto de investigación.

El art. 12 dice que:

> El Comité Central de Ética en Investigaciones (CCE) será el responsable de verificar la existencia de la póliza en cada investigación. Las compañías de seguro habilitadas para proveer esas pólizas serán aquéllas reconocidas por la Superintendencia de Seguros de la Nación.

El art. 13 explica la composición del CCE (Caja 8).

Caja 8. Composición del CCE

"Un Presidente y seis (6) vocales.

- El Presidente será el/la Director/a General de Docencia e Investigación o del organismo que en un futuro lo reemplace.

- Los vocales deberán pertenecer a la Carrera Municipal de Profesionales de la Salud (Ordenanza N° 41.455) y tendrán antecedentes acreditados en materia de Ética en Investigación.

- Los vocales serán designados por el Ministro de Salud, cuatro (4) de ellos deberán seleccionarse de los profesionales que propongan los Comités de Ética en Investigación Hospitalarios y los restantes dos (2) podrán ser directamente designados por el Ministro de Salud.

- El cargo será ejercido ad-honorem y las horas de trabajo que los miembros del Comité Central de Investigaciones dediquen a su función en su carácter de tales serán tomadas como parte del cumplimiento de la carga horaria de su cargo de origen".

El art. 20 da un plazo de 30 días corridos, a partir de la fecha que el CEI ha recibido el protocolo, para emitir su primer dictamen.

El art. 22.b) trata sobre financiamiento:

> En toda investigación con patrocinio desarrollada en efectores públicos deberá suscribirse un contrato entre el patrocinador y el investigador principal, en el que se establecerán los honorarios de este último y del personal perteneciente al efector que participe en la investigación, y en caso de corresponder los insumos que dicha investigación demande los que podrán convenirse en dinero o en especie. El patrocinador deberá abonar en todos los casos una contribución adicional equivalente al veinte por ciento (20%) del monto total que arroje la suma de los honorarios pactados en el contrato entre el patrocinador y el investigador principal, de los insumos de la investigación en el caso que fueran estipulados en dinero, y del monto de los recursos estimados por el director del hospital.

En el art. 23 se indica que el 60% de ese 20% adicional se destinará:

> ...a las investigaciones no patrocinadas por la industria que realice el efector que generó el recurso y será transferida a la cuenta escritural 'Fondo Docencia e Investigación' del Hospital correspondiente con destino a fondos de investigación. El cuarenta por ciento (40%) restante será destinado a un fondo común para Investigación no patrocinada por la industria de todos los hospitales del Sistema de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, priorizando las políticas públicas en salud.

La Resolución 1013 de 2011 reglamenta la Ley 3301 en lo referente a las investigaciones que se realicen en establecimientos privados, aprueba el formulario para el registro de las investigaciones que deberá ser entregado al CCE y obliga a que el IP someta al CEI una Declaración Jurada comprometiéndose a ajustarse a los valores y principios éticos universalmente proclamados y adoptados por la Ley 3301 y por toda otra declaración que en el futuro se incorpore. Algunos aspectos de esta Resolución fueron derogados por la Resolución 1679 de 2019.

En 2015, la Resolución 1922 reglamenta una vez más la Ley 3301. Le corresponde al CCE salvaguardar los derechos, dignidad e integridad de las/los sujetos de investigación, controlando periódicamente el funcionamiento de los CEI del ámbito público y privado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Para ello, el CCE se constituye en el ámbito de la Dirección General de Docencia e Investigación del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y establece los procedimientos operativos estandarizados para el registro y acreditación, subrogación y supervisión de los CEI institucionales. El CCE adopta todos los principios expresados en los documentos que figuran en la Caja 9.

Caja 9. Principios generales que adopta el CCE

1.2. El CCE adopta como marco universal de principios generales en investigaciones en seres humanos los siguientes instrumentos, a saber:

- Los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos - Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 2008.
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos establecidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS 2002).
- Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 19 de octubre de 2005.
- Documento de las Américas sobre Buenas Prácticas Clínicas (OPS, República Dominicana, 4/03/05).
- Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica (OMS 2000).
- Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO (11 de noviembre de 1997).
- Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 16 de octubre de 2003.
- Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos. Resolución 1480/2011 del MSN.
- Todo otro documento futuro que establezca principios éticos y científicos reconocidos y aceptados a nivel internacional y regional aprobado por la Autoridad de Aplicación.

Asimismo, se rige por las siguientes normativas:

- Constitución Nacional
- Todos los documentos internacionales sobre derechos humanos incorporados a la Constitución Nacional por el artículo 75 inciso 22, todos los documentos de las Naciones Unidas que hacen referencia explícita o comparada a las investigaciones biomédicas, y todos los documentos normativos comparados de organismos nacionales e internacionales que en modo complementario aseguren el estándar de mayor protección a las personas en el respeto de la ética y los derechos humanos en las investigaciones biomédicas.
- Constitución de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Ley Nacional 23798/90, Lucha contra el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y su Dec. Reglamentario 1244/91.
- Ley 153/1999, Ley Básica de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Ley 447/00 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ley marco de las políticas para la plena participación e integración de las personas con necesidades especiales.

- Ley Nacional 25l326/2000, de Protección de Datos Personales y Dec. Reglamentario 1558/2001.
- Ley Nacional 26061/2005, de Protección Integral de los Derechos de los Niñas, Niños y Adolescentes.
- Ley del Gobierno de CABA 1845/2006, de Protección de Datos Personales y su Dec. Reglamentario 725/2007, de Ciudad de Buenos Aires.
- Ley Nacional 26485/2009, Ley de Protección Integral para prevenir, sancionar y erradicar la violencia contra las mujeres en los ámbitos en que desarrollan sus relaciones interpersonales.
- Ley 3301/2009, sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigación en Salud y su Dec. Reglamentario 58/GCABA/2011 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Ley Nacional 26657/2010, de Salud Mental.
- Ley 26742/2012, sobre derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de la salud y su Dec. Reglamentario 1089/2012.
- Resoluciones 480/MSGC/2011, 485/MSGC/2011, 716/MSGC/2011, 1012/MSGC/2011, 1013/MSGC/2011, 787-MSGC/2012 y 404/MSGC/2013, 595/MSGC/14 y las resoluciones que se adoptarán a las normas enumeradas que surjan con posterioridad de la entrada en vigencia de estos procedimientos.
- Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. Disp. 6677/ANMAT/2010.

Además, el CCE deberá crear un registro de todas las investigaciones sometidas a consideración de los CEI que sea accesible a todos los CEI acreditados (ver Resolución 1679/2019); deberá establecer categorías de investigaciones según niveles de riesgo y determinar los procedimientos y requisitos que se correspondan con estas categorías (ver Resolución 1533/2019), y puede solicitar al CEI la revisión de su dictamen cuando surge nueva información relacionada con la seguridad del sujeto de investigación, o cuando hay conflictos, en cuyo caso el dictamen debe estar antes de los treinta (30) días de solicitada la revisión.

Resolución 1376/2018. Describe los requisitos y procedimientos para la acreditación de los CEI. Establece, entre otras cosas, que el presidente del CEI no debe formar parte de la Dirección de la Institución, y que los directivos de las instituciones deberán garantizar el funcionamiento del CEI con los recursos necesarios en cumplimiento de la Ley 3301, lo que incluye permitir que los miembros internos realicen sus funciones durante horas laborales.

Si el CEI pierde la acreditación por cualquier motivo, no podrá emitir dictámenes sobre nuevos proyectos, debiendo subrogar esa función (ver Disp. 94 de 2015). Los CEI de instituciones públicas deberán subrogar en un CEI acreditado de otra institución pública de similares características; y si no lograran hacerlo el CCE le ofrecerá apoyo para obtener dicha subrogación. Los CEI de instituciones privadas deberán hacerlo en un CEI acreditado perteneciente a otra institución privada de similares características.

Las acreditaciones otorgadas tienen un plazo de validez de tres años. Previo a la finalización de dicho período, las instituciones deben solicitar una nueva acreditación de su CEI.

El Comité Central de Ética en Investigación del Ministerio de Salud de CABA preparó una guía para categorizar el riesgo de las investigaciones en salud, que fue aprobada en la Resolución 1533/MSGC/2019.

Resolución 1679/2019. Crea la Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de CABA. Se espera que la plataforma reduzca el subregistro y el registro incompleto de las investigaciones que el CCE ha documentado durante sus visitas a los CEI.

Esta Plataforma amplía los campos del registro y facilitará la gestión de los proyectos de investigación por parte de los Investigadores, patrocinadores, CEI y CCE, permitiendo, entre otras cosas, conocer la carga de proyectos, la elaboración automática de dictámenes, registrar los pagos, cargar documentación adicional y ofrece herramientas para el control, fiscalización y trazabilidad de cada una de las investigaciones que se realizan en el ámbito territorial de CABA.

Esta Resolución deroga los aspectos de la Resolución 1013/2011 y las otras normas que se opongan a su contenido. El CCE permitirá que los CEI acreditados accedan a la Plataforma.

Resolución 2476/2019. El Ministerio de Salud de CABA, a través de esta resolución, aprobó los requisitos y procedimientos aplicables a los proyectos y trabajos de investigación con patrocinio privado que se efectúen en los hospitales dependientes del Gobierno CABA.

Esta Disposición derogó la Resolución 485 de 2011, que fijaba los montos y la forma en que los patrocinadores privados deberán pagar las cuotas por la revisión por parte del CEI de los protocolos que se quieran implementar en centros dependientes del gobierno de CABA (ver Caja 10). Estos fondos se destinarán al funcionamiento del CEI correspondiente y en caso de existir excedentes, el remanente resultante, será adjudicará al Comité de Docencia e Investigación perteneciente al efector donde se lleva a cabo la investigación.

Caja 10. Los montos a pagar por la revisión de un protocolo a los CEI públicos de CABA, y su uso final

"Todas las investigaciones realizadas en efectores dependientes al Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires con patrocinio privado el CEI perteneciente al efector, percibirá una retribución por su tarea de evaluación y seguimiento equivalente a dos mil quinientas (2.500) unidades de compra de la ley 2095 . El pago de la suma mencionada deberá depositarla el patrocinador de la investigación en la cuenta del Banco Ciudad de Buenos Aires N° 210.178/7, denominada 'Carrera de Investigador' y acreditarse al momento de presentar el protocolo de investigación para su evaluación. Dicha suma deberá ser destinada a la cuenta escritural Ética en Investigación del efector correspondiente".

Esta nueva Resolución proporciona modelo de contratos, con el fin de poder exigir su cumplimiento[14] (Anexo II) y un modelo de planilla (Anexo IV) para que el investigador pueda hacer un cálculo de los gastos (Caja 11).

Caja 11. Modelos de contrato con el patrocinador y planilla para hacer el cálculo de costos

"Artículo 3.- Apruébase el modelo de "Convenio de Investigación en Salud con Patrocinio" a suscribir entre el patrocinante, investigadores y el Ministerio de Salud que como Anexo N ° IF 2019-29866030-GCABA -Dirección General de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional (DGDIYDP) forma parte integrante de la presente.

14 https://boletinoficial.buenosaires.gob.ar/normativaba/norma/490759

"PRIMERA: EL PATROCINANTE y EL INVESTIGADOR se comprometen a dar cabal cumplimiento a cada una de las obligaciones por ellos contraídas en el "Contrato de Estudio Clínico", que como ANEXO integra el presente convenio.

SEGUNDA: El PATROCINANTE deberá abonar en concepto de utilización de recursos del efector de la INVESTIGACIÓN la suma de $XXXXX (PESOS XXXXXXXX), que se encuentra estimada y valorizada en la Disposición N°

XXXXXX que la máxima autoridad del efector ha dictado al efecto, de conformidad con el artículo 22 del Dto. N° 58/GCBA/11. El monto correspondiente según el cronograma de pagos establecidos en el acuerdo entre el Investigador y el patrocinante, deberá ser depositado en la Cuenta Carrera del Investigador N° 210178/7 y ser destinada a la cuenta escritural "Fondo Carrera de Investigación" del Hospital.

TERCERA: Para el desarrollo de la INVESTIGACIÓN, se estimó la suma de XXXXXXXX, en concepto de honorarios del Investigador, a cuyo pago se ha obligado el PATROCINANTE, según se detalla en el Acuerdo entre el Investigador y Patrocinante cuyo texto forma parte del presente Convenio.

CUARTA: EL PATROCINANTE se obliga a efectuar el depósito de una suma equivalente al 20% sobre el presupuesto total de la INVESTIGACIÓN, integrado por la suma de los importes previstos en las cláusulas SEGUNDA y TERCERA del presente Convenio. Dicho importe deberá ser depositado en la Cuenta del Banco Ciudad de Buenos Aires Nº 210.178/7, denominada "Carrera de Investigador". Esta contribución adicional del 20% se hará efectiva según el cronograma de pagos establecido en el Acuerdo entre el Investigador y el Patrocinador. Para el caso de preverse sumas en moneda extranjera, los cálculos y estimaciones en pesos argentinos serán efectuados tomando como referencia la cotización oficial de dicha moneda, tipo vendedor, publicada por el Banco de la Ciudad de Buenos Aires, al momento de hacer efectivos los pagos.

QUINTA: En caso de falta de pago en el tiempo y la forma establecida en las cláusulas SEGUNDA y CUARTA del presente, operará la mora automática sin necesidad de interpelación judicial o extrajudicial alguna, devengándose en favor del MINISTERIO un Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires interés punitorio equivalente a la tasa activa del Banco Ciudad de Buenos Aires para sus operaciones de crédito a treinta (30) días.

SEXTA: De conformidad con lo establecido en el artículo doce (12) de la Ley 3.301, la entidad promotora de la investigación deberá, previamente al inicio de la investigación, contratar un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia de la investigación puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse. Asimismo, debe contemplar plena cobertura de eventuales daños y perjuicios que pudieran resultar mediata e inmediatamente de la investigación, la cual en ningún caso podrá ser por rubros o extensiones temporales inferiores a las establecidas por el Código Civil y Comercial de la Nación, y alcanzarán las consecuencias de la investigación que pudieran verificarse en los sujetos aunque haya finalizado la investigación. La extensión temporal de la cobertura post investigación será durante los plazos de prescripción de las acciones por daños previstas por el cuerpo legal antes mencionado."

En este modelo se incluye información de contacto para facilitar la comunicación entre todas las entidades involucradas.

Artículo 5.- Apruébese la Planilla de gastos hospitalarios para ser presentada por Investigador Principal, que como Anexo N° IF-2019-29224002-GCABADGDIYDP forma parte integrante de la presente".

Disposición 404/MSGC/2019. Guía de lineamientos generales para categorizar la gravedad de incumplimientos de los CEI en CABA.

El director general de la DGDIYDP de CABA emitió las siguientes disposiciones:

- Disp. 44 de 2019: por la que se establecen los elementos mínimos que deben contener los dictámenes de aprobación y/o rechazo de proyectos de investigación en salud por parte de los CEI.
- Disp. 337 de 2019: hace obligatoria el uso de la Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de la Ciudad de Buenos Aires.
- Disp. 73 de 2020: aprueba el procedimiento operativo estándar para el cierre de los comités de ética en investigación.
- Disp. 81 de 2020: presenta el procedimiento para la evaluación de dictámenes disímiles de proyectos de investigación entre comités de ética en investigación de CABA.
- Disp. 86 de 2020: presenta el procedimiento operativo de supervisión a los CEI de la CABA.

Regulación de la investigación en salud en la provincia de Buenos Aires

La provincia de Buenos Aires fue la primera en aprobar una ley para regular la investigación en salud (1990), aunque no se reglamentó hasta el 2008. La Ley 11044/1990 también creó la CCIS y el Registro Provincial de Investigaciones en Salud[15]. A continuación, mencionamos algunos de los aspectos de la Ley que complementan o difieren del marco normativo promulgado posteriormente por el MSN y por la ANMAT que hemos presentado anteriormente.

Sobre la CCIS

Art. 44. La CCIS estará integrada por representantes de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires del Ministerio de Salud de la Provincia, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de La Plata y por otras instituciones vinculadas a las investigaciones en salud que el Ministerio de Salud de la Provincia considere necesario incorporar con carácter transitorio o permanente (ver el Dec. 3311/2006). Las funciones del CCIS y del Ministerio con relación a la investigación figuran en la Caja 12.

Caja 12. Funciones del CCIS y del Ministerio de Salud de la Provincia relacionadas con la investigación en salud

Las funciones del CCIS son (art. 45):

- Formular las políticas y programas de investigación, estableciendo prioridades acordes con las necesidades sectoriales.
- Asesorar al Ministerio de Salud de la Provincia en lo concerniente al desarrollo, control y evaluación de las investigaciones en salud.
- Categorizar las investigaciones en salud, según su nivel de riesgo, de acuerdo a lo establecido en la presente ley.
- Elaborar las normas metodológicas, técnicas y administrativas a las que habrán de ajustarse las investigaciones en salud, según su nivel de riesgo y según su naturaleza de los grupos humanos involucrados.

15 El 23 de noviembre de 2023 el Senado de la provincia aprobó una nueva ley cuyo texto no estaba disponible en el momento de hacer este análisis. Posteriormente fue publicado en https://www.boletinoficial.gba.gob.ar/secciones/12486/ver#page=7

- Emitir los dictámenes correspondientes a los protocolos de aquellas investigaciones que requiera autorización directa del Ministerio de Salud de la Provincia.
- Evaluar los informes referidos a las investigaciones que hayan sido autorizadas por los responsables de las instituciones de salud en las que se desarrollen.
- Solicitar la colaboración de las sociedades científicas relacionadas con la naturaleza de las investigaciones en salud, a los efectos de contribuir a la elaboración de normas, la evaluación de protocolos de investigación y la emisión de dictámenes.
- Asistir y supervisar las actividades de los CEI.

Serán funciones del Ministerio de Salud de la Provincia en relación con las investigaciones en salud (art. 47):

- Celebrar convenios de cooperación con instituciones educativas provinciales, nacionales e internacionales que conduzcan investigaciones en salud.
- Coordinar las actividades de investigación que se desarrollen en los subsectores público, privado y de obras sociales.
- Autorizar los protocolos de investigaciones previstos en la presente ley.
- Implementar el Registro Provincial de Investigaciones en Salud.
- Determinar la naturaleza y oportunidad para la distribución de la información obtenida a través de las investigaciones en salud.

Según la Ley 11044 de 1990:

> La institución de salud en la cual se lleve a cabo la investigación será responsable de proveer los servicios de salud necesarios y suficientes para la reparación de cualquier daño derivado de la investigación, sin perjuicio de cualquier resarcimiento que proceda legalmente. (Art. 8)
>
> Toda investigación que tenga por objeto establecer conocimientos sobre nuevos métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, deberá ser autorizada por el Ministerio de Salud a través de las reparticiones competentes centrales y o zonales, que establezca la reglamentación, previo dictamen favorable de la CCIS. (Art. 23)

Sobre el CEI

> En toda institución de salud, con funciones de investigación deberán funcionar en forma continua un Comité de Ética y un Comité de Investigación que serán integrados, por lo menos, con tres investigadores acreditados de acuerdo a lo que establezca la reglamentación. El Comité de Ética será integrado con, por lo menos, un miembro profesional acreditado en investigación que no pertenezca a la Institución, por miembros profesionales acreditados en investigación de Salud, por legos aptos para representar los valores morales, culturales y sociales de los grupos de personas que participan en las investigaciones e idóneos para conocer razonablemente los riesgos y beneficios de la investigación, así como por letrados jurídicos y/u otros profesionales interdisciplinarios con títulos acordes con la naturaleza de la investigación y de la investigación (*sic*). (Art. 36)

Serán funciones comunes a ambos comités:

> Asesorar el responsable de la institución de salud sobre la decisión de autorizar investigaciones, sobre la base de protocolo de investigación y de la supervisión directa. [Es decir, las decisiones de estos comités no son vinculantes].
>
> Asistir al equipo de investigación.
>
> Controlar la aplicación de esta ley y su reglamentación. (Art. 37)

Sobre el registro

> Toda investigación autorizada por el responsable de la institución de salud deberá ser informada en el tiempo, modo y forma que la reglamentación establezca a la repartición competente del Ministerio de Salud para su incorporación al Registro Provincial de Investigaciones en Salud, creado por la presente ley; asimismo se registrarán en él aquellas investigaciones autorizadas en forma directa por el Ministerio de Salud. Serán tributarios obligatorios del Registro, las instituciones de salud que realicen investigaciones en el ámbito de los subsectores público, privado y de obras sociales. (Art. 42).

Investigaciones que involucren a menores o personas discapacitadas mentales

De acuerdo al art. 10, toda investigación que incluya menores de dieciocho años deberá hallarse precedida por estudios similares practicados sobre personas que hayan superado esa edad, excepto en el caso de estudios sobre condiciones específicas del período neonatal, primera infancia, segunda infancia o condiciones patológicas específicas de determinados grupos etarios que la CCIS establezca en la respectiva reglamentación.

Según el art. 12, las investigaciones clasificadas por la CCIS en la categoría de riesgo[16] deberán:

- Demostrar un elevado grado de probabilidad de aportar conocimientos sobre prevención o reducción de la morbimortalidad de procesos calificables como severos, y que afecten a personas menores o discapacitadas mentales.
- Ser sometidas un nivel de supervisión rigurosa y estricta por parte de los comités de ética e investigación, que permita la inmediata suspensión de la investigación ante la aparición de cualquier riesgo emergente, o aumento de riesgo previsto que comprometa el bienestar psicofísico y/o psico-social de menores o incompetentes participantes. El nivel de supervisión se establecerá en el momento autorizar el protocolo.

Sobre la investigación sobre mujeres de edad fértil, mujeres embarazadas, mujeres durante trabajo de parto o alumbramiento, puérpera, embriones, fetos y recién nacidos (Capítulo III, art. 13-20)

Las investigaciones clasificadas por la CCIS en categoría de riesgo que quieran inscribir a mujeres en edad fértil deberán verificar que no estén embarazadas, a través de pruebas clínicas, biológicas y/o ecografías. Las investigaciones que involucren tratamientos beneficiosos para el embarazo se autorizarán cuando:

- Se propongan mejorar la salud de la mujer embarazada, con un nivel de riesgo mínimo para el embrión o feto; y
- Pretendan favorecer la viabilidad del feto, con un nivel de riesgo mínimo para la mujer embarazada.

16 Incluye a las investigaciones sobre nuevos métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

Solo se podrá hacer investigación sobre fetos cuando los métodos o técnicas a emplear garantizan la máxima seguridad para el feto y para la mujer embarazada.

Las investigaciones sobre mujeres puérperas y en lactancia, se podrán autorizar cuando no impliquen ningún riesgo para la salud de la madre y el neonato o infante.

Sobre los estudios oncológicos (art. 31)

Los estudios farmacológicos referidos a nuevos medicamentos antineoplásicos u otros de indicación altamente restringida, solo serán permitidos cuando se reúnan las siguientes condiciones:

- Los estudios preclínicos establezcan la actividad farmacológica del medicamento y determinen con precisión sus características toxicológicas.
- Los estudios clínicos se realicen con participantes voluntarios en avanzado estado de la enfermedad particular de que se trate, que no respondan a ningún otro tratamiento disponible y para los cuales el nuevo medicamento pueda ser de beneficio terapéutico.
- Los estudios clínicos no representen costo alguno para los pacientes.

Originalmente, la aplicación de esta Ley correspondía al Ministerio de Salud Provincial y, a través de la Resolución 467/2016, se "delegó en la Dirección Provincial de Gestión del Conocimiento, dependiente de la Subsecretaría de Gestión y Contralor del Conocimiento, Redes y Tecnologías Sanitarias, la autorización de los protocolos de investigaciones previstos en la Ley 11044".

Dto. 3385/2008. Reglamenta algunos artículos de la Ley 11044. Así, por ejemplo, responsabiliza al Comité de Investigación (CI) de definir localmente la idoneidad y capacidad de los investigadores para llevar adelante un determinado protocolo, conforme a las pautas que al efecto establezca el Ministerio de Salud (art. 4).

Cuando una institución de salud no pueda integrar el CEI y el CI podrá recurrir a otros CEI y Comités de Investigación Independientes (CII), constituidos de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y reconocidos por el Ministerio de Salud (art. 4).

El Ministerio de Salud podrá constituir el CEC y el Comité Central de Investigación, dependientes del Ministerio (art. 4).

Caja 13. Marco regulatorio de los ensayos clínicos en la provincia de Buenos Aires

- Ley 11044 de 1990. Ley de Investigación en Salud.
- Dto. 3385 de 2008. Reglamenta la Ley de Investigación en Salud.
- Resolución 4106 de 2009. Formulario de solicitud para hacer investigaciones clínicas INCLIN y de evaluación del Comité de Ética Central (Provincia de Buenos Aires (ECEC)).
- Resolución 4107 de 2009. Sobre el Comité de Ética Central.
- Resolución 116 de 2010. Aranceles por la revisión de protocolos de investigación.
- Resolución 467 de 2016. Delega en la Dirección Provincial de Gestión del Conocimiento, dependiente de la Subsecretaría de Gestión y Contralor del Conocimiento, Redes y Tecnologías Sanitarias, la autorización de los protocolos de investigaciones previstos en la Ley 11044.
- Ley 15462 de 2023. Ley de Investigación en Salud Humana (no analizada en este documento).

Suspensión de un ensayo clínico, centro de investigación o investigador

Según el art. 7, la suspensión de un ensayo clínico se puede instrumentar a solicitud del Comité de Ética Independiente o por el Ministerio de Salud o a través del CCIS.

El Comité de Ética Independiente, el Comité de Ética Institucional, la autoridad máxima del centro, o el Ministerio de Salud o el CCIS pueden solicitar la suspensión de un centro o de su IP (art. 7).

Póliza de seguros

> La institución de salud deberá acreditar, con carácter previo a la aprobación del protocolo de investigación, la contratación de un seguro de carácter asistencial e indemnizatorio destinado a compensar económicamente la reparación de cualquier daño derivado de la misma.
>
> En todos los casos, la cobertura contratada deberá extenderse mínimamente hasta UN (1) año después de la finalización del estudio de investigación; plazo que el Ministerio de Salud podrá extender por un lapso razonable en función de los riesgos potenciales que pudieran vislumbrarse para los sujetos de investigación a largo plazo. (Art. 8)

Asimismo, la institución de salud deberá proveer el tratamiento y la práctica médica que resulte necesario administrar al individuo, en caso de daño o lesión por su participación en la investigación, con cargo al patrocinador.

Consentimiento informado

Según el art. 9:

> Todo el proceso para la obtención del consentimiento informado, como así también, toda la información suministrada al participante deberá efectuarse ante la presencia de UN (1) testigo que esté en condiciones de comprender de manera cabal e inequívoca, toda la información brindada al sujeto de la investigación. Este testigo suscribirá también el formulario del consentimiento informado.

Investigación con grupos especiales, estudios oncológicos y Comité de Ética Central (arts. 10, 13, 14)

Las investigaciones en salud que involucren a: menores de dieciocho (18) años, discapacitados mentales, grupos subordinados, a mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas, mujeres durante trabajo de parto o alumbramiento, puérperas, embriones, fetos y recién nacidos, medicamentos antineoplásicos u otros de indicación altamente restringida deberán contar siempre con la evaluación y autorización del CEC.

Sobre las declaraciones internacionales de ética de la investigación

Según el art. 24.k, los protocolos que se sometan a evaluación deben incluir una:

> Declaración jurada por la cual el investigador o los investigadores se comprometen expresamente a respetar la letra y el espíritu de las declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio, y de toda otra declaración que en el fututo la complementen o sustituyan, respetar los derechos de los pacientes y proteger a los sujetos participantes; y una fotocopia de la Declaración de Helsinki firmada en todas sus hojas por el investigador responsable.

Sobre el registro

El art. 40 dice que el Ministerio de Salud establecerá los mecanismos para que el responsable de la institución registre los protocolos en el Registro de Investigaciones en Salud de la provincia que creará el Ministerio de Salud.

Sobre los CEI

> Los CEI no podrán emplear, difundir o hacer pública la información, comunicaciones, informes de estado de avances e informes finales, suministrados por el o los responsables de la investigación. Sin perjuicio de ello, y en la medida que aparezca garantizada la confidencialidad de los datos, los integrantes de los CEI podrán consultar con sus pares sobre aspectos intrínsecos a los protocolos bajo estudio. (Art. 43)

Resolución 4106/2009. Por la que se aprueba el formulario de solicitud para la realización de investigaciones clínicas, el INCLIN y el formulario de evaluación del Comité de Ética Central (ECEC) así como el proceso para determinar el riesgo de las intervenciones (Anexos, 1, 2 y 3, respectivamente).

Según el art. 3, para obtener la aprobación ministerial de los protocolos, los investigadores deben superar un trámite administrativo ante la CCIS. La CCIS tiene 90 (noventa) días hábiles para concluir el trámite. "Dicho plazo podrá ser suspendido toda vez que se realicen objeciones y hasta tanto el interesado haga entrega del total de la documentación y/o cumplimente todas las observaciones y/o aclaraciones solicitadas".

En el caso de "Las mujeres en edad fértil que formen parte de estudios de investigación experimentales deberán recibir información respecto de la necesidad de evitar la concepción durante el plazo de que determine el protocolo y a su vez asumirán el compromiso escrito de utilizar los métodos anticonceptivos que el protocolo establezca" (art. 7).

Los patrocinadores de los estudios que se sometan a evaluación del CCIS deberán pagar aranceles, tal y como indica la Resolución 116 de 2010.

Resolución 4107 de 2009**.** Por la que se crea el Comité de Ética Central, y se le asignan las funciones que aparecen en la Caja 14.

Caja 14. Funciones del Comité de Ética Central

Según el art. 2:

- Contribuir a salvaguardar derechos y bienestar de todos los participantes actuales y potenciales de las investigaciones.
- Establecer foros de debate en aquellas situaciones que planteen dilemas éticos.
- Asesorar en el dictado y elaboración de normas específicas.
- Promover el desarrollo de la evaluación ética y de políticas de educación continua mediante actividades que promuevan el fortalecimiento de los miembros de los CEI.
- Establecer los procedimientos necesarios para la revisión de los protocolos de investigación que deban someterse a su consideración.
- Asistir en la conformación de los CEI en las instituciones que no lo posean y asesorar en el dictado de normativas para su funcionamiento.
- Crear un Registro de CEI.

- Asegurar la independencia de influencias políticas, institucionales, profesionales, y comerciales de los CEI.

> "Las autoridades de los establecimientos públicos provinciales deberán autorizar y facilitar el desempeño de las tareas de los miembros del Comité de Ética Central que resulten personal a su cargo" (art. 5).
>
> "Hasta que el Comité de Ética Central se encuentre operativo, las investigaciones que requieran su intervención podrán efectuarse con la aprobación de la ANMAT" (art. 6).

Regulación de la investigación en salud en la Provincia de Córdoba

La regulación de los ensayos clínicos en la provincia de Córdoba ha sufrido avances y retrocesos bastante marcados. Según explica Susana Vidal (2006), en el año 2001, el área técnica de Bioética del Ministerio de Salud provincial preparó un proyecto para el desarrollo de la ética de la investigación en salud. Los objetivos del proyecto eran:

- Constituir una Comisión Provincial de Ética de la Investigación en Salud (COPEIS) en el ámbito del Ministerio de Salud.
- Elaborar una normativa local (que fue aprobada por la Resolución 729/02, y en el 2003 ya se contaba con planes operativos consensuados para los Comités Institucionales de Ética de la Investigación en Salud (CIEI).
- Capacitar a una masa crítica de profesionales en la temática (en el 2001 se realizó un curso presencial de cinco meses para 90 participantes, y para finales de 2003 se había capacitado a 200 personas).
- Establecer criterios de acreditación para los Comités Institucionales de Ética en Investigación (CIEI) – en 2003 se había acreditado a 11.
- Crear un Registro provincial de investigaciones en seres humanos (habilitado en 2003).

En 2001, a través de la Resolución 1413/2001, se creó la COPEIS, coordinada por el Área de Bioética del Ministerio de Salud con las funciones que aparecen en la Caja 15; y durante el 2001 se siguió un proceso de autoformación con una asesoría externa, y se elaboró un borrador de normativa.

En el 2002, la COPEIS diseñó un programa de formación para futuros integrantes de los CIEI y se dieron los primeros pasos para crear el registro de investigaciones. Ese mismo año se promulgó la Ley 9011/2002, por la que se crea el Consejo de Bioética de Córdoba como organismo consultivo, de evaluación y coordinación de los establecimientos sanitarios públicos y privados en materia de bioética. No menciona la ética en investigación, pero estos organismos deben promover la capacitación en ética[17].

A principios de 2003 entró en vigor la Resolución Ministerial 729/02 que creaba los CIEI, establecía los criterios para su acreditación y proponía un modelo de evaluación de los protocolos de investigación en seres humanos (Vidal, 2006). Solo se podían acreditar los CIEI pertenecientes a establecimientos de salud de alta complejidad donde se realizaría investigación, y no se podían acreditar los CIEI que dependieran

17 "El Consejo de Bioética Córdoba constará de 10 personas designadas por el Poder Ejecutivo Provincial con acuerdo Legislativo, a propuesta y en representación de los tres poderes del estado provincial, las universidades y el consejo de médicos de la provincia. La Comisión Permanente Religiosa estará integrada por representantes de los cultos reconocidos y podrá emitir su opinión ante el Consejo en todos los asuntos expuestos a consideración del mismo, en aquellos aspectos vinculados con la fe y la conciencia religiosa de las personas".

de investigadores, fundaciones o de otros organismos no hospitalarios, como sucede con los CIEI que se conocen como "independientes o comerciales".

Caja 15. Funciones de la COPEIS (art. 5)

- Elaborar normativas para la investigación en Salud en la Provincia de Córdoba, o adherir a las ya existentes en el marco nacional e internacional.
- Establecer criterios de acreditación y calidad para el funcionamiento de los CIEI.
- Efectuar el seguimiento de los CIEI acreditados, de acuerdo con las normativas establecidas.
- Crear un Registro Provincial de Investigación en Salud.
- Evaluar protocolos de investigación cuando sus implicancias comprometan los intereses del conjunto de la sociedad, (de acuerdo con lo establecido en la reglamentación) y emitir dictámenes vinculantes.
- Asesorar sobre temas relacionados al Ministerio de Salud u otras Instituciones públicas (de acuerdo con lo establecido en la reglamentación).
- Crear un Centro de Documentación sobre Investigación en Salud.
- Promover la capacitación en Ética de la Investigación en Salud y la difusión de las normativas que la regulan.

Según relata Susana Vidal (2006), estos avances no fueron bien recibidos por los investigadores del sector privado, quiénes se organizaron y movilizaron a los políticos, obviando al COPEIS. A los tres meses de haber entrado en vigor la Resolución 729/02, se aprobó una resolución ministerial que suspendía tres disposiciones:

- las que exigían que los investigadores compartieran con CIEI el presupuesto de la investigación,
- el monto de compensación a los participantes en la investigación (incluyendo compensación por los gastos y acceso a atención médica), y
- el monto del arancel por la evaluación del CIEI.

En octubre de 2003, las autoridades suspendieron las actividades del COPEIS.

En 2004 se aprobó la Resolución 213/2004, que dejó sin efecto la Resolución 729/2002 y estableció nuevas normas generales para las investigaciones realizadas con sujetos humanos; creó el RePIS, cambió los requisitos para la acreditación de los CIEI y la composición y el nombre de la COPEIS.

La Resolución 213/2004 reconoce, sin carácter taxativo, el Código de Nüremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas y modificaciones, las Pautas CIOMS/OMS, las Guías de buena práctica clínica/conferencia de armonización sobre requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano 1996, las Guías Operacionales para Comités de Ética que evalúan protocolos/OMS/2000, y la Disposición 5330/97 de la ANMAT (Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica).

Según Susana Vidal (2006), la Resolución 213/2004 es parecida a la 729/2002, pero excluye los siguientes requisitos, que suelen figurar en todos los marcos regulatorios de la investigación en seres humanos:

- Informar sobre el centro de salud al que tendría que acudir el participante si experimentara algún problema.
- Contratar un seguro de daños.

- La obligación de proveer tratamiento una vez concluida la investigación.
- La obligación de informar sobre el presupuesto del estudio, los pagos a los participantes y el arancel por la revisión que realizan los CIEI.

Además, reemplaza a la COPEIS por la CISH, constituida por tres investigadores del sector privado y un experto en bioética; y modifica los criterios de acreditación de los CIEI, permitiendo la acreditación de los CIEI "independientes" y los vinculados a grupos de investigación privados. También cambia la figura de experto en ética, de forma que los investigadores puedan fungir como expertos en ética en los CIEI. Aunque desconocemos quiénes fueron los actores que propusieron esos cambios, seguramente fueron bien recibidos por la industria porque permiten acelerar la aprobación de los protocolos.

Sobre los CIEI

La Caja 16 incluye detalles sobre la composición que deben tener los CIEI para que puedan ser acreditados por la CPISH.

La designación de los miembros del CIEI estará a cargo de la dirección de la institución de salud a propuesta del Comité de Capacitación, Docencia e Investigación (art. 13). Administrativamente, el CEI dependerá del Comité de Capacitación, Docencia e Investigación de la Institución, en lo referente a su funcionamiento administrativo, pero gozará de autonomía en el desarrollo de sus funciones (art. 14).

Las recomendaciones de los CEI respecto a la evaluación de protocolos de investigación serán de carácter vinculante y solo apelables ante la CPISH (art. 15). La CPISH debe aprobar, en un plazo de 30 días, los protocolos evaluados por el CIEI que correspondan a las siguientes áreas (art. 20):

- Investigación en Genética Humana.
- Investigación en Reproducción Humana.
- Estudios Farmacológicos y/o Vacunas en Fase I y II.
- Nuevos procedimientos no farmacológicos aún no consagrados en la literatura.
- Investigaciones que a criterio debidamente justificado por el CEI deban ser evaluadas por la Comisión Provincial de Investigación en Seres Humanos.

En los siguientes casos, los CEI deberán elevar copia de su informe ante la CPISH (art. 20):

- Estudios multicéntricos, (locales, nacionales o internacionales).
- Investigaciones coordinadas desde el extranjero o con participación extranjera o que incluyan envío de material biológico al extranjero.
- Investigación con grupos vulnerables, (niños, embarazadas, ancianos, pacientes psiquiátricos, discapacitados, poblaciones marginales, prisioneros, etc.)

Caja 16. Composición de los CIEI (art. 12)

- Contar con no menos de 5 miembros y no más de 10, asegurando:

-Dos profesionales que acrediten antecedentes en el campo de la investigación, o con experiencia acreditada en metodología de la investigación científica, de los cuales uno como mínimo debe acreditar experiencia en investigación con seres humanos.

-Un miembro que acredite conocimientos y experiencia en bioética, a través de la participación en estudios con seres humanos, integración de Comités de Bioética, asistencia a cursos de bioética o aportes al conocimiento sobre el tema (puede ser miembro del Comité Institucional de Ética Clínica).

-Un lego que represente los valores morales, culturales y sociales de los grupos de personas que participan en las investigaciones, (especialmente en grupos vulnerables).

-Un trabajador de la salud que no sea médico y/o investigador científico.

-Un miembro experto en cuestiones jurídicas y legales (abogado, especialista en medicina legal), o asegurar el asesoramiento respectivo.

- Asegurar la conformación interdisciplinaria.
- Asegurar la representación de género.
- Garantizar la objetividad en la revisión del protocolo y la imparcialidad de los miembros, y en caso de que un miembro del comité tenga un conflicto de interés, deberá inhibirse y ser reemplazado por miembro equivalente.
- El comité podrá invitar a especialistas en temas complejos que requieran un aporte adicional, en calidad de consultores, los que intervendrán en la deliberación, pero sin voto.
- El trabajo de los miembros tendrá carácter honorario, cada Institución podrá determinar la eventual compensación de los gastos que demande a los miembros su participación en esta actividad.

Los CIEI son responsables de inscribir los protocolos que evalúan en el RePIS (art. 17). La institución de Salud, a través de su Dirección, será la responsable de asegurar el funcionamiento del CIEI, en todo lo referente a sus necesidades (capacitación, espacio físico, apoyo administrativo, etc.) (art. 16).

En 2006 surge una nueva crisis y a solicitud de la Gerencia General de Asuntos Legales se emite la Resolución 493 por la que se suspenden todas las actividades efectuadas por la CPISH hasta el 31 de diciembre de 2006 (esta fecha se extendió hasta el 17 de enero de 2007) (Ugalde & Homedes, 2012). La suspensión prohíbe habilitar nuevas investigaciones clínicas, tanto en el sector público como en el sector privado. La Resolución ordena a la Secretaría de Fiscalización, Regulación y Administración Sanitaria del Ministerio de Salud de la provincia que elabore un nuevo marco regulatorio para la investigación clínica sobre seres humanos en la provincia de Córdoba.

Caja 17. Marco regulatorio de la investigación clínica en la provincia de Córdoba

- Resolución 1413 de 2001 . COPEIS. Creación, integración y funciones.
- Ley 9011 de 2002. Creación del Consejo de Bioética Córdoba (Co.Bi.Cor.) con carácter de organismo consultivo, de evaluación y coordinación de los establecimientos sanitarios públicos y privados en materia de bioética.
- Resolución 22 de 2007. Crea el Sistema de Evaluación, Registro y Fiscalización de las Investigaciones en Salud, que tendrá por objeto regular las investigaciones en seres humanos que se desarrollen en la Provincia de Córdoba.
- Ley 9694 de 2009. Crea el Sistema de Evaluación, Registro y Fiscalización de las Investigaciones en Salud (SERFIS).
- Resolución 1059 de 2011. Reglamenta algunos artículos de la Ley 9694.
- Resolución 1224 de 2014 . Se propone la constitución de una Comisión Interdisciplinaria de reglamentación de la Ley 9694.

Resolución 22/2007. Crea el SERFIS. Esta Resolución reitera que el participante tiene derecho a:

> Recibir los mejores métodos preventivos, diagnóstico y terapéuticos existentes cuando participe de una investigación, especialmente cuando incluya el uso de placebo.
>
> A la continuidad del tratamiento, una vez finalizada la investigación, de manera gratuita por un plazo razonable y hasta tanto el paciente tenga asegurado el acceso a los mismos, o se autorice la venta en el país, tal que la suspensión de la misma no produzca un daño o perjuicio en su salud.
>
> El acceso a los mejores métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos, identificados por la investigación, garantizados por el patrocinador una vez concluida y hasta tanto el paciente tenga asegurado el acceso a los mismos, o se autorice la venta en el país. (Art. 5)

Además, dice explícitamente que el participante tiene derecho a:

> No ser expuesto a inducción indebida para participar de la investigación. Las investigaciones que se realicen en la Provincia deben tener probabilidad razonable de estar relacionadas con las necesidades sanitarias locales y guardar especial respeto por las singularidades culturales. (Art. 4.I)

Según el art. 6:

> Las investigaciones en seres humanos deben diseñarse, conducirse y ejecutarse protegiendo y promoviendo los derechos humanos de los participantes en la investigación conforme las disposiciones vigentes de Declaraciones, Convenciones y Pactos de Derechos Humanos incorporados a través del inciso 22 del artículo 75 a la Constitución Nacional.

El art. 7 establece que:

> Toda investigación en seres humanos que se realice en el ámbito de la Provincia de Córdoba debe:
>
> - Ser previamente autorizada en las condiciones y modos que establece la autoridad de aplicación. Dicha autorización no libera ni sustituye las responsabilidades éticas, civiles o penales de los involucrados en la investigación desarrollada.
>
> - Inscribirse en el RePIS con sede en el Ministerio de Salud de la Provincia a través de la solicitud respectiva.
>
> - Ser evaluada y aprobada por un CEI acreditado. En los supuestos que expresamente determine la norma, dicha aprobación deberá además ser refrendada por la instancia pertinente.
>
> - Ser aprobada por el Consejo de Evaluación Ética de la Investigación en Salud (CoEIS), cuando corresponda [Ver más adelante cómo está constituido y cuáles son sus funciones].
>
> - Estar correctamente diseñada en los aspectos metodológicos y científicos, debiendo ser conducida por investigadores inscriptos en el registro respectivo, y que cuenten con la debida preparación y calificación que el trabajo requiera.
>
> - Ser realizada en un lugar adecuado a las necesidades de la investigación, que esté inscripto en el registro respectivo.

> - Prever los procedimientos que aseguren el resguardo de la confidencialidad y privacidad de los sujetos participantes y de las comunidades, cuando así corresponda.
>
> - Evitar el pago a los sujetos de investigación por su participación en la misma, excepto en voluntarios sanos.

> Art. 8. La autoridad de aplicación se reserva las siguientes atribuciones:
>
> - Determinar las políticas rectoras de las actividades de investigación en seres humanos en la Provincia de Córdoba[18];
>
> - Promover la investigación en seres humanos en el ámbito de la Provincia, en las condiciones establecidas en la presente resolución. [Se puede anticipar que la consecución del objetivo de promover la investigación puede entrar en conflicto con la obligación de proteger a los participantes en la misma].
>
> - Promover la formación de recursos humanos en el campo de la ética de la investigación.
>
> - Dictar las normativas aplicables para la administración de fondos originados en la aplicación de la presente normativa.
>
> - Tomar toda otra medida tendiente a la optimización de la aplicación de la presente norma.

Consejo de Evaluación Ética de la Investigación en Salud (CoEIS)

Según el art. 13, el CoEIS estará constituido por cinco personas de reconocida honorabilidad y cualificada trayectoria en el campo ético, social, jurídico o de la investigación; los que serán designados por el ministro de salud; uno de los cuales deberá representar los intereses y valores de la comunidad.

El art. 15 establece que:

> Los miembros del CoEIS, deben ser independientes de toda influencia indebida en la tarea de evaluación de protocolos de investigación, que los inhiba de formarse un juicio libre e independiente; y, por tanto, no deben estar involucrados en el desarrollo, promoción o aplicación de las investigaciones que evalúan, ni vinculados financieramente con los patrocinadores de investigaciones, los grupos que financian las mismas, sus monitores o los investigadores de manera directa.

Las funciones del CoEIS son parecidas a las que se habían establecido para la COPEIS en el 2001, excepto que hace mayor énfasis en controlar los conflictos de interés, no asesora al Ministerio, y no revisa los protocolos que pueden tener consecuencias para la sociedad (Caja 18).

Financiamiento

Según el art. 10 de esta Resolución, el sistema de evaluación ética, excepto los CEI, "debe financiarse con fondos provenientes del cobro, al investigador o patrocinador, de un porcentaje sobre el monto total de la investigación, que surja del contrato respectivo, y diferenciado para instituciones públicas y privadas". En otras jurisdicciones, el Ministerio es responsable de proporcionar los recursos necesarios para el financiamiento del sistema. Hasta donde sabemos, se desconoce el monto que se requiere para

18 En otras jurisdicciones esto lo hace el Comité Provincial de Ética o su equivalente.

el sistema funcione adecuadamente, y consecuentemente tampoco se sabe si se realizan suficientes estudios para que el sistema pueda autofinanciarse.

La institución de salud en la que se ejecuta la investigación será la responsable de asegurar el funcionamiento del CIEI en todo lo referente a sus necesidades de capacitación, espacio físico, apoyo administrativo, etc. (Anexo 1 de la Resolución).

Sobre los CEI

Se mantienen los mismos requisitos de composición que se presenta en la Resolución 213/2004, excepto que no se menciona un límite máximo de miembros y solo requiere un profesional con experiencia en investigación o metodología de la investigación.

Según el art.17, para ser acreditados, los CEI deben "Tener asiento en instituciones de salud habilitadas, donde se lleven a cabo investigaciones en salud que comprometan sujetos humanos y/o se provea la atención de la salud de los mismos con la complejidad requerida". Las instituciones deben contar con un Comité de Capacitación y Docencia. Este requisito no fue bien recibido porque excluía a algunos de los CEI que habían estado funcionando, por lo que ese mismo año se incluyó una enmienda a través de la Resolución 1618/2007 por la que se permite acreditar a los CEI ubicados en centros asistenciales especializados, que no cuenten con internación, pero sean reconocidos por la calidad asistencial de los servicios que prestan en la especialidad de que se trate, pero en esos centros solo se podrán aprobar estudios vinculados directamente a esa especialidad.

Caja 18. Funciones del CoEIS (art. 14)

- Coordinar y supervisar todo el sistema de evaluación ética de las investigaciones en seres humanos en la provincia de Córdoba y emitir dictámenes vinculantes.
- Observar y hacer observar los principios y derechos enunciados en las normas aplicables, en favor de los sujetos que participan de investigaciones (consentimiento informado, procedimiento de reclutamiento, obligaciones post investigaciones, medidas precautorias, etc.)
- Establecer los requisitos para la evaluación de las investigaciones a través de Procedimientos Operativos Estándar.
- Establecer los requisitos para el registro de las investigaciones, de los investigadores y los de acreditación de los CIEI.
- Acreditar, coordinar y supervisar a los CIEI.
- Establecer el sistema de incompatibilidades, inhibiciones y apartamientos relacionados con los conflictos de interés aplicables a cualquiera de los individuos y/o componentes que participen en el sistema.
- Dictar un reglamento interno de funcionamiento.
- Recibir y evaluar denuncias de los CIEI o de particulares, por cualquier conflicto vinculado a una investigación.
- Emitir informes, propuestas y recomendaciones que el Consejo considere relevantes.
- Promover la capacitación en ética de la investigación en salud y la difusión de las normativas que la regulan.

Los CIEI deben presentar al CoEIS los protocolos que se mencionaban en la Resolución 213/2004, más todos los estudios de vacunas y las investigaciones consideradas de alto riesgo (art. 18). En caso de conflictos de interés o discrepancias con otros CIEI, los CIEI podrán solicitar que el CoEIS intervenga en la evaluación de protocolos (art. 18.g). En todos estos casos, el CIEI deberá elaborar previamente un informe y adjuntarlo al protocolo puesto a consideración del CoEIS. La Resolución 1618/2007 estableció que no era necesario referir todos los estudios de Fase II al CoEIS, sino que el IP podía solicitar una audiencia con el CoEIS para explicar los motivos por los que consideraba que su proyecto no ameritaba una segunda revisión. En base a esa audiencia, el CoEIS puede decidir si debe o no evaluar el protocolo.

Además, según el art. 19, cuando las investigaciones que se realicen en niños, pacientes psiquiátricos, discapacitados, o personas privadas de su libertad, los CIEI deben elevar ante el CoEIS, a los fines de su supervisión, la siguiente documentación (art. 19):

- Resumen del protocolo.
- Consentimiento Informado.
- Informe con detalle de los fundamentos de la decisión adoptada.

El art. 20 establece que cuando las investigaciones se realicen en el sector público provincial, los protocolos serán revisados por CIEI, designados por la autoridad de aplicación, con las siguientes competencias:

- Un CIEI para investigaciones en el área de salud materno infantil.
- Un CIEI para investigaciones en el área de salud mental.
- Un CIEI para investigaciones en todos los otros campos de la salud del adulto.

La designación de los miembros de estos CIEI provinciales estará a cargo de la autoridad de aplicación en el sector público provincial (art. 20); en todos los demás casos será competencia de la Dirección de la institución de salud.

El Anexo 1 de la Resolución especifica que el CIEI gozará, dentro de la institución, de autonomía en el desarrollo de sus funciones educativas, normativas y consultivas, aunque en el aspecto organizativo dependa del Comité de Capacitación y Docencia de la Institución, o de la Dirección Médica. Si el Comité de Capacitación y Docencia tiene como objetivo impulsar los proyectos de investigación, la capacidad de los CIEI para defender a los participantes en investigación podría verse mermada.

El mismo Anexo dice que, en el ámbito privado, un mismo profesional no podrá participar de más de un CIEI, salvo que la especificidad de su capacitación así lo justifique y solo será aceptable que lo haga —como máximo— en dos CIEI en forma simultánea y permanente, siempre y cuando de ello no emerja un conflicto de interés. Sin embargo, podrá participar como miembro consultor de otros CEI, con voz, pero sin voto.

- Los miembros del CIEI deben declarar el tipo de relación que los vincula a la institución donde este se encuentra radicado o tiene competencia, indicando cualquier remuneración o compensación que perciban por ese desempeño de funciones (Anexo 1).
- Los miembros del CIEI deben ser independientes de toda influencia indebida en la tarea de evaluación de protocolos de investigación, que los inhiba de formarse un juicio libre e independiente, por lo que no deberán estar involucrados en forma permanente en el desarrollo, promoción o aplicación de la investigación que es evaluada; ni estar vinculados financieramente con patrocinadores de investigación, los grupos que las financian o sus monitores (Anexo 1).
- La evaluación de los aspectos éticos debe realizarse en forma concomitante con los aspectos científicos y metodológicos de la investigación (Anexo 1, funciones de los CIEI punto b).

- Las resoluciones de los CIEI respecto a la evaluación de protocolos de investigación son de carácter vinculante y solo apelables ante el CoEIS (Anexo 1).
- Los CIEIS pueden autorizar, rechazar, solicitar modificaciones o suspender los estudios puestos bajo su consideración (Anexo 1).
- Los CEI deben registrar los datos de las investigaciones que evalúen ante el RePIS (Anexo 1).

Sobre el consentimiento informado

El CoEIS sacó la Disp. 08/2008 para complementar esta regulación y aclarar que el consentimiento informado debe constar claramente el nombre de la institución referente, la dirección y el teléfono a la cual debe concurrir el participante en caso de presentar eventos adversos, que debe garantizar una atención de máxima complejidad disponible las 24 horas; así como el nombre y los datos del IP y el reemplazante, la póliza de seguros y donde el paciente puede realizar el reclamo, y los datos del CEI que evaluó el protocolo.

Sobre el registro

Se deberán inscribir: todas las investigaciones en seres humanos, los investigadores principales que conduzcan las mismas, y los centros en los que se desarrollen dichas investigaciones. Los formatos de registro aparecen en el Anexo II de la Resolución. Esta Resolución deroga, entre otras, a la Resolución Ministerial 213/04.

Ley 9694/2009 (28 de octubre de 2009). Crea el Sistema de Evaluación, Registro y Fiscalización de las Investigaciones en Salud (SERFIS). La autoridad de aplicación es el Ministerio de Salud de la provincia. Esta Ley recoge muchos de los elementos de la Resolución 22/2007**,** por lo que solo destacaremos las diferencias más llamativas[19]. La Ley prohíbe todo tipo de pago o compensación para los participantes en investigación (art. 6 h).

Composición y competencias del CoEIS

Respecto a la composición y las competencias del CoEIS, se mantienen las mismas que aparecen en la Caja 18 y len cuanto a las de la Autoridad de Aplicación, también son las mismas que las que indica la Resolución 22/2007. El art. 17 incluye una lista de las circunstancias que obligan a que un miembro del CoEIS se recuse (ver Caja 19).

La autoridad de aplicación

La autoridad de aplicación del SERFIS es el Ministerio de Salud de la provincia "...de Córdoba -o el organismo que en el futuro lo sustituyere-, quien tiene a su cargo el dictado de toda otra disposición complementaria o accesoria para las situaciones no previstas en la presente Ley" (art. 7).

Caja 19. Recusaciones de los miembros del CoEIS

- Ser, el integrante, cónyuge o pariente del investigador dentro del cuarto grado de consanguinidad o por adopción plena, segundo de afinidad o por adopción simple.

19 Llama la atención que la normativa de la provincia de Córdoba hace mucho énfasis en los conflictos de interés.

- Tener el integrante, su cónyuge o sus parientes consanguíneos, afines o adoptivos, dentro de los grados expresados, sociedad o comunidad con el investigador, salvo que la sociedad fuera por acciones.
- Ser acreedor, deudor o fiador del investigador.
- Haber sido denunciante o acusador del recusante o haber sido, antes de comenzar la evaluación del protocolo, acusado o denunciado por éste.
- Haber recibido el integrante, su cónyuge o sus parientes consanguíneos, afines o adoptivos, dentro de los grados expresados, beneficios de importancia, en cualquier tiempo, de alguno de los litigantes, o si después de iniciado el proceso hubiere recibido el primero, presentes o dádivas, aunque sean de poco valor.
- Ser o haber sido tutor o curador de alguna de las partes o haber estado bajo su tutela o curatela, o
- Tener amistad íntima o enemistad manifiesta con alguno de los investigadores.

Una de las responsabilidades de la autoridad de aplicación es promover la investigación en seres humanos (art. 8b), lo que podría entrar en conflicto con la misión de proteger a los participantes en la investigación.

> La Autoridad de Aplicación podrá, por resolución fundada, determinar en cualquier momento, con o sin dictamen del CoEIS, la suspensión de una investigación en seres humanos o revocar definitivamente una autorización cuando medien razones de riesgo para la salud pública o de peligro concreto para los participantes en la investigación que exceda el riesgo previsto. (Art. 9)

Los CIEI que revisan los protocolos para realizarse en instituciones públicas de la provincia

La Ley cambia un poco los CIEI que deben evaluar las investigaciones en seres humanos que se llevarán a cabo en el sector público provincial. El Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud Sexual y Reproductiva complementará los tres CIEI creados mediante la Resolución 22. Los CIEI que se habían creado para investigaciones en el área de salud materno infantil, ahora pasarán a ser el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud del Niño y del Adulto; y se mantienen los otros dos CEI, el de la Salud del Adulto y el de la Salud Mental, respectivamente. Los miembros de estos CEI serán designados por la Autoridad de Aplicación y tendrán asiento en el lugar que la misma determine. La Autoridad de Aplicación podrá crear, suprimir o fusionar los comités existentes (art. 23).

Llama la atención que los CIEI sean responsables de promover la investigación generada localmente (art. 19f). Al igual que en otras regulaciones los CIEI también son responsables de "Evitar conflictos de interés en la investigación biomédica" (art. 19d), algo que supera las capacidades de los miembros de un CEI y que suele delegarse en abogados especializados en estos temas.

Los CIEI deberán someter a revisión por el CoEIS todos los estudios que ya se mencionaron en la Resolución 22 y los estudios de "vacunas en cualquier fase; e investigaciones consideradas de alto riesgo" (art. 20 c y d).

El investigador

Es responsabilidad del investigador: "Brindar cobertura en la atención que la salud de los participantes requiera, de manera oportuna y gratuita, en los casos de eventos adversos graves o de toda otra necesidad surgida o relacionada con motivo de la investigación, tanto durante como una vez finalizada la misma" (art. 28.i).

> "Utilizar los datos relativos a la salud de las personas sólo a los fines para los que se prestó el consentimiento informado" (art. 28.k).
>
> "El investigador principal es el responsable primario de asegurar debidamente el proceso del consentimiento informado, pudiendo delegar en otro miembro responsable de la investigación el deber de informar, acreditar la comprensión de la información suministrada y recabar el consentimiento de cada potencial participante en la investigación" (art. 28.l).

En ningún momento se menciona la necesidad de verificar que el participante ha entendido el consentimiento informado y que el participante se adhiere a los compromisos adquiridos al firmar el consentimiento informado.

También le corresponde al IP: "Acreditar la contratación por parte del patrocinador de un seguro de cobertura de daños e indemnización para los participantes, cuando corresponda" (art. 28.ñ). Las pólizas de seguros que cubren a los participantes en investigación deben ser evaluadas por abogados especializados en pólizas de seguros. Se puede cuestionar la capacidad del investigador para verificar que dichas pólizas cubren adecuadamente a los participantes. Cuando se trata de estudios multicéntricos, esta función podría centralizarse, a nivel jurisdiccional o nacional, en un grupo de expertos.

Según el art. 30: "En el protocolo y en el consentimiento informado debe figurar el nombre de la compañía aseguradora y el número de póliza".

Sobre las infracciones a la ley

> Ante la posibilidad de una instancia judicial por reclamos, los jueces competentes serán exclusivamente los que se encuentran dentro del ámbito del territorio nacional. (Art. 31)

La Ley incluye sanciones que van desde el apercibimiento, pasando por multas, hasta la revocación de las autorizaciones otorgadas, incluyendo la censura del local en donde se hayan llevado a cabo las investigaciones conflictivas (art. 32). "Las sanciones que pudieran imponerse lo son sin perjuicio de otras consecuencias civiles, penales o deontológicas en que pudieran incurrir los infractores" (art. 33). Estas sanciones quedaron establecidas en la Resolución 1059 de 2011.

Además, según el art. 34 se debe crear un Registro Público de Infractores de la Ley y se tendrán en cuenta a los infractores reincidentes cuando se dan las autorizaciones para ejecutar nuevos protocolos. Este registro depende de la Unidad del Registro Provincial de Investigaciones en Salud También debe incluir información sobre las sanciones aplicadas. Este registro se estableció a través de la Disp. 24 del 2011.

La Disp. 37/2018 del CoEIS complementa esta Ley y establece que la jurisdicción de Córdoba se adhiere a la Norma Nacional 4008/17. Además, la Resolución 1211/2009, del 16 de febrero de 2009, establece que el CoEIS intervendrá en los dictámenes de los CEI, así como en la forma de consentimiento informado, sin perjuicio de otra documentación que el CoEIS considere pertinente presentar a la ANMAT. La CoEIS ha emitido disposiciones complementarias, a continuación, mencionamos las más relevantes.

Sobre el CEI

Según la Disp. 9, ninguna investigación que se vaya a realizar en un centro que cuente con un CEI acreditado puede ser evaluada por un CEI de otra institución, aun cuando el CEI estuviera acreditado. Esto impide que los investigadores sometan los protocolos a los CEI más laxos (el carrusel). Los CEI deberán mantener actualizada la información sobre los protocolos evaluados, recomendados, condicionados o rechazados

que hayan evaluado (Disp. 12), y son los responsables de inscribir las investigaciones en el registro RePIS (Disp. 19).

Relación entre el Ministerio de Salud de Córdoba y la ANMAT

El Ministerio de Salud de Córdoba ha celebrado varios acuerdos con la ANMAT para evaluar de forma interactiva las solicitudes de autorización de estudios de farmacología clínica que se presentan ante la ANMAT, así como para realizar tareas conjuntas de inspección, fiscalización y capacitación por ambas entidades.

La Resolución 1211, del 28 de agosto de 2019, afirma que para adecuarse a la Norma 4008/17, el patrocinador deberá presentar a la ANMAT un dictamen del protocolo emitido por el CoEIS.

Sobre las pólizas de seguros

Según la Disp. 20/2011, el seguro que cubrirá los eventos adversos debe figurar en la forma de consentimiento informado y la póliza debe estar disponible en castellano. La Disp. 25/2011 añade que la aseguradora contratada tiene que ser reconocida por la Superintendencia de Seguros de la Nación, ratifica que debe estar en castellano y se debe presentar junto con el protocolo, así como el comprobante de su pago, y se tiene que indicar el nombre del protocolo y el número de pacientes que se tiene intención de incluir en la investigación.

También debe incluir los datos de quienes contratan la póliza (patrocinador o promotor, IP y sede donde se realiza la investigación). Se requerirá la presentación de la póliza para todo tramite de registro. Los consentimientos informados deben hacer mención del número de la póliza contratada y los datos de contacto de la aseguradora.

La Disp. 31 de 2015 deroga a la Disp. 25 de 2011 pero mantiene que la aseguradora debe tener un referente o sede en Argentina, y tiene que estar reconocida por la Superintendencia de Seguros de la Nación. La póliza debe estar redactada en castellano y deberá consistir en un seguro de responsabilidad civil para investigaciones clínicas. Se debe incluir la información sobre la investigación que está asegurada, el número del protocolo, el investigador principal y el centro donde se ejecuta. Debe tener vigencia desde que se recluta al primer paciente hasta el final del estudio. Se tendrá que presentar para todos los tramites frente al CoEIS, y el consentimiento informado debe incluir información sobre la póliza y la forma de identificación.

Sobre la recolección y almacenamiento de material biológico

Disp. 21 de 2011. Las muestras que se utilizaran para estudios genéticos requieren un consentimiento informado especifico y doble instancia de evaluación (CEI y CoEIS). El material biológico obtenido en una investigación solo se podrá usar para los objetivos previstos por la misma. El lugar donde se almacenarán esas muestras debe figurar en el consentimiento informado, al igual que la duración del almacenamiento y el compromiso con destruir las muestras.

Según la Disp. 26 de 2013, las muestras biológicas no referidas a investigaciones genéticas no requieren doble instancia de evaluación, ni un consentimiento informado especifico, pero el consentimiento informado que se use deberá decir que no se utilizarán para hacer estudios genéticos.

Sobre el reclutamiento de personas en edad fértil

Disp. 29 de 2015. En las investigaciones que en su diseño y desarrollo contemplen el reclutamiento de personas en edad y condiciones de procrear, sea hombre o mujer, el patrocinante deberá proveer de manera gratuita el/los métodos anticonceptivos de elección permitidos en el estudio. Esta información deberá constar en el consentimiento informado.

Aprobación de las investigaciones reguladas

Disp. 37/2018. Las investigaciones reguladas son las que están comprendidas en el ámbito de aplicación del Régimen de Buenas Prácticas Clínicas de la ANMAT, es decir, las que se rigen por su Disp. 4008 de 2017, que patrocinan las empresas para luego solicitar el permiso de comercialización de estos productos.

Todas las investigaciones reguladas deben ser evaluadas por un CEI y refrendadas por el CoEIS, para luego ser registradas en el RePIS. La refrendación consiste en la firma de tres o más miembros del CoEIS del dictamen aprobado por el CEI.

Toda investigación de Fase I y de Bioequivalencia requerirá apelar al recurso de doble evaluación por parte del CoEIS. La Disposición describe como hay que apelar la decisión en este tipo de estudios y para otros sometidos a doble evaluación.

Consentimiento informado

Según la Disp. 7 el consentimiento informado debe incluir los datos de la institución referente (la que prestará servicios de salud al participante en caso necesario), y el CEI debe evaluar el convenio inobjetable con la institución de referencia. Además, según la Disp. 8, también deben figurar los datos del CEI que aprobó el estudio, incluyendo el horario de atención, y los datos de la póliza de seguros.

En el caso de menores, según la Disp. 41/2021, para que los menores de edad. comprendidos entre los 13 y los 17 años inclusive, puedan participar en investigaciones, el formulario de consentimiento informado deberá ser firmado por la persona menor de edad y, además, cuando la investigación tenga carácter experimental, por ejemplo, en los ensayos clínicos, deberá ser firmado también por el representante legal del participante.

Sobre los informes de reacciones adversas

Se emitió la Disp. 42/2021 para mejorar los informes de reacciones adversas. Los CEI deben registrar en el RePIS los eventos adversos serios seguidos de óbito, y la cancelación/finalización del estudio. El CEI debe solicitar información al investigador sobre todos los eventos adversos, eventos adversos serios, las reacciones de medicamentos y reacciones adversas medicamentosas serias, e inesperados que surjan en el centro o a nivel internacional, con la frecuencia que cada CEI determine. Cuando en el transcurso de cualquier ensayo se observe un aumento de los riesgos respecto a los beneficios, el CEI debe informar al CoEIS.

Regulación de la investigación en salud en la provincia de Santa Fe

La Ley 12391 de 2004 creó el Registro Provincial de Comités Hospitalarios de Bioética. Estos debían constituir una red e integrarse a la Red Nacional de Comités. El Ministerio de Salud era el responsable de implementar la Ley y, además, de crear el Registro y proveer asistencia técnica a los comités, también

debía establecer convenios con universidades públicas, privadas y con el CONICET para promover el desarrollo de la investigación en ética clínica. Estos comités no se establecieron para evaluar ni aprobar protocolos de investigación clínica.

A través de la Resolución 1084/2011 se creó el Comité Provincial de Bioética para asegurar la protección de los sujetos desde la perspectiva de los derechos humanos, la equidad, la justicia, la solidaridad y el derecho a la salud; y para adherirse a las normativas y declaraciones éticas que ya se habían emitido a nivel internacional y nacional.

En ese momento, la normativa del Ministerio de la Salud de la Nación era de aplicación obligatoria en los organismos dependientes del Ministerio de Salud, la Seguridad Social y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI), y se había invitado a las jurisdicciones provinciales a adherirse a los siguientes lineamientos: Resolución 1490/07 del MSN —*Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos*— y las Disposiciones 1310/09 y 6677/10 de la ANMAT. Sin embargo, se consideró que, para lograr una verdadera protección de los participantes en investigación, era importante lograr que alguien monitoreara el cumplimiento de dichas normas y garantizara que los protocolos de investigación fueran evaluados y supervisados adecuadamente desde el punto de vista ético. De ahí surgió la necesidad de crear el Comité Provincial de Bioética en Santa Fe y en otras provincias de Argentina.

Características del Comité Provincial de Santa Fe

Debe estar constituido por profesionales de reconocida trayectoria académica y científica en el campo de la investigación en salud, de derechos humanos y de bioética, que representan a diversas disciplinas. A diferencia de otros comités provinciales, la regulación dice que: "Se invitará a un representante del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos y su funcionamiento será coordinado desde la Dirección Provincial de Bioquímica, Farmacia y Droguería Central de esta Jurisdicción" (art. 2).

La Resolución 1084/2011 dice que: "El Comité Provincial de Bioética tendrá a su cargo la capacitación, el asesoramiento y la acreditación de los Comités de Ética en la Investigación (CEI) creados o a crearse en los efectores de salud de la Provincia de Santa Fe" (art. 3).

Las funciones del Comité Provincial figuran en la Caja 20. Para el cumplimiento de sus funciones de capacitación y asesoramiento, el Comité podrá incorporar a docentes e investigadores, a través de convenios con las Universidades Nacionales ubicadas en la Provincia de Santa Fe (art. 6).

En el 2013, se creó una Dirección Provincial de Promoción Científica en Ciencias de la Salud en la Secretaría de Estado de Ciencia, Tecnología e Innovación para propiciar la promoción, regulación y evaluación de investigación científica en Ciencias de la Salud. Esta Dirección, además de promover la investigación, tenía que implementar un sistema de regulación bioética en el campo de la salud, algo que ya estaba haciendo el Comité Provincial de Bioética, por lo que se consideró necesario consolidar ambas estructuras. La Resolución conjunta 2216/2013 implementa, en el ámbito de la provincia de Santa Fe, el Sistema Provincial de Bioética vinculado a las Investigaciones Biomédicas, contando con la participación conjunta de la Secretaría de Estado de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Ministerio de Salud, e integrando al Comité Provincial de Bioética al Sistema Provincial de Bioética.

En 2014, mediante el Dcto. 661/2014, la provincia de Santa Fe se adhiere a lo establecido en la Resolución 1480/2011 (*Guía para Investigaciones en Salud Humana*), modificada por la Resolución 1928/2011 del MSN.

Ley 13937/2020. Investigaciones en salud que involucren a seres humanos como participantes. Esta Ley incorpora los principios de la declaración de Helsinki; las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación en Humanos (CIOMS-OMS); la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos

(UNESCO, 2005); la Resolución 1480/11 del Ministerio de Salud de la Nación; la Disp. 6677/10 de ANMAT; y el art. 58 del Código Civil y Comercial Argentino (art. 3).

Especifica que los responsables de la investigación no deben haber sido sancionados por violaciones éticas o disciplinarias ni por los Colegios profesionales respectivos, ni por la autoridad sanitaria jurisdiccional (art. 8).

Todas las investigaciones que se quieran realizar en la provincia que involucren medicamentos no autorizados a nivel nacional deben haber sido aprobadas por la ANMAT, por un CEI acreditado por el Ministerio de Salud de la provincia y el director de la institución donde se vaya a realizar la investigación; y se deben ofrecer garantía de asistencia a los participantes ante cualquier riesgo/evento adverso surgido por su participación en la investigación, a través de la contratación de seguros y el compromiso de asistencia en la institución de salud donde se realiza la investigación (art. 10).

Caja 20. Funciones principales del Comité Provincial de Bioética de la provincia de Santa Fe (art. 5)

- Entender sobre los fundamentos y los principios que sustentan la regulación y el resguardo de la ética y los derechos humanos en las investigaciones biomédicas, así como sobre todos sus procedimientos operacionales necesarios en el territorio santafesino, en el marco de las normativas nacionales e internacionales vigentes.
- Proponer reglamentaciones al Ministerio de Salud en base a un ordenamiento donde se incluyan, en un solo cuerpo normativo, las normas nacionales a las que se adhiere enmarcadas en las normativas internacionales de referencia.
- Evaluar ciertos proyectos de investigación que impliquen riesgos importantes para la sociedad, de acuerdo con criterios a definir periódicamente por el Ministerio de Salud.
- Implementar un Registro de Comités de Ética de Investigación (CEI) para lo cual se convocará a todos aquellos CEI que estén funcionando en el territorio provincial a inscribirse en un registro, debiendo indicar la integración de sus miembros, los campos disciplinares de los mismos y la periodicidad de sus reuniones.
- Crear un Registro de Protocolos de Investigación que se hayan presentado para su evaluación y un Registro de Investigadores a cargo de los mismos.
- Publicar toda la información registrada en la página web del gobierno provincial, siendo de público acceso. En aquellos efectores en donde se presenten protocolos de investigación y que no hayan conformado aún sus comités, se promoverá la creación de los mismos.
- Servir como instancia de apelación de los proyectos o protocolos rechazados por los CEI acreditados en la Provincia, por parte de los investigadores o patrocinadores, así como recibir para su evaluación todos aquellos protocolos que generan controversias o discrepancias y/o que presen ten manifiestos conflictos de interés con alguno o algunos de los miembros de un CEI actuante en primera instancia.
- Planificar e implementar la capacitación periódica de los CEI, especialmente en lo relacionado a:
- Las normas éticas de investigación establecidas a nivel nacional e internacional y su interpretación ajustada a los contextos locales.
- Conocimientos sobre el grado de riesgo de la participación humana en investigación biomédica, para los miembros de los comités no pertenecientes al campo biomédico.

- Perspectiva de los derechos humanos y del derecho a la salud para la discusión de la problemática vinculada a la investigación biomédica en seres humanos.
- Implementar la acreditación de los CEI que cumplan con los procedimientos mencionados y funcionen de acuerdo con la normativa vigente y promover la conformación de una Red de CEI, a fin de que intercambien información, criterios, conocimientos, etc.

El art. 12 crea un Comité Provincial de Bioética (CPB), que actuará en el ámbito del Ministerio de Salud, con las funciones que aparecen en la Caja 21. Según el art. 13, este Comité estará constituido por, al menos, siete (7) profesionales de distintas disciplinas, incluyendo expertos en el campo de la salud pública, la investigación en salud y la bioética. Sus miembros serán designados por el Poder Ejecutivo a propuesta del Ministerio.

Se impone el pago de una tasa por la revisión y el registro de los proyectos. El Poder Ejecutivo determinará su monto a propuesta del Ministerio de Economía y del Ministerio de Salud. Los fondos obtenidos serán destinados a garantizar el funcionamiento del CPB y a promover investigaciones no patrocinadas por la industria, priorizando las políticas en salud pública (art. 16).

Sobre los CEI

El objetivo fundamental de un CEI es evaluar las investigaciones en salud humana de modo tal de garantizar un balance apropiado entre el avance de la ciencia, la protección de los derechos humanos, el derecho a la salud y el interés público[20] (art. 18). Las resoluciones de los CEI tienen carácter vinculante para el investigador (art. 19) aunque, como acabamos de ver y como dice el art. 20.h, el CEI debe informar de inmediato todos los protocolos al Comité Provincial de Bioética, para su revisión.

Los CEI deberán priorizar el bienestar de los sujetos participantes por encima del interés de la ciencia o de la sociedad, y evaluar si los beneficios previstos justifican los riesgos conocidos para los participantes (art. 20.b). Además, deberán proteger especialmente a las poblaciones vulnerables como niños/as, mujeres embarazadas, enfermos/as mentales, personas con discapacidad, personas privadas de la libertad, minorías étnicas y, en general, a aquellas personas en condiciones socioeconómicas desfavorables, entre otros (art. 20.c).

Los CEI deben rechazar las investigaciones que no cumplan con los requisitos éticos, no sean de buena calidad científica y no sean éticamente aceptables, debiendo extenderse esta garantía a todo el proceso de la investigación; y deben comunicar inmediatamente al Comité Provincial de Bioética los protocolos que hayan rechazado (art. 20.d).

Los CEI deben poner a disposición de los participantes los resultados globales de la investigación de forma comprensible, ofrecerles la información obtenida en el marco de la investigación sobre su estado de salud individual[21] (art. 20.j) y velar, a través de su explicitación en el consentimiento informado[22], por la prestación de asistencia médica, así como por la continuidad del tratamiento post ensayo, en caso de que correspondiere (art. 20.k).

El número de sus integrantes deberá ser mayor o igual a cinco (5) y menor a quince (15), y conjuntamente deben tener experiencia en cuestiones éticas, científicas y legales. Cuando sea necesario podrán solicitar asesoramiento adicional, pudiendo incorporar la opinión de expertos externos (art. 22).

20 Este objetivo difiere de lo establecido en los otros marcos regulatorios que hemos incluido en este informe.

21 Desconocemos si esto se aplica a los estudios multicéntricos patrocinados por la industria farmacéutica, y en caso afirmativo si se cumple.

22 Llama la atención que solo tengan que vigilar la inclusión de esos elementos en el consentimiento informado, sin tener que asegurar que los participantes reciben los beneficios prometidos.

Caja 21. Funciones del Comité Provincial de Bioética (art. 14)

- Implementar los procedimientos necesarios para ejercer la regulación y el resguardo de la ética y los derechos humanos en las investigaciones en salud en el territorio provincial;
- Proponer al Ministerio de Salud las reglamentaciones que, a su entender, resulten necesarias para alcanzar los objetivos de la ley;
- Implementar un Registro de Investigaciones en Salud que hayan superado las instancias de evaluación y aprobación para su realización [23], el que será de acceso público a través de la página web oficial del Gobierno de la Provincia;
- Proponer al Ministerio de Salud protocolos de acreditación de los Comités de Ética en Investigación (CEI);
- Publicar en la página web oficial del Gobierno de la Provincia el listado de los CEIs que cumplan con los requisitos de acreditación establecidos por la presente;
- Implementar auditorías en los espacios físicos donde se realizan las investigaciones, a fin de verificar el resguardo de todos los aspectos que contribuyan a las buenas prácticas clínicas;
- Ofrecer capacitación a los miembros de los CEI acreditados y promover la constitución de una Red de CEI a fin de que intercambien información, criterios de evaluación y conocimientos, potenciando la eficacia de su tarea en la protección de los sujetos de investigación;
- Proponer al Ministerio de Salud la celebración de convenios de cooperación con Entes Públicos, Privados y, en general, con aquellos sujetos previstos en el orden jurídico vigente que tengan el interés común de promover un marco ético en la realización de las investigaciones en salud; e,
- Actuar en calidad de instancia revisora de los proyectos de investigación rechazados por los CEI acreditados y asumir la evaluación de todas aquellas investigaciones que generen controversias o discrepancias y/o que presenten potenciales riesgos para los participantes o para la sociedad y/o que presenten manifiestos conflictos de interés con alguno o algunos de los miembros de un CEI que hubiere actuado en forma previa.

Los CEI deberán exhibir pertenencia o vinculación a una institución académica o entidad prestadora de servicios de salud, es decir, hospitales, sanatorios, centros o institutos de atención médica, debidamente habilitados por la autoridad competente; universidades públicas o privadas; y centros de investigación en salud pública, epidemiología, ciencias sociales y ciencias de la salud (art. 23). Los CEI podrán solicitar su acreditación a la Autoridad de Aplicación por conducto del Comité Provincial de Bioética y, cuando la obtengan, serán incluidos en el correspondiente registro provincial (art. 25).

Las sanciones por violar esta Ley van desde el apercibimiento hasta la inhabilitación para operar en el territorio provincial (art. 27).

23 A diferencia de otros registros (i.e. el de CABA) no incluye los proyectos rechazados.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

La ANMAT se creó en 1992 (Dcto. 1490/1992, 27 de agosto de 1992) como organismo descentralizado de la APN. Según el artículo 2 del Decreto de creación, la ANMAT depende técnica y científicamente de las normas que imparte la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitaria del Ministerio de Salud, con un régimen de autarquía económica y financiera, y con jurisdicción en todo el territorio nacional.

En 2007, el diario *Clarín* publicó una entrevista con el interventor de la ANMAT en la que este último afirma que se rechazan pocos protocolos y

> ...tampoco encontramos muchas fallas en las inspecciones, pero cuando las hallamos somos severos: desde el año 2000 se iniciaron 28 sumarios, y en 18 casos se impusieron sanciones – en cuatro al médico y al laboratorio patrocinador, en cinco solo al laboratorio y en nueve solo al investigador – por falta de reportes, falseamientos en los informes, irregularidades en la obtención de consentimiento del paciente y otras fallas. También pusimos multas. Hasta ahora, de 575.000 pesos a los laboratorios y de 182.000 pesos a los médicos [1USD=3 pesos argentinos en 2007]. (Sayola, 2007)

En el 2010, se aprobó el programa ANMAT con el objetivo de fortalecer sus capacidades de regulación, fiscalización y vigilancia en las áreas de medicamentos, alimentos y tecnología médica a través de una estrategia conjunta que permitiera la articulación a nivel jurisdiccional, regional y nacional. Entre los objetivos específicos figuraban: desarrollar mecanismos ágiles y confiables de conectividad entre las distintas jurisdicciones, tender a la armonización de los instrumentos de fiscalización de las distintas jurisdicciones y promover el intercambio de información entre las mismas, y fortalecer la capacitación de los recursos humanos.

La estructura organizativa de la ANMAT fue aprobada a través del Dto. 1271/2013 y fue complementada por la Disp. 4548 en 2014. La ANMAT consta de tres direcciones: Dirección Nacional de Productos Médicos, Dirección General de Asuntos Jurídicos, Dirección General de Administración; y tres institutos: el INAME, el INAL y el Instituto Nacional de Productos Médicos.

El INAME consta de 4 grupos de trabajo (Fiscalización y Gestión de Riesgo; Vigilancia de Sustancias Sujetas a Control Especial; Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos; y DERM). La gestión de los ensayos clínicos se realiza desde este último que a su vez consta de dos departamentos: el Departamento de Ensayos Clínicos y el de Registro de Medicamentos[24].

Cabe destacar que, en 2016, la ANMAT empezó a publicar una lista de los estudios denegados y de los que fueron observados y el patrocinador dejo de responder. Sin embargo, en agosto de 2023, el último estudio que aparece en la lista tiene fecha de 2021[25].

El desempeño de la ANMAT ha recibido críticas. Por ejemplo, en 2017, Juan Carlos Tealdi escribió que se han dado casos en que un CEI ha rechazado un protocolo e informado a la ANMAT que su realización podría poner en riesgo a las personas incorporadas al experimento, sin embargo, el organismo no intervino y dejó que se realizara el ensayo en otros centros del país.

24 Los presupuestos de la Agencia se encuentran disponibles en este enlace: https://www.argentina.gob.ar/anmat/transparencia/presupuesto

25 ANMAT. Desistidos y denegados 2016-2021 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/09/desistidos_y_denegados_2011-2021.pdf

Las deficiencias de la ANMAT se deben, al menos en parte, a que el número y complejidad de los experimentos médicos ha ido en aumento, y los recursos de la agencia se han quedado estancados y son insuficientes para realizar sus funciones.

Auditoría de la ANMAT

Más recientemente, en el 2020, la Auditoría General de la Nación realizó una auditoria de la ANMAT para verificar el cumplimiento del Régimen de Buena Práctica Clínica al implementar los Estudios de Farmacología Clínica en seres humanos. El periodo auditado comprendió entre el 1 de junio de 2016 y el 31 de marzo de 2019 y los criterios de evaluación fueron la Disp. 6677/10 de la ANMAT y la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud Púbica de la Nación.

A continuación, describimos la metodología que se utilizó para hacer la auditoría y los recursos y procesos de la ANMAT para realizar las funciones que tiene asignadas con relación a los ensayos clínicos, y las conclusiones principales.

Metodología utilizada en la auditoría de la ANMAT

- Revisión de:
  - 157 expedientes de estudios de farmacología clínica (aprobados, desistidos/denegados), informes periódicos e informes semestrales.
  - 78 expedientes referidos a inspecciones; protocolos de inspección, planes de inspección, planillas de inspección, actas de inspección e informes técnicos finales.
  - Informes de reacciones adversas de medicamentos serias o inesperadas (RAMSI),
  - El libro de actas.
- Entrevistas, incluyendo con los funcionarios responsables de las áreas técnicas de Ensayos Clínicos de la Dirección de Evaluación y Registros de Medicamentos; y
- Una visita *in situ* de tres días.

Funciones y recursos del Área de Ensayos Clínicos de la ANMAT

La misión del Área de Ensayos Clínicos de la ANMAT es asegurar el cumplimiento del Régimen de Buenas Prácticas Clínicas por medio de la evaluación técnica de los Ensayos de Farmacología Clínica (EFCA), y cuenta con tres sectores que realizan tareas diferenciadas pero que están interrelacionadas: Evaluación, Seguridad e Inspecciones.

Sector Evaluación. Evalúa la documentación que el patrocinador presenta previo al inicio de cada ensayo (monografía del producto, protocolo, documentos regulatorios, formularios de consentimiento informado y otra información técnica) que se va a ejecutar en Argentina, en cumplimiento de la normativa nacional y los lineamientos internacionales, y suelen utilizar los formularios EFCA 1 y EFCA 2. En base a esta revisión pueden recomendar o denegar el inicio del estudio. Si se introducen correcciones al protocolo o al consentimiento informado, estas enmiendas tienen que ser aprobadas por el CEI correspondiente y la ANMAT antes de su implementación.

En esta sección trabajaban 10 médicos (9 como evaluadores de ensayos clínicos, cada uno con una especialidad diferente, y una coordinadora que, además de ser médico, cuenta con una Maestría en Investigación Clínica Farmacológica). Además, hay 5 empleados administrativos que revisan los

documentos de la EFCA 2 (documentos sobre los investigadores y centros de investigación) y EFCA3 (contiene las enmiendas).

El EFCA 1 incluye toda la documentación relacionada con el protocolo, y la EFCA 4, muestra los cambios realizados y la relevancia de la nueva información para los riesgos previstos y los beneficios esperados del estudio.

Entre el 1 de junio de 2016 y el 31 de marzo de 2019, la ANMAT revisó 450 estudios de farmacología clínica, 365 de ellos (81%) eran estudios de Fase III. La auditoría se centró en los estudios de Fase I y II (85) por considerarse más peligrosos, y en ellos participaron 2931 sujetos, el 15% de ellos vulnerables.

Las especialidades sobre las que se desarrolló la mayor cantidad de estudios durante el periodo estudiado fueron: reumatología, oncología y neumología.

Sector Seguridad. En esta sección trabajan tres médicos. Los informes de seguridad llegan al área de ensayos clínicos por dos vías distintas:

- Por correo electrónico: existe una casilla de correo para que el patrocinador del estudio informe las reacciones adversas a medicamentos serias e inesperadas (RAMSI) nacionales y otra para los internacionales. Esto permite, utilizando un formulario CIOMS, que se informen de manera inmediata las reacciones adversas individuales que hayan ocurrido. En función de la información recibida, el evaluador puede requerir al área de Inspecciones que realice una inspección.
- Por expedientes: la ANMAT recibe informes semestrales expeditos o informes del Comité Independiente de Monitoreo de Datos. El evaluador analiza la información y en el caso de generarse una objeción, se genera un Informe de Objeción, o se eleva el informe al Área de Inspecciones.

El área de Seguridad obtiene la siguiente información:

- EFCA 5. Informes periódicos por cada investigador con información acerca del avance del estudio en su centro. Al menos una vez al año.
- Los desvíos del protocolo.
- El patrocinador presenta Informe Final del patrocinador y los que han preparado por cada uno de los investigadores.
- Resultado final del estudio dentro del año posterior al cierre del mismo que presenta el patrocinador.

Sector Inspecciones. Esta sección verifica el cumplimiento de las BPC y en ella trabajan seis médicos. En las visitas de inspección se revisan las historias clínicas y toda la información sobre el ingrediente IFA.

Para establecer los centros que se van a inspeccionar se tiene en cuenta las siguientes características de los estudios:

- La inclusión de población vulnerable
- La fase, dando prioridad a las fases iniciales (Fase I y II)
- El riesgo, dando prioridad a los estudios con productos de investigación que acarrean un riesgo elevado

También hay criterios para escoger al investigador:

- Alto reclutamiento en relación con los otros investigadores del estudio
- Alta o baja incidencia de RAMSI en relación con resto de investigadores

- Antecedentes del investigador en estudios previos
- Participación en un número significativo de estudios
- Cualquier información relevante recibida en los informes de seguridad y/o periódicos que, a criterio de ANMAT, amerite una inspección
- Denuncias recibidas por conducta inapropiada del investigador

La intención de realizar una inspección se comunica al patrocinador 15 días antes. Se realiza una entrevista inicial con el IP y un representante del patrocinador. Se revisa la documentación esencial, los consentimientos informados y los datos registrados. Se revisa el manejo de los productos de investigación. Al terminar la inspección, se escribe un acta de cierre que puede concluir de tres formas:

- Ninguna acción indicada
- Indicación de acción voluntaria
- Indicación de acción oficial:
  - → Como medida preventiva. Puede suspender temporalmente el reclutamiento en ese centro, suspender temporalmente el desarrollo del estudio en ese centro o restringir al investigador para la realización de nuevos estudios.
  - → Como medida definitiva. Puede suspender definitivamente el reclutamiento en ese centro; suspender definitivamente la implementación del estudio inspeccionado en el centro; suspender de forma definitiva todos los estudios que se realizan en el centro; suspender del estudio inspeccionado en todos los centros del país; indicar al patrocinador la necesidad de intensificar el monitoreo en el centro; indicar al patrocinador que se deben rechazar los datos generados en el centro; notificar a la autoridad o colegio profesional competente para otorgar la habilitación profesional del investigador, a la autoridad sanitaria de la jurisdicción y al CEI que aprobó el estudio; sanción administrativa y/o legal al investigador, patrocinador u OIC, previo desarrollo del sumario correspondiente.

Durante el periodo del estudio, la ANMAT realizó 77 inspecciones, de las cuales 75 fueron a centros de investigación, y dos a los patrocinadores del estudio. El 67,5% de las inspecciones a centros de investigación se realizaron en Buenos Aires. En total, la auditoria revisó 75 expedientes de inspecciones a centros de investigación, 2 inspecciones a patrocinadores y 8 inspecciones porque el centro había pedido autorización para realizar estudios de Fase I y/o bioequivalencia.

Los resultados más recurrentes pertenecen a las siguientes categorías:

- Registros de ensayos clínicos inadecuados e inexactos.
- Incumplimiento de la delegación de funciones.
- Deficiencias en el proceso de obtención y/o documentación del consentimiento informado.

En todos los casos, después de cada inspección, la ANMAT emitió indicaciones de medidas a tomar que en la mayoría de los casos fueron de acción voluntaria, pero el 25% de las inspecciones (n=19) incluyó alguna indicación de acción oficial al patrocinador, al IP o a ambos.

Al realizar el cruce entre los 85 estudios de Fases I y II aprobados durante el periodo auditado y las 77 inspecciones a centros de investigación realizadas a estudios de cualquier fase, se observa que se inspeccionaron 2 de 450 centros involucrados (este número de 450 se refiere a pares investigador-protocolo, y en un mismo centro se pueden estar ejecutado varios protocolos); por lo que la ANMAT realizó tareas de fiscalización en el 0,44% de los centros de investigación involucrados en estudios de Fase I y II durante el periodo auditado.

Resultados principales de la auditoría

No hay una correlación adecuada entre las competencias que el régimen de BPC otorga a la DERM y la cantidad de inspecciones realizadas durante el período auditado, en relación con el volumen de estudios y centros involucrados.

- Los recursos humanos asignados para desarrollar las tareas de inspectoría son insuficientes, por lo que se hacen pocas inspecciones.
- La modalidad de contratación de personal no asegura la continuidad y estabilidad de las acciones desarrolladas por el actual Departamento de Ensayos Clínicos, por lo que se pierde la experiencia adquirida.
- Se advierte una subejecución presupuestaria de las partidas asignadas a la actividad programática "Evaluación Clínica de Medicamentos", destacándose en particular la nula ejecución para el ejercicio 2016[26]. En relación con los años 2017 y 2018, la ejecución fue del 9,58% y del 34, 64%, respectivamente.
- Las actuaciones referidas a la aprobación y fiscalización de estudios de farmacología clínica en seres humanos durante el periodo auditado se tramitan en una multiplicidad de herramientas informáticas. No contar con un sistema informático unificado representa un riesgo para la oportunidad, integridad y confiabilidad de la información, y es ineficiente.
- El nuevo sistema informático de ensayos clínicos (Expedientes de la Plataforma Digital de Ensayos Clínicos ECLIN) desarrollado por ANMAT no está totalmente activo, no está habilitada la carga de las etapas EFCA 4 y EFCA 5 que fiscaliza el área de seguridad, y presenta algunas dificultades en su operatividad y visualización:
  - → Permite que el patrocinador cargue los datos incurriendo en errores, suministrando información donde no corresponde sin que surjan ventanas de alerta en el sistema.
  - → No presenta información clara sobre la manera de acceder primero a la información vigente.
  - → No permite realizar filtros ni vincular datos.
  - → No contempla la carga de las tareas de fiscalización.
  - → No permite visualizar los RAMSI reportados en de cada estudio.
  - → No presenta la información sobre los investigadores principales y los centros de investigación de manera unificada.
- El sistema de gestión de documentos electrónicos no tiene habilitadas todas las funciones y no es accesible a terceros, para que se pueda hacer una auditoría. Esto hace que cada sector tenga que desarrollar sus propias bases de datos.
- El programa ANMAT Federal presenta un desarrollo incipiente. En el periodo auditado se suscribieron actas acuerdo con CABA, Misiones, Salta y Córdoba y se realizaron reuniones con la mayoría de las jurisdicciones para armonizar criterios con respecto a la autorización y acreditación de centros y comités de ética.
- Según los indicadores de gestión, ANMAT ha cumplido las metas propuestas, con la excepción del segundo semestre de 2016. No obstante, hay que tener en cuenta que la agencia ha reducido las metas, por ejemplo, a partir del 2017 ha bajado el número de inspecciones a desarrollar en alrededor del 30%.
- Si bien las acciones de fiscalización desarrolladas por ANMAT a través de inspecciones a los centros de investigación se ajustan a los criterios establecidos por la Disp. 6677/10, estas no tienen un impacto significativo en relación con el total de estudios aprobados. El hecho de que, en cada inspección realizada, la ANMAT identificara problemas da cuenta de la necesidad de aumentar el volumen de inspecciones.

26 Esto podría responder a prioridades políticas. Si bien ha habido interés en atraer investigación clínica a Argentina, no todas las administraciones han tenido interés en fortalecer las actividades de supervisión y monitoreo de la ANMAT.

- No están definidos los criterios por los cuales, al concluir el proceso de inspección, se realiza cada tipo de indicación de acción oficial o voluntaria, ya sea para el patrocinador o para el IP.
- La documentación que requiere ANMAT no asegura el cumplimiento efectivo de capacitación del régimen de buenas prácticas clínicas que requiere la normativa nacional vigente; en una gran proporción de expedientes de las inspecciones se advierte la falta de dicha capacitación.
- El proceso de inspecciones desarrollado por ANMAT se basa en la información requerida al patrocinante sin contrastar dicha información con la que aparece en los expedientes, a fin de garantizar que sea la que efectivamente está aprobada y aún vigente.

Recomendaciones de la auditoría

- Asignar recursos humanos al Servicio de Inspecciones para garantizar un programa de fiscalización acorde a la Disp. 6677/10.
- Asegurar la estabilidad laboral de los funcionarios.
- Integrar toda la información en un sistema operativo único que permita el acceso a información confiable, actualizada e integra, extraer datos y realizar los filtros necesarios para un mejor análisis.
- Desarrollar de forma completa el sistema ECLIN y evaluar la pertinencia de desarrollar las herramientas informáticas para facilitar los trabajos de las áreas involucradas.
- Implementar el sistema con todas las funciones a fin de agilizar y facilitar todos los trámites asociados. Evaluar la pertinencia de vincular el sistema de documentos electrónicos al sistema ECLIN.
- Continuar con la implementación del programa ANMAT Federal a fin de fortalecer las capacidades de regulación, fiscalización y vigilancia del nivel nacional y provincial para el cumplimiento del régimen de BPC.
- Explicitar las prioridades de intervención a fin de que se asegure la fiscalización de aquellas situaciones que representen un mayor riesgo.
- Fortalecer las acciones de fiscalización, asegurando que se inspecciona una mayor proporción de los estudios aprobados y centros involucrados.
- Implementar una instancia de capacitación obligatoria en el régimen de BPC nacional a todos los actores vinculados al estudio.

Violaciones éticas y administrativas durante la realización de ensayos clínicos

En Argentina se han documentado varios casos de violación de la regulación vigente y/o de los derechos de los participantes durante la implementación de los ensayos clínicos. Estos casos se han descrito en la literatura y nos limitaremos a enumerar las referencias a los documentos originales.

En el año 2000, el *Washington Post* publicó una serie de artículos en los que se describieron irregularidades durante la realización de ensayos clínicos en América Latina, y uno de ellos está dedicado a la Argentina (De Young K., 2000).

Tealdi (2017) describe el estudio de seguridad y eficacia de solitromicina comparada con moxifloxacino en el tratamiento de neumonía bacteriana de la comunidad. Este estudio fue patrocinado por CEMPRA

Pharmaceuticals. Todos los pacientes incluidos en Argentina fueron expuestos al riesgo de hepatitis tóxica por incumplimiento administrativo del deber del Estado de proteger la vida, la salud y la integridad de las personas.

Horacio Verbitsky (2017) compiló una lista de 17 expedientes aprobados por la ANMAT que no se deberían haber aprobado. En 2013, la Declaración de Berna publicó los estudios realizados en Argentina que fueron patrocinados por empresas farmacéuticas suizas y violaron las regulaciones vigentes. El libro sobre ensayos clínicos y ética en América Latina (Ugalde & Homedes, 2012) incluye dos capítulos sobre ensayos clínicos en Argentina y en ambos se discuten casos de violaciones a los derechos de los participantes o de la regulación de ensayos clínicos.

Tealdi *et al.* (2006) denunciaron que los investigadores se llevan los pacientes afuera del hospital público en que captan a los mismos. Las compañías farmacéuticas hacen investigación con el pago de las obras sociales.

La Ciudad Autónoma de Buenos Aires auditó los proyectos de investigación que se realizaron en los hospitales públicos durante 2006 (AGCBA, 2006). Al informar sobre esta auditoría, Clarín escribió:

> ... en todos los hospitales, la constante fue que la mayoría de los ensayos no cuentan con los certificados de aprobación del hospital y ni siquiera de la ANMAT..., esto podría dar origen a denuncias penales contra los investigadores y directivos de los hospitales, ya que sólo se pueden hacer ensayos clínicos con autorización de la ANMAT. La legislación también exige que los ensayos estén respaldados por una póliza de seguros, para cubrir eventuales daños. Eso ocurre sólo en 26% de los casos. (...) Esta auditoría también abordó en uno de los puntos más polémicos de estos estudios: su financiación, en su mayor parte proveniente de laboratorios extranjeros. Esos laboratorios les pagan a los médicos para que hagan los estudios y la Ciudad les "invita" a que hagan algún aporte para el hospital. Según la auditoría, por cada paciente involucrado en los ensayos clínicos los médicos cobran un promedio de 18.000 pesos (1US$=3 pesos argentinos), mientras que los hospitales reciben apenas 1.083 pesos en concepto de donaciones. Es decir que a los hospitales poco les queda, aunque ponen el prestigio y la estructura. Para este estudio se analizaron en total 184 protocolos. Y se descubrió que en el 14 por ciento (25 casos), ni siquiera se había pedido autorización a los pacientes. (*Clarín*, 2007)

La mayor parte de las deficiencias detectadas durante esa auditoría han sido abordadas a través de la Ley de 2009 y de regulaciones más recientes. En la Caja 22 incluimos el resumen ejecutivo y en la Caja 23 las recomendaciones de la auditoría para el que quiera comprobar cómo se ha avanzado.

Tealdi *et al.*, por su parte, propusieron que:

> La Secretaría de Derechos Humanos, como parte del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación, debería ejercer el rol del Estado para el control y la recepción de denuncias por amenazas o violación a los derechos humanos fundamentales de los sujetos participantes en investigaciones biomédicas, con acciones de aplicación de los instrumentos del derecho internacional de los derechos humanos incorporados con rango constitucional. [...] El Ministerio de Educación de la Nación debería estar involucrado en el desarrollo de un sistema nacional de ética y derechos humanos en las investigaciones biomédicas para la educación, capacitación, e información pública en estas cuestiones, y debería trabajar en estrecha coordinación con el Ministerio de salud y la ANMAT. (2006, pp. 20-21)

Caja 22. Resumen ejecutivo auditoría realizada en CABA en 2006

El resumen ejecutivo del documento de auditoria identificó, entre otras, las siguientes debilidades:

- Incumplimiento de la Ley 153, art.33 inc. c), Ley Básica de Salud, por ausencia de convenios, que garantice el cumplimiento del marco legal de la actividad de investigación y permita ingresos al tesoro público de la Ciudad.
- Ausencia de una norma que sistematice los procesos administrativos del circuito de ingresos, derivados de la actividad de investigación clínica, privando de ingresos al erario público.
- Los pacientes bajo protocolo se someten a los análisis de rutina (laboratorio simple, electrocardiogramas, entre otros) en el hospital público. Otros análisis de mayor complejidad, como las tomografías, se realizan en instituciones privadas.
- A ello se le suma, las fallas del sistema de facturación, promovidas por la falta de derivación de los pacientes, a las áreas de facturación de los hospitales. Los fondos de donaciones por investigación clínica ingresan al hospital a través de sus respectivas Asociaciones Cooperadoras. Existen, además, otros sistemas de ingresos de fondos, a través de Asociaciones Civiles o Fundaciones, integradas por profesionales de los hospitales, en claro detrimento del sector público. Estos procedimientos incorrectos, se deben a la falta de normas de un sistema, que asegure el ingreso de fondos derivados de esta actividad .
- Ausencia de unificación de criterios en los hospitales públicos, producto de la falta de control desde el órgano coordinador y la inexistencia de recursos, para la aprobación y monitoreo de pacientes incluidos en ensayos clínicos. Asimismo, se señala la existencia de registros poco confiables e incompletos en su información, producto del incumplimiento y de la exigencia del cumplimiento de la Resolución 1914 de 2003 Anexo I Apéndice I "Registro Centralizado de Proyectos de Investigación" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Ausencia de normativa que reglamente el funcionamiento de los Comités de Ética Hospitalarios, falta de procedimientos que acrediten la capacidad de los integrantes y la exclusión de integrantes que realicen investigaciones clínicas .
- Existen numerosos casos de investigaciones (77% de los casos analizados) donde no se encontraron las pólizas de seguros para ensayos clínicos. Asimismo, se encontraron pólizas de dudoso origen (posibles extensiones de póliza original de otro país), que podrían recaer en seguros off shore. Cabe señalar que la Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación advierte sobre la ilegalidad de contratar seguros off shore, es decir, con compañías radicadas fuera del país, lo que expresamente prohíbe la Ley 12988/47, artículos 2 y 3. Esta misma Ley exige que todo seguro de bienes y personas argentinas, deben hacerse en Argentina.
- Existen investigaciones aprobadas por el Comité de Docencia e Investigación, el CEI y la Dirección del Hospital que no cumplen con la legalidad estipulada para los proyectos de investigación clínica, según la Resolución 1914/2003. Asimismo, se señala que a estos comités les han sido delegadas funciones, sin provisión de una estructura adecuada (recurso humano suficiente), para el ejercicio de las mismas.
- No se cumple con el circuito de ingresos de bienes al Hospital Público, por cuanto se ha detectado bienes donados por los investigadores y no inventariados por el área de Patrimonio del Hospital, incumpliéndose el Dto. 2056/78, Anexo II.
- Los resultados obtenidos de los indicadores aplicados señalan la escasa intervención del sector público en la "investigación en salud" y la baja utilización de este elemento, como herramienta efectiva para el desarrollo de políticas públicas en salud. Asimismo, se resalta la privación de ingresos al erario, prevaleciendo los intereses netamente locales. Los Hospitales públicos, solo percibieron durante el período 2006, el 1,66% del promedio percibido por los investigadores con patrocinio

privado, por la actividad de investigación. Esto señala, la baja captación de ingresos que tiene el sector público, por la investigación clínica en salud, siendo éste, quien aporta los especialistas y los pacientes que el sector privado necesita para el progreso científico.

- Esta auditoria concluyó: la actividad de investigación clínica requiere de una metodología que contemple una instancia idónea y continua de supervisión, monitoreo y evaluación. La modalidad utilizada en el área de salud pública de la ciudad carece de una estructura capaz de implementar estas acciones: el Consejo de Investigación creado por un Decreto, delega su responsabilidad a los comités de hospitales, quienes carecen de recursos humanos.
- La creación de una norma que regule los ingresos de fondos provenientes de investigaciones clínicas, financiadas por el sector privado, permitiría ingresos al Tesoro Público de la Ciudad, con la finalidad de destinarlo a investigación enfocada a reorientar las políticas públicas en salud. Así mismo la exigencia de contratos de seguros de responsabilidad por daños relacionados con el estudio, brindarían garantías al sistema público de salud.
- Es importante considerar la implementación de programas de alianzas público-privadas que benefician al sector público para centrar las investigaciones en problemas de salud según las características epidemiológicas de la población y al sector privado para estimular el avance científico y técnico en los distintos campos de investigación.

Caja 23. Recomendaciones de la auditoría realizada en CABA en 2006

La auditoría realizada en CABA en 2006 hizo las siguientes recomendaciones:

1. Implementar de manera eficiente (optimizando los tiempos) la celebración de Convenios con organismos que financian la actividad de investigación en salud, a fin de garantizar ingresos al Tesoro Público de la Ciudad (Observación 1).

2. Para responder a las Observaciones 3 y 6, hay que replantear las funciones del Consejo de Investigación en Salud y de los Comités de Docencia e Investigación de los hospitales, en concordancia a lo establecido en la Ley 153, Ley Básica de Salud, art. 39 y a sus normas de creación (Caja 22).

3. Promulgar una norma, que sistematice los procesos administrativos del circuito de ingreso de fondos, provenientes de la actividad de investigación en salud, a fin de garantizar ingresos al Tesoro Público de la Ciudad (Observación 2).

4. Promulgar una norma, que reglamente el funcionamiento de los CEI de los hospitales y provea pautas a cumplir, para la acreditación de la capacidad de sus integrantes (Observación 4).

5. Realizar un control de legalidad, sobre las pólizas que se utilizan en la actividad de investigación en salud, a fin de brindar garantías al sistema público de salud (Observación 5).

6. Implementar controles eficaces, sobre los bienes que ingresan por donaciones al hospital, a fin de dar cumplimiento al Dto. 2056/78 Anexo II (Observación 7).

7. Replantear la participación del sector público en la actividad de investigación en salud, y la utilización de esta, como herramienta para orientar las políticas públicas en salud (Observación 8).

Finalmente, dado que se han desarrollado investigaciones sin que el paciente o familiar hubiera otorgado por escrito el consentimiento informado y que no se han incorporado los bienes donados por investigadores o patrocinadores al inventario de los Hospitales, se recomienda que la Administración Central del Gobierno de la

Ciudad de Buenos Aires investigue y aplique las medidas necesarias para corregir la situación.

Ley 153, Ley Básica de Salud, art. 39. Consejo de Investigación de Salud. Lineamientos. El consejo de investigación de salud debe organizarse bajo los siguientes lineamientos:

a. Propicia la investigación científica en el sistema de salud y su integración con la actividad asistencial, y promueve la orientación al abordaje de los problemas de salud prioritarios.

b. Autoriza y fiscaliza todo plan de investigación en el subsector estatal, tomando en consideración lo dispuesto en los incisos b) y c) del artículo 33. Los convenios de investigación con instituciones públicas o privadas deberán asegurar al subsector estatal una participación en los resultados científicos y económicos.

c. Favorece el intercambio científico, nacional e internacional.

d. Otorga becas de investigación y perfeccionamiento, en el país o en el extranjero, para el desarrollo de proyectos.

e. Realiza convenios con organismos similares, tanto en el orden nacional como en el internacional.

f. Propone la creación de la carrera de investigador en salud.

g. Constituye una instancia para normar y evaluar la ética en investigación.

h. Institucionaliza la cooperación técnica con universidades nacionales y entidades académicas y científicas.

i. Promueve la creación y coordina el funcionamiento de comités de investigación en los efectores.

Comités de Ética en Investigación

Los CEI se establecen para asegurar la sustentabilidad ética de los experimentos clínicos. En Argentina, los primeros CEI surgieron de los COB, que se empezaron a establecer en los grandes hospitales para emitir opiniones éticas no vinculantes acerca de los problemas morales, jurídicos y sociales que iban surgiendo de la investigación, experimentación y aplicación de nuevas tecnologías en el campo de las ciencias de la vida y la salud. Los primeros COB se establecieron en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires (1984), en el servicio de neonatología del Hospital Italiano de Buenos Aires (1984) y en el Centro Oncológico de Excelencia de la Fundación Mainetti (1987) (Maglio, 2017).

La primera referencia nacional a los COB se encuentra en la Ley 24742 (aprobada el 27 de noviembre de 1996), y la primera normativa provincial se dicta en la provincia de Buenos Aires, con la aprobación de la Ley 11044 (6 de diciembre de 1990) que exige que los COB aprueben los protocolos de investigación (Maglio, 2017).

Al principio los COB realizaban funciones en ética clínica y en ética en investigación, pero con el tiempo y el aumento de los protocolos de investigación, se empezaron a desdoblar los roles. Hoy en día los COB y los CEI están claramente diferenciados y las decisiones que toman los CEI sobre las investigaciones biomédicas son de cumplimiento obligatorio (Maglio, 2017).

Cuadro 3. Distribución de CEI por provincia y acreditación, 2023.

Provincia	CEI totales	Acreditados
Buenos Aires	70	59
CABA	97	67
Chaco	5	-
Chubut	1	-
Corrientes	2	1
Córdoba	30	27
Entre Ríos	6	4
Formosa	1	-
La Pampa	2	1
Mendoza	8	7
Misiones	3	2
Neuquén	1	-
Río Negro	3	-
Salta	4	1
San Juan	2	1
Santa Fe	25	13
Santiago de Estero	2	-
Tucumán	5	-
Total	267	183

Fuente: Elaboración propia con datos del ReNIS https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa, 3 de octubre de 2023.

Nota: Llama la atención que en este listado no se incluyen los establecimientos que pertenecen a la Nación, es decir que es un listado incompleto. Hay otra página donde se publica una lista de CEI, pero no parece estar actualizada, incluye direcciones electrónicas y teléfonos. https://www.argentina.gob.ar/salud/investiga/recursos/etica

En Argentina hay varios tipos de CEI: los institucionales, los independientes o comerciales, y los provinciales. No todas las provincias utilizan el nombre de CEI; como hemos visto, en Córdoba se conocen como CIEI. La ubicación de los CEI dentro del organigrama institucional también varía, en algunos casos operan bajo un COB, en otros bajo el Comité de Docencia e Investigación, y otros reportan directamente a la dirección de los establecimientos.

Los CEI independientes fueron surgiendo a partir de 1997 y se llaman "independientes" porque no están vinculados a ninguna institución. Estos CEI podían revisar los protocolos que se implementarían en cualquier parte del territorio nacional y llegaron a revisar una proporción muy elevada de los ensayos clínicos que se realizan en el país, pero la Resolución 1480 de 2011 del Ministerio de Salud y de las diferentes jurisdicciones de salud han ido limitando su influencia y las resoluciones más recientes exigen que los protocolos sean también evaluados y supervisados por los CEI institucionales. A pesar de todo, sigue habiendo CEI en centros/institutos privados de investigación, que dependen económicamente de la implementación de ensayos con patrocinio de empresas multinacionales, por lo que los CEI podrían sentirse presionados a aprobar los ensayos.

Los CEI deben estar constituidos por al menos cinco miembros (y suele haber dos suplentes), tienen que ser multidisciplinarios, deben incluir miembros externos a la institución, un lego en ciencias que represente los intereses de la comunidad y debe haber un equilibrio de género. Hasta ahora, no se han establecido niveles mínimos de conocimiento en ética de la investigación para los miembros de los CEI. La Resolución 2026 establece los criterios de acreditación de los CEI, que como hemos visto son principalmente de tipo administrativo, y exige que los CEI acreditados se inscriban en el ReNIS. Más de dos terceras partes de los CEI registrados en el ReNIS a principios de octubre de 2023 estaban acreditados (Cuadro 3).

Todos los CEI pueden verse afectados por los conflictos de interés de sus miembros. En los CEI institucionales, tanto si son públicos como privados, es frecuente que participen investigadores que tienen que aprobar los ensayos clínicos de sus colegas, y también es frecuente que esos CEI reciban presiones de los gestores de la institución que tienen interés en que se hagan ensayos clínicos porque aportan beneficios económicos, prestigio, y reciben equipos y tecnología.

La gran mayoría de los CEI, directa o indirectamente, cobran una tarifa por la revisión de los protocolos patrocinados, muchos de ellos no reciben directamente esas tarifas y no administran los fondos que generan. En el caso de los CEI independientes, los conflictos de interés de tipo financiero son inherentes a la forma en que están establecidos; su sobrevivencia depende de la revisión de protocolos y se ha demostrado que los investigadores tienden a someter sus protocolos a los CEI que los revisan con mayor rapidez y exigen menos cambios. La dependencia económica que tienen estos CEI de los patrocinadores y/o investigadores es un claro conflicto de interés que puede afectar la calidad de la revisión y la protección de los participantes, como se puso en evidencia en el estudio que se describe a continuación.

El CEI de un hospital privado de Mar de Plata decidió revisar 36 protocolos de estudios patrocinados, 33 de los cuales habían sido previamente aprobados, en el 2006, por dos CEI independientes. La revisión incluyó el análisis del manual del investigador, la hoja de información al paciente y el consentimiento informado. El CEI institucional identificó 92 objeciones en el 85% de los protocolos, que contradecían las normas y declaraciones de la ANMAT[68].

Por ejemplo, un 62% de los protocolos restringía la indemnización por los daños causados por el ensayo a los gastos vinculados con la atención médica; el 42% no se comprometían a publicar los resultados del estudio; el 24% no indicaba ningún compromiso con los pacientes para que pudieran acceder a los tratamientos que hubieran resultado ser exitosos una vez concluido el ensayo; el 27% no indicaban la fuente de financiación; el 12% consideraba la posibilidad de reclutar a menores de 21 años pero no incluía una forma de consentimiento informado; y el 6% no mencionaban la posibilidad de experimentar eventos adversos (Gonorazky, 2008).

Aparte del estudio arriba mencionado, no se ha evaluado la capacidad de los CEI para proteger a los participantes, pero sí se han hecho estudios descriptivos de su estructura y funcionamiento. Por ejemplo, en una encuesta nacional que incluyó a 24 hospitales (21 públicos; 17 en Buenos Aires, 5 en la provincia de Buenos Aires y 1 en Chaco) (EULABOR, 2006) se documentó que:

- 55% de los CEI dependían de la dirección del hospital, y 10% del Departamento de Docencia e investigación, 10% de una subdirección médica, 10% solo tenían dependencia administrativa de la dirección del hospital y 15% tenían autonomía total,
- El número de miembros iba de 3 a 23, con un promedio de 10; el 50% eran médicos.
- Solo tres CEI contaban con personal contratado, 60-90 horas mensuales.
- 85% habían formalizado el proceso de presentación de protocolos.
- 57% daban seguimiento a los estudios.

Entre las barreras para que los miembros del CEI pudieran hacer su trabajo se mencionó: el exceso de trabajo asistencial, falta de infraestructura y de apoyo institucional, inasistencia de los miembros, falta de tiempo, pocos profesionales no médicos, falta de personal contratado.

Y otro estudio cualitativo realizado en 2005, que incluyó 19 CEI y 24 Comités de Docencia e Investigación de hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires (EULABOR, 2006), encontró que:

- 15 hospitales contaban con CEI de naturaleza mixta, es decir eran responsables de ética clínica y de ética de la investigación, en tres casos estaban separados, y en un caso el 95% del tiempo se dedicaba a actividades de investigación y 5% a la ética clínica.
- Solo 3 CEI recibían informes de seguimiento sin hacer evaluaciones periódicas, tres CEI daban seguimiento a los protocolos al menos una vez al año, un CEI realizaba monitoreo ético mientras que otro verificaba que los pacientes no fueran incluidos en más de un estudio a la vez.

- 7 CEI contaban con procesos estandardizados y reglamentos para su funcionamiento interno.
- La selección de miembros se basaba en el interés personal, excepto en cinco hospitales donde fueron designados por la dirección. En un CEI se hizo una votación a nivel del hospital.
- Los CEI de muchos hospitales no cuentan con expertos en metodología.

Este estudio recomienda que los CEI tengan acceso a una línea telefónica, internet e email, de lo que se puede deducir que muchos no contaban con esta infraestructura.

María Fernanda Sabio ha realizado dos estudios sobre los CEI de CABA y del conurbano bonaerense, uno en 2008-2009 y otro en 2012 (Cuadro 4). Desde 2009, CABA exige que los CEI tengan un numero impar de miembros, igual o superior a 7, sin superar los 15, y cuenten con, al menos, un especialista en metodología de la investigación, al menos un abogado, al menos un miembro de la comunidad ajeno a la profesión sanitaria, al menos un investigador y tres miembros que deben ser ajenos a la institución. Todos los miembros del CEI deben estar formados en ética de la investigación. En cambio, en la provincia de Buenos Aires se exige que un miembro del CEI sea un investigador acreditado, externo a la institución, legos aptos para representar los valores morales, culturales y sociales de los grupos de personas que participan en las investigaciones e idóneos para conocer razonablemente los beneficios y riesgos de la investigación, letrados jurídicos y/u otros profesionales interdisciplinarios con títulos acordes con la naturaleza de la investigación.

En estos estudios se documentó que los investigadores y los gestores de las instituciones ven el trabajo de los CEI como un requisito burocrático para poder realizar el estudio. Casi dos terceras partes (65%) dijeron tener dificultades para dar seguimiento a los protocolos que habían aprobado, porque los investigadores y/o autoridades institucionales daban poca importancia al trabajo de los CEI, y había reticencia de los

Cuadro 4. Información de estudios realizados por María Fernanda Sabio

Información	Primer estudio (2008-2009)	Segundo estudio (2012)
Número de CEI identificados	69	79
Número de CEI que respondieron la encuesta	38	46
Cantidad de CEI con más de 10 años de funcionamiento	Casi dos tercios (65,8%)	
Cuántos CEI evaluaban protocolos patrocinados por la industria	***	59% de los 46
Media de número de miembros	9 (7 – 12)	10
Distribución de miembros	-Predominaban médicos (50%) -Pocos metodólogos -Pocos representantes de la comunidad -Algunos CEI no contaban con abogados[1]	-40% eran médicos -85% contaban con un abogado -39% contaban con un metodólogo -28% contaban con un filósofo -78% contaban con un representante de la comunidad -83% contaba con algún miembro formado en ética
Cuántos CEI remuneraban a todos sus miembros	3	Casi el 20% (19,6%)
Cuántos CEI remuneraban solo a los miembros no institucionales	3	28%

Fuente: elaboración propia a partir de la información de los estudios descritos

[1] Obligatorio en CABA desde 2009

investigadores a respetar las normas del CEI y escasez de personal y recursos. Salvo en 15 casos, los eventos adversos ocurridos en la institución no se informaban de forma inmediata a los CEI.

El 65% de los CEI contaba con apoyo administrativo, el 83% tenía un lugar fijo para las reuniones, el 74% disponía de presupuesto para gastos administrativos, pero solo el 50% contaba con estos tres recursos.

Entre los CEI que evaluaron protocolos de la industria en el 2011, el 60% aprobaron todos los protocolos que recibieron, mientras que los otros CEI rechazaron (o los investigadores no dieron seguimiento) 20 protocolos en total. En total, los CEI aprobaron el 89% de los protocolos patrocinados por la industria farmacéutica. Uno de los CEI dijo que recibían presiones para aprobar los protocolos patrocinados.

La Ley de CABA obliga a los CEI a verificar la toma del consentimiento informado y a la inclusión de la información necesaria en las historias clínicas de los participantes, sin embargo, la mayoría de los CEI no cuentan con un registro de pacientes, ni asisten a la toma del consentimiento. En general, los CEI no monitorean la implementación de los protocolos aprobados.

El 17% de los CEI dijeron tener problemas con las autoridades de la institución, y el 10% afirmaron que las autoridades requerían que algunos de los miembros del CEI hicieran otras actividades durante las reuniones del CEI.

Conclusiones

En Argentina, al igual que hemos visto en otros países, la dependencia gubernamental con más interés en promover la realización de ensayos clínicos con patrocinio extranjero es el Ministerio de Desarrollo Productivo. Es decir, la realización de ensayos clínicos patrocinados por la industria se considera primordialmente una forma de captar divisas, que además contribuye en algo al desarrollo de la investigación clínica en el país. Sin embargo, los ingresos atribuibles a esa actividad son relativamente reducidos, unos USD 200 millones al año, si bien fuentes aledañas a la industria afirman que ese monto se podría cuadruplicar, siempre y cuando los procesos de aprobación regulatoria y ética fueran más rápidos.

Argentina cuenta también con bioeticistas y con personas comprometidas con la defensa de los derechos humanos, que se movilizaron para establecer algunos parámetros que guiaran la investigación clínica y protegieran a los participantes en la investigación biomédica. Estos bioeticistas lograron que, en Argentina, se adoptaron algunos criterios éticos para proteger a los sujetos que participan en investigación antes de que se estableciera la ANMAT en 1992.

Argentina es, hasta donde sabemos, el único país que involucra al Ministerio de Justicia en el dictamen de algunos protocolos de investigación biomédica; y en muchos hospitales los CEI dependen de expertos en Bioética en lugar de responder a las Unidades de Docencia o a la dirección del hospital. Estas dos últimas entidades podrían tener más interés en promover la investigación que en proteger a los participantes.

El marco legal y regulatorio de la investigación biomédica está en continua evolución, tanto a nivel nacional como en las diferentes jurisdicciones. Varias provincias cuentan con leyes de investigación biomédica, pero todavía no se ha aprobado una ley nacional. Argentina es uno de los pocos países en que el nivel nacional ha impuesto sanciones, tanto a investigadores como a patrocinadores, por incumplir la regulación.

En el caso de los ensayos clínicos, todos los patrocinadores, investigadores y centros de investigación deben adherirse a la normativa nacional. Algunas jurisdicciones han desarrollado su propia normativa, en algunos casos incluso antes de que los entes nacionales emitieran su regulación. Salvo algunos detalles que hemos mencionado a lo largo de este documento, el marco legal y regulatorio está muy

bien desarrollado. El problema principal radica en asegurar la adherencia a las normas, pues nadie tiene los recursos necesarios para monitorear la implementación de los ensayos clínicos, ni la ANMAT, ni las jurisdicciones, ni los comités provinciales de ética, ni los CEI institucionales.

Los informes de auditoría, y las pocas evaluaciones que se han hecho de los CEI han puesto en evidencia algunas de sus deficiencias. Algunas de las deficiencias que se identificaron ya han sido abordadas, pero se siguen haciendo muchos ensayos clínicos controlados con placebo, a pesar de que la normativa limita su uso a circunstancias muy específicas.

El informe de auditoría de la ANMAT señala problemas importantes, que de no subsanarse comprometen la capacidad de la agencia para liderar y exigir que los ensayos clínicos se adhieran a la normativa nacional e internacional.

Frente a la escasez de recursos para asegurar la adherencia de las investigaciones a la regulación correspondiente y a los principios éticos internacionalmente aceptados, el país podría considerar la centralización de algunos aspectos técnicos clave, como por ejemplo la evaluación del diseño científico de los protocolos, la ponderación del balance riesgo-beneficio de las nuevas tecnologías, la verificación de que las pólizas de seguro son adecuadas para el protocolo correspondiente. Estas evaluaciones elaboradas por técnicos, libres de conflictos de interés con la industria farmacéutica, tendrían carácter orientativo, y podrían contribuir a mejorar la revisión de los protocolos de la industria, que son cada vez más complejos y superan la capacidad de muchos metodólogos que no son especialistas en ensayos clínicos. Lo mismo sucede con algunas de las nuevas moléculas y procesos terapéuticos. La centralización y profesionalización de estas funciones, liberaría tiempo de los miembros de los CEI provinciales e institucionales, quiénes podrían dedicar más tiempo al monitoreo de la implementación de los protocolos.

En Argentina, como en muchas otras partes del mundo, hay una tendencia a informatizar la revisión de los protocolos. Algunos consideran que esto contribuye a burocratizar los procesos y limita la deliberación ética entre los miembros de los CEI. Como en Argentina hay jurisdicciones que han informatizado estos procesos y otras que todavía no lo han hecho, sería interesante hacer un estudio comparativo que permitiera extraer las ventajas y desventajas de cada uno de los sistemas. Cuando se trata de estudios multicéntricos, será muy difícil eludir el uso de programas informatizados, pero si fuera cierto que están limitando la calidad de la deliberación ética, se podrían buscar formas de seguir promoviendo la deliberación abierta.

Es importante que cuando los legisladores norman tengan en cuenta la realidad de las instituciones. Así, por ejemplo, es inútil que exijan que algún miembro de los CEI esté físicamente presente cuando se reclutan a los que van a participar en el experimento biomédico o cuando piden que verifiquen que entienden la forma del consentimiento informado si sus instituciones no les permiten que se ausenten de su trabajo y no explican en donde se puede conseguir los recurso materiales o monetarios que se necesitan para hacerlo. Existe el mismo problema cuando se pide que los miembros de los CEI tengan el conocimiento ético necesario para tomar decisiones. Estudiar bioética requiere tiempo y recursos, pero ningún legislador ha explicado como una institución puede liberar a sus empleados para que se puedan dedicar a esas labores y de donde van a llegar los recursos. Lo mismo se puede decir de otros requisitos legales y regulatorios.

Si se quieren promover los ensayos clínicos, igual como se invierte en establecer una infraestructura adecuada para hacer los experimentos, hay que invertir en los mecanismos para proteger a los participantes en la investigación clínica y la integridad de la información que se recaba. Proteger a los participantes en investigación requiere recursos humanos calificados y tiene costos operativos, que hasta ahora no se han cuantificado.

Segunda parte: Informe de resultados del trabajo de campo

Descripción del trabajo de campo

Características de las personas entrevistadas en Argentina

Se entrevistó a una muestra de conveniencia compuesta por 23 personas que eran miembros de CEI (16) o de Comités de Ética Jurisdiccionales (7), algunos de los cuales también eran miembros de CEI institucionales. Geográficamente, estaban ubicados en la Ciudad de Buenos Aires, también conocida como CABA (9); en la provincia de Buenos Aires, en las ciudades de Mar de Plata (5), Lanús (1), y El Palomar (1); en la ciudad de Córdoba (4); y en la provincia de Santa Fe (Rosario, 3). En estas jurisdicciones se realizan el 95% de todos los ensayos clínicos del país.

Todas las entrevistas se realizaron entre el 12 y el 22 de noviembre de 2018, menos una que se hizo el 27 de septiembre de 2018.

En el momento de la entrevista, tres personas estaban en dos CEI y, por otra parte, en dos casos se entrevistó a dos personas del mismo Comité; y, en un caso, se llegó a entrevistar a tres miembros de un mismo CEI. En total, los 23 entrevistados pertenecían a 21 CEI diferentes.

La mayoría de las 23 personas entrevistadas son mujeres (15); y hay 8 varones. Un 52% son médicos (8 mujeres y 4 varones) que representan ocho especialidades (cardiología, gastroenterología, internista, medicina general, medicina intensivista, nefrología, neurología, pediatría). El resto de los encuestados representan una diversidad variopinta de ocupaciones: biología, ciencias médicas (no medicina), estadística, filosofía, jurisprudencia, psicología, teología y trabajo social. Los médicos predominan en la mayoría de los CEI del país.

La mayoría de los encuestados trabajaban en hospitales (10 públicos y 4 privados).

El 73% (17) de los entrevistados tienen estudios en bioética, 9 tienen una maestría y 8 han recibido cursos en bioética, algunos en el programa Fogarty-Flacso y UNESCO.

Siete entrevistados han participado en más de una institución y por tanto habían sido miembros de más de un CEI. Es decir, el número de instituciones sobre las que se ha obtenido información es superior al de personas entrevistadas.

Diez de los CEI eran privados, el resto públicos. Entre los CEI privados, había dos CEI comerciales, uno que se dedica a vender revisiones de protocolos, otro que pertenece a centro privado de investigación (SMO – Site Management Organization), y dos que pertenecen a fundaciones sin ánimo de lucro.

Metodología

Todas las entrevistas que se han hecho como parte de la investigación diseñada por la Universidad de El Bosque de Bogotá y de la fundación Salud y Fármacos son entrevistas abiertas. Excepto en el caso del estudio de Brasil, en el resto de los países (Colombia, Costa Rica, México, Panamá y Perú) han participado dos entrevistadores.

Es importante recalcar que todas las entrevistas giraron en torno a los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica. No se indagó sobre los otros estudios que revisan estos mismos CEI.

En Argentina, en dos ocasiones, la persona elegida llegó acompaña con una persona (su esposa, que también pertenece a un CEI) y en otras dos también se agregaron más personas a la entrevista; en un

caso, participaron además de los dos entrevistadores, tres personas de la institución entrevistada. Argentina no es el único país en que esto ha ocurrido. Estas reuniones de varias personas no llegan a ser un grupo focal, pero aumentan la riqueza de la conversación.

La palabra "entrevista" quizás no refleja bien la naturaleza de la conversación que tiene lugar entre los investigadores y la persona que ha sido identificada para establecer un diálogo. Los investigadores eligen cuatro o cinco temas de conversación antes de la reunión. A medida que va transcurriendo la reunión van saliendo nuevos temas que normalmente prolongan la reunión por más de una hora, sin que se tenga la oportunidad de hablar de todos los temas preelegidos.

Cuando se considera oportuno, los entrevistadores hacen referencia a publicaciones de autores conocidos para abrir la conversación sobre un tema nuevo o para reforzar una afirmación que habían hecho y que el entrevistado había cuestionado. Éste intercambio suele ser enriquecedor, pues se abren nuevos horizontes y es una forma de aprendizaje. Es frecuente que el entrevistado pida el envío del artículo o la referencia del informe. Lo que sí se puede afirmar que cuando termina la conversación se ha creado un vínculo de amistad entre todos los presentes.

Con permiso de la persona elegida, se grabaron todas las conversaciones y después se transcribieron. Todos los entrevistados aceptaron ser grabados. Cuando en otro país hubo un problema con la maquina/teléfono que grababa, los entrevistadores inmediatamente después de la reunión hicieron un resumen de la parte no grabada.

Las entrevistas abiertas no permiten cuantificar las respuestas porque los temas pueden ser diferentes, pero amplía enormemente el conocimiento del funcionamiento de los CEI, de las dificultades y limitaciones que tienen y de las soluciones que han encontrado a los retos o problemas que han tenido que enfrentar. Los científicos son conscientes de que las soluciones a problemas llegan después de estudiar los errores.

Como se ha explicado en la primera parte de este informe, Argentina es un país con un sistema de salud descentralizado. Cada provincia, que desde el punto de vista jurídico se llama jurisdicción, tiene su Ministerio de Salud y controla la investigación incluyendo en nuestro caso los experimentos biomédicos. La industria farmacéutica convenientemente prefiere llamarlos "ensayos clínicos", pero son, y se deberían llamar, experimentos biomédicos.

Un entrevistado explica la modalidad de la descentralización Argentina: "*Según qué le conviene a cada uno adhiere o no a las normativas nacionales ¿no?, tenemos mucha, digamos, autonomía provincial en ciertos aspectos bueno, y más o menos*" (Entrevista 13).

Las personas entrevistadas tenían que pertenecer a un CEI que revisaba o había revisado ensayos clínicos de empresas farmacéuticas globales o a un CEIJ. Se exigía que todos los entrevistados hubieran participado recientemente en la revisión de ensayos clínicos, no más de dos años antes de la entrevista.

Aunque se hicieron 23 entrevistas, el número de personas entrevistadas es superior al de las entrevistas. Cuando en Argentina se hizo el contacto para definir el día, hora y lugar de la entrevista, el entrevistado no mencionó que lo acompañaría otra persona. Así, por ejemplo, cuando se acordó la entrevista con un miembro de un CEI comercial que solo trabaja con una empresa, la persona con quien se acordó la entrevista vino acompañada de otro miembro del CEI y, más adelante se incorporó una tercera, la hija de la dueña de la empresa para la cual trabaja el CEI. Si se lee la transcripción de la entrevista es fácil llegar a la conclusión de que su presencia no impidió la franqueza de las respuestas, y que sus respuestas eran tan críticas como las de los otros dos participantes. En total eran cinco participantes, una especie de mini grupo focal.

En otra entrevista, la esposa del entrevistado también participó, ella también era miembro de un CEI. La conversación se enriqueció con su presencia, aun cuando al ser consciente de que la cita no era con ella, su participación fue más limitada.

Para mantener la anonimidad de los entrevistados, las referencias que siguen a los entrevistados se presentan todas en género masculino. Nos damos cuenta la importancia que tiene conocer la diferencia de pensamiento que puede haber entre los dos géneros, pero en este caso pensamos que mantener la anonimidad es más importante.

Las provincias en las que se hicieron las entrevistas tienen un CEIJ. Como veremos en la próxima sección, estos Comités acreditan y capacitan a los CEI y se aseguran de que los CEI cumplan con la legislación, con los principios éticos y que protejan a los sujetos de experimentación. Algunos CEIJ aprueban ciertos tipos de estudios, por ejemplo, los que incluyen a poblaciones vulnerables, o intervienen cuando los patrocinadores de los ensayos no están de acuerdo con el dictamen de un CEI. Los CEIJ responden a los ministerios de salud de la jurisdicción correspondiente.

Por lo tanto, los miembros de los CEIJ conocen bien las fortalezas y debilidades de los CEI y las entrevistas a sus miembros ayudan a entender mejor el funcionamiento de los CEI. En las entrevistas con CEIJ preguntamos sobre su función como reguladores, la ayuda que prestan a los CEI y los problemas que estos suelen enfrentar.

En resumen, entrevistar a los miembros de los CEIJ añade información adicional a la que se obtiene en las entrevistas a los CEI institucionales.

Tipos y responsabilidades de los comités de ética involucrados en investigación

En Argentina hay CEI institucionales, CEI que venden servicios de revisión de protocolos, CEI que revisan protocolos para un centro privado de investigación y Comités de Ética en Investigación centrales o jurisdiccionales. Los CEI que venden servicios de revisión de protocolos no tienen base institucional, se establecieron para acelerar la aprobación de los ensayos clínicos y su sobrevivencia financiera depende de la cantidad de protocolos de investigación que reciban, por eso a veces nos referimos a ellos como CEI comerciales. El hecho de que estos CEI comerciales no tengan base institucional hace que muchos se refieran a ellos como CEI independientes, pero no es un calificativo apropiado porque todos los CEI deben ser independientes.

En este informe, nos referiremos a los CEI que pertenecen a empresas privadas que se dedican únicamente a hacer investigación y a los CEI que venden servicios como CEI comerciales, para indicar que su subsistencia depende de aprobar los protocolos.

Cuando se empezaron a hacer ensayos clínicos en Argentina, los evaluaban los Comités de Bioética de los hospitales o los CEI comerciales. Los Comités de Bioética eran también responsables de la bioética clínica, y poco a poco fueron constituyendo subgrupos para revisar los protocolos de investigación. A partir del 2012, las regulaciones dictadas en CABA obligaron a separar los comités de ética asistencial y los de ética en investigación.

Los CEI centrales o jurisdiccionales son los que acreditan y apoyan a los CEI institucionales y comerciales, y se responsabilizan por el registro de los ensayos clínicos que se realizan en su jurisdicción. El proceso de acreditación de CEI es de tipo burocrático y debe renovarse cada cierto tiempo, generalmente cada tres años. En el momento en que se hicieron las entrevistas, la acreditación de algunos de los CEI involucrados había caducado y, aunque habían iniciado el proceso de reacreditación, no podían emitir dictámenes hasta ser acreditados de nuevo y tenían que subrogar la revisión de protocolos.

Como veremos a continuación, los Comités de Ética en Investigación Centrales o Jurisdiccionales reciben un nombre diferente en cada jurisdicción, y su composición y responsabilidades también difieren.

El CCE de CABA está compuesto por 7 miembros: un presidente y seis vocales[27]. El presidente es el director general de Docencia e Investigación del Ministerio de Salud de CABA[28]. Los vocales son designados por el ministro de Salud del Gobierno de CABA, deben pertenecer a la Carrera Municipal de Profesionales de la Salud y tener algo de experiencia en ética relacionada con investigación. Cuatro de ellos se seleccionan entre los candidatos que proponen los CEI hospitalarios y a los dos restantes los designa el Ministerio de Salud de CABA. El trabajo de los miembros del CCE es *ad honorem* y se realiza durante el horario laboral de los empleados públicos. La duración en el cargo de los profesionales designados por el Ministerio de Salud será de cuatro años, pudiendo ser reelegidos. El CCE puede solicitar al Ministerio de Salud que designe a expertos en algunas áreas, como abogados o expertos en ética, para fortalecer su capacidad técnica.

En la provincia de Buenos Aires, el CEC es un organismo ubicado en el Ministerio de Salud de la provincia, consta de 10 miembros, y la provincia se ha dividido en 12 regiones sanitarias, cada una bajo la responsabilidad de un miembro del CEC. Las comunicaciones se deben dirigir siempre al CEC, pero el encargado de cada región es el que apoya y supervisa a los CEI ubicados en el área geográfica que se le ha asignado.

En Córdoba hay un CoEIS que coordina y supervisa todo el sistema de evaluación ética de la investigación en seres humanos en la provincia, y también tiene funciones de capacitación y difusión de la normativa.

El CoEIS forma parte del SERFIS, que regula las investigaciones en seres humanos que se desarrollen en la Provincia de Córdoba y está ubicado en el área de fiscalización del gobierno de Córdoba. El SERFIS consta de un coordinador, los miembros del CoEIS (5 miembros, 4 de ellos médicos, un abogado, dos administradores y dos suplentes), un área de fiscalización (compuesta por tres médicos y una administradora) y el RePIS, que gestionan cuatro personas.

En el Ministerio de Salud de la provincia de Santa Fe opera el Comité Provincial de Bioética, que consta de 7 miembros (dos médicos, dos filósofos, un estadístico y dos bioquímicos). Este Comité se opuso a incluir a investigadores clínicos:

> *Encontramos que no es compatible ser investigador, uf, hemos tenido una discusión sobre eso, querían pertenecer al Comité, los investigadores que también están asociados en una asociación de investigación clínica... bueno, son todos médicos que hacen ensayos clínicos. En términos generales, algunos tienen asistencia, pero, digamos, en sanatorios privados, algunos de cierta complejidad y otros directamente son consultorios montados para hacer ensayos clínicos.* (Entrevista 1)

Este Comité Provincial depende del Ministerio de Salud, pero en una época dependió del Ministerio de Ciencia y Tecnología. Un entrevistado nos lo explica:

> *La dependencia inicial fue del Ministerio de Salud de la Provincia, pero en al año 2014, creo, no me acuerdo la fecha, hubo unas modificaciones y, por razones un poco políticas, digamos, la persona que estaba y que sigue coordinando el Comité, que es la farmacóloga, porque es la que tiene habilidades políticas y es funcionaria del gobierno, por lo tanto recae sobre ella la coordinación.*

27 Según lo establece la Ley 3301 y su decreto reglamentario.

28 La ubicación del CCE bajo esta unidad podría hacer que fuera más proclive a promover la investigación que a resguardar la dignidad y los derechos de los participantes en investigación.

> *En ese momento, ella quedó asignada a la Secretaría de Ciencia y Tecnología, entonces pasamos a depender también de esta Secretaría, pero no dejamos de depender del Ministerio. Estuvo bueno realmente. La verdad que fue una razón política... De hecho, ahora hemos vuelto a funcionar en el Ministerio de Salud, porque eso depende de una cuestión política, pero sí tenemos que hacer a modo de gestión y es interesante y muy constructivo y, además, nos conviene al Comité, como grupo institucional, para que siga y no se quiebre y demás... La relación entre los miembros es muy buena, tenemos posturas muy distintas, pero hemos logrado una manera muy interesante de adquirir deliberaciones pese a no estar de acuerdo...* (Entrevista 1)

Estos vaivenes políticos deben impactar en el funcionamiento del Comité. La orientación de los dos ministerios es diferente, así como su entendimiento de las necesidades y desempeño del Comité; así, por ejemplo, la protección de la dignidad, los derechos y las obligaciones de los participantes. Además, estos comités centrales o jurisdiccionales no suelen tener representantes de la comunidad.

Responsabilidades de los Comités Centrales o Jurisdiccionales

Todos los Comités Centrales o Jurisdicciones tienen las siguientes funciones:

- Acreditar a los CEI y llevar un registro
- Generar un registro de las investigaciones que se realizan en su jurisdicción
- Controlar periódicamente el funcionamiento de los CEI
- Promover criterios de evaluación y procedimientos comunes en los CEI
- Promover la capacitación de los miembros de los CEI
- Promover foros de debate entre CEI

Además, el CCE debe registrar las decisiones de los CEI sobre la aprobación o rechazo de los ensayos clínicos sometidos a su evaluación y debe asegurar el acceso de otros CEI acreditados a este registro Si este registro estuviera actualizado podría ser útil para los otros CEI que revisen los mismos protocolos.

El CEC de la provincia de Buenos Aires regula las investigaciones científicas en salud, garantiza la independencia del funcionamiento de los CEI e interviene en las investigaciones que comprendan determinadas poblaciones que se presupone requieren mayor amparo, y en investigaciones que la Comisión Conjunta de Investigación en Salud de la provincia considere que tienen un alto nivel de riesgo (por ejemplo, los estudios prospectivos de tipo experimental, los farmacológicos de Fase I a III. Para valorar el riesgo hay que tener en cuenta los riesgos físicos, psíquicos, emocionales o económicos. Hay que recordar que los CEI revisan muchos proyectos de tesis y estudios iniciados por profesionales argentinos que requieren interacción con seres humanos o el uso de información o muestras biológicas de individuos sanos o pacientes.

En la provincia de Córdoba, la Ley 9694 (arts. 21 y 22) exige que el siguiente tipo de proyectos se sometan a doble evaluación, es decir, por el CEI (que en Córdoba se conoce como CIEI) y por el CoEIS:

- Genética humana
- Reproducción humana
- Estudios farmacológicos de Fase I y II o vacunas de cualquier fase
- Investigaciones consideradas de alto riesgo
- Nuevos procedimientos no consagrados en la literatura

- Proyectos que los CEI consideren que deben ser evaluados por el CoEIS
- En caso de discrepancias o conflictos de interés en los CEI, estos últimos pueden pedir que sean evaluados por el CoEIS
- Protocolos que involucren a personas vulnerables (niños, pacientes psiquiátricos, discapacitados, personas privadas de la libertad).

En esa misma provincia, los protocolos que se vayan a implementar en el sector público tendrán que someterse a uno de los siguientes CEI: el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud del Niño y del Adulto, en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad; el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud Sexual y Reproductiva, en la Maternidad Provincial; el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud del Adulto, en el Hospital Córdoba y el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud Mental, en el Hospital Neuropsiquiátrico.

La regulación de Córdoba impide que una misma persona participe en más de un CEI, salvo que la especificidad de su capacitación así lo justifique y solo será aceptable que lo haga en dos en forma permanente, cuando de ello no emerja un conflicto de interés, pudiendo participar como consultor en otros CEI con voz, pero sin voto.

El Comité Provincial de Bioética de Santa Fe puede poner a consideración del Ministerio de Salud provincial reglamentaciones y evalúa los proyectos de investigación que impliquen riesgos importantes para la sociedad, según los criterios que define el Ministerio de Salud provincial. Los investigadores o patrocinadores pueden apelar al Comité provincial cuando un protocolo que ha creado controversias o discrepancias ha sido rechazado por un CEI acreditado de la provincia.

A principios de abril de 2024, según la página web del CCE, en CABA había 68 CEI acreditados (24 eran públicos y el resto, privados), y en la página del CEC de la provincia de Buenos Aires figuraban 59.

Los patrocinadores de ensayos clínicos que quieran realizar ensayos clínicos en CABA tienen que depositar en una cuenta central una cuota que equivale al 20 por ciento del presupuesto. Eso ha generado controversia, y algunos CEI resienten que no haya claridad sobre la forma en que se utilizan esos recursos (Entrevistas 7,15):

> *Sí... los Comités tienen esa debilidad política, que a ningún Comité se le ocurriría ir a reclamar políticamente al Comité Central o al Ministerio de Salud: "devuelvan esta plata, que se reinvierta en nosotros", porque no hay un sentido tampoco, ¿cómo te puedo decir?, gremial de la ética, ¿no?, lo cual está mal, porque yo creo que no estaría mal que exista un gremio de los Comités, que tengamos un gremio de los trabajadores de los Comités de Ética ¿Por qué no?* (Entrevista 7)

En el texto que sigue resumimos la información recabada durante las entrevistas con respecto a estos tres tipos de Comités.

Responsabilidades de los CEI

Establecer el CEI: *"...era como para proteger a toda esta población que podía ser sujeto de investigación en estos ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica o por otros sponsors que pudieran estar probando determinadas drogas o determinados procedimientos"* (Entrevista 17).

El entrevistador comenta que: *"En algunos países se ha dicho, incluso, que el Comité de Ética puede ser legalmente responsable por lo que suceda con los pacientes al aprobar el ensayo clínico"*. Respuesta: *"Entonces ahí no tendríamos a nadie integrando los Comités de Ética* [risas], *por eso te digo que es una*

cuestión (...), *acá, a nivel de Córdoba, hasta donde yo sé, no ha habido problemas muy serios desde el punto de vista legal; los problemas legales que han tenido los Comités de Ética han sido tonteras*" (Entrevista 13).

Historia y problemas de los CEI a los que pertenecen los entrevistados

En las entrevistas se hicieron preguntas sobre la historia del CEI y los problemas que enfrentan los CEI. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

1. Tiene 7 miembros (2 médicos. 1 filósofo, 1 enfermera, 1 odontólogo, 1 abogado y 1 representante de la comunidad) pero en un momento se quedaron con cinco porque habían perdido dos, el abogado y el representante de la comunidad. Una pérdida fue por cambio de domicilio. Al abogado se le propuso que siguiera, en caso necesario, hasta que encontraran a un sustituto y que se comunicara a distancia por Skype u otro sistema. La segunda pérdida fue por un cambio de trabajo que no le permitía ausentarse para las reuniones.

   El representante de la comunidad era un sociólogo que no estaba ligado al sector salud, se preguntó sobre su participación en el CEI:

   > *Sí* [aportaba], *porque tenía buena formación académica, entonces a la hora de analizar trabajos sí tenía experiencia, no tenía experiencia estrictamente médica, pero sí en cuanto a lo científico metodológico. La enfermera que tenemos es metodóloga y ve la parte metodológica de los ensayos clínicos*.

   Lograron reemplazar al representante de la comunidad con un secretario de la institución.

   Cuando se preguntó al entrevistado si con siete miembros (que es lo que pide la regulación) tienen suficiente respondió:

   > *Ah no, invitamos también a una enfermera, que se recibió de abogada, entonces la invitamos como abogada, pensando que, si bien no tiene antecedentes en ética, por lo menos tiene muy claro lo que es un paciente, porque tiene muchos años de enfermería*.

   Añadió:

   > *...lo que pasa es que yo creo que en todos los hospitales está pasando esto que yo les cuento, la gente se va yendo, la gente no tiene tiempo, esta, por ejemplo, es una temporada muy complicada para nosotros políticamente, la gente está con muchos problemas laborales, ¿qué ganas pueden tener de ir a un lugar a trabajar gratis? cuando algunos no saben cómo sobrevivir*. (Entrevista 22).

   Este CEI revisa pocos ensayos patrocinados por la industria, uno o dos al año, en neurología, oncología y ginecología.

2. Es uno de los CEI más antiguos, se estableció en 1984 para facilitar la investigación. Está compuesto por 11 miembros (8 médicos, 1 abogado, 1 químico y 1 representante de la comunidad). A partir de la década de 1990, empezaron a trabajar con protocolos de la industria, cuando la FDA empezó a poner presión, los miembros del CEI se empezaron a formar en bioética. Este CEI estuvo formalizando y sacando documentos para estandarizar la revisión ético-científica de los protocolos antes de que se estableciera la ANMAT. Los documentos que elaboraron se basan en los de la FDA y en la reglamentación española que parece que protegía mejor al paciente.

   > *Eso sería en el año 92, 93, a lo mejor. Nosotros evaluábamos protocolos como nos parecía, eran evaluaciones seguramente muy simples, pero yo me acuerdo del inicio de la... una cosa más seria, fue una exigencia de uno de los médicos, que la industria exigía que uno se adhi-*

riera a, digamos, los lineamentos de la FDA, que en esa época era pre ICH [The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use] *y, realmente, yo me acuerdo que me opuse, no por nada, sino, ¡por qué tenemos nosotros que adherir a la FDA, si somos argentinos!, independientemente de que la FDA fuera mucho mejor.*

Este investigador venía y decía: "No, si no se adhieren, si no me ponen eso en el papel, no vamos a poder, no puedo hacer el trabajo", y bueno, y entonces me lo llevé a casa un fin de semana, el librito de la FDA y los artículos e incisos que ellos querían que nosotros dijéramos: "Nos vamos a atener"' La verdad eran espectaculares, era todo lo que nosotros queremos, la defensa del paciente, que esto, que lo otro; entonces lo charlamos en el Comité, lo leímos, ¡qué se yo! Y lo que hicimos fue poner un pie de página donde decíamos que "este Comité adhiere en espíritu a tal cosa", porque no podíamos adherir a algo que además era legal allá y acá no había nada.

El entrevistado menciona que eso sucedió antes que se publicara el 5330, que fue en 1997:

Para esa época teníamos todo nuestro reglamento que fue creado en base a ese [librito de la FDA], *y al decreto real de España, que era mucho mejor para el paciente y no tanto mejor para la industria, a nosotros nos gustaba un poco eso de tener a la industria cubriendo, porque en Estados Unidos no cubre nada, está todo cubierto por el sistema de salud en cuanto a efectos adversos, porque eso la industria no cubre nada, acá nosotros exigíamos la entrada.*

El entrevistado añade que los CEI tuvieron que revisar los protocolos: *"...empezó a ser una exigencia, o sea, presiones de la industria para tener CEI... la industria, si no tenés Comité de Ética, no podemos hacer nada..."* (Entrevista 21).

Este CEI revisa más de 100 protocolos por año, de todos tipos de patologías y se reúne semanalmente.

3. Está constituido por siete miembros (1 abogado, 2 médicos, 1 farmacéutico, un estudiante de farmacia y monitor de ensayos clínicos, un monitor de ensayos clínicos y un estudiante de ingeniería). El CEI empezó a funcionar en 2005. La farmacéutica es la que representa a la comunidad. Este entrevistado había trabajado mucho en investigación básica, desde el año 1980, cuando no había CEI. Entonces:

...trabajaba, tratando obviamente de mantener, de hacer lo mejor que yo había aprendido a hacer siempre, que siempre fue ético y que siempre fue medicamente de lo mejor y siempre teniendo en cuenta al paciente... esos conceptos eran anteriores a mi trabajo en la investigación...

Por eso, a veces me enojo un poco cuando hago estos cursos [de ética o de derechos humanos], *porque los investigadores somos vistos como perversos, como gente que solo queremos ganar dinero con la investigación y no nos importa nada más. No es así, desde lo que yo viví, o sea, para mí el paciente siempre fue el paciente y siempre fue el interés de hacer algo por ese paciente, y tengo infinidad de pacientes reconocidos y encantados de haber participado, porque muchos se curaron, algunos se curaron al principio y al final se curaron todos, todos los que participaron se curaron. Bueno, esa es la historia, después sí apareció el Comité de Ética...*

El entrevistado dice que uno de los médicos sabe mucho de metodología y considera que es el metodólogo del CEI (Entrevista 20).

Revisan de 15 a 20 ensayos al año, en neumología, reumatología, oncología y dermatología.

4. Comité de Ética de un hospital público. Son 15 miembros (13 titulares, 2 suplentes), la mayoría son médicos de distintas especialidades (9), un abogado, una enfermera, un antropólogo y dos miembros de la comunidad (un paciente y la hija de una paciente). Uno de los médicos trabaja en la ANMAT haciendo revisiones de seguridad.

En 2012, y para cumplir con la regulación, se separó el CEI del de Ética Asistencial.

Algunos de los médicos con formación solida en el extranjero.

A la pregunta de si hay expertos en metodología de ensayos clínicos contesta:

> *Hay sí, no sé si especialmente de metodología de ensayos clínicos, pero sí hay la terapista, la especialista en terapia intensiva que tiene una formación muy sólida en metodología y que ahora acaba de defender su tesis de doctorado en Holanda, con temas de microcirculación y que tienen una formación muy sólida; otra de las cardiólogas... hizo la maestría en investigación clínica.* (Entrevista 19)

Revisan 1-2 protocolos de la industria por año, antes veían de 5 a 7 al año.

5. Está compuesto por siete miembros —1 estadístico, 2 médicos, 1 abogado y 1 miembro de la comunidad que es la dueña de un comedor comunitario (Entrevista 18)—. Revisan alrededor de 14 ensayos clínicos por año, principalmente en gastroenterología y oncología, también algunos de cardiología.
6. Comité Provincial de Bioética. Depende administrativamente del Ministerio de Salud de la provincia y desde el 2014 también de la Secretaría de Ciencia y Tecnología. Está constituido por siete personas (2 médicos, 2 filósofos, 1 estadístico, 1 experto en bioética y 1 bioquímico). Ven los ensayos clínicos que se hacen en la provincia, unos 100 al año. Tienen una reunión virtual cada 15 días y una reunión en persona una vez al mes (Entrevistas 1,17).
7. El CEI de este hospital privado se estableció en 2003. El entrevistado es asistente social, en otros países equivale a trabajador social. Comenta que a los médicos del CEI les llama la atención que alguien que no sea médico esté haciendo cuestionamientos médicos: "*...pero uno no lo hace desde el cuestionamiento médico, porque no es mi formación, sino desde el cuestionamiento ético*". Este comentario sugiere que los médicos no han entendido cuál es el objetivo de los CEI (Entrevista 16).

   Revisan entre 15 y 20 ensayos clínicos al año.
8. El CEI fue creado aproximadamente en 2007 (Entrevista 14). Consta de cinco miembros titulares y dos suplentes (1 abogado, 3 responsables de fiscalización y 3 que trabajan en los registros). El desarrollo del comité provincial parte de un inicio de coordinación de los "*comités de ética de los hospitales públicos*":

> *Se empezó a formar como un grupo liderado por Susana Vidal, para poder controlar un poco la investigación en salud, sobre todo en seres humanos* [a nivel de provincia]*... Esto surgió a partir de gente que estaba también dentro del Ministerio de Salud de la Provincia, pero se gestó acá en Córdoba, en la ciudad Capital, a través de los hospitales públicos... y, bueno, eran personas que se comenzaron a juntar y a ver que realmente hacía falta regular la investigación en salud en la Provincia de Córdoba... En el año 2007, el Ministerio, el ministro de la provincia, el ministro de Salud de la provincia emitió una Resolución, la 2207, que regulaba en parte toda esta actividad.*
>
> *Hubo muchísimos intentos, algunos terminaron bien, otros fallidos, hasta que finalmente en el año 2009, se sanciona la Ley que hoy nos rige, que es la 9694, por la cual se crea el sistema registro, evaluación, y supervisión o fiscalización. En 2018 se estaba haciendo una reacreditación de los 26 CEI, 4 son hospitales públicos y el resto universidades, hospitales privados y clínicas privadas.*
>
> *...o sea, el año que viene va a cumplir 10 años, que se hizo esta Ley, algunos de los artículos se reglamentaron por una cuestión práctica y otros siempre quedaron a la libre interpretación... hay un artículo que habla sobre digamos* [la] *captación de dinero, pero no está muy claro, no, no está muy claro; entonces, a raíz de que no está bien reglamentado, el CoEIS, el Consejo*

> *de Investigación* [Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud] *de aquí, de la Provincia, va dictaminando toda una serie de disposiciones, como para ir dando practicidad en la aplicación de esta Ley, ya llevamos 38 disposiciones, porque cada vez que surge algún problema se reúne este consejo y ve la forma de que todos estos CEI que dependen directamente del CoEIS, del Consejo provincial, pueden trabajar de forma más o menos regular, más o menos homogénea. Entonces, nos regimos mucho por estas disposiciones y por resoluciones ministeriales.* (Entrevista 13)

9. CEI de un hospital privado. Este CEI se creó hacia el año 2000 o 2000 y pico, cuando empezaron a llegar los protocolos de las farmacéuticas globales. Consta de 11 miembros (6 médicos, 2 abogados, 1 psicólogo, 1 filosofo, 1 asistente o trabajador social, que es el representante de la comunidad) (Entrevista 9).

   Uno de los entrevistados cuenta que:

> *...primero llegaron esporádicamente, pero, después, cuando empezaron a venir cada vez más, se vio la necesidad de que hubiera gente que se reúna y discuta esto con más profundidad. Había gente a la que le resultaba molesto porque, como en todos lados: "son palos de la rueda, atrasa todo", por lo que se creó un grupo separado, pero con gente del Comité de Ética, porque sabíamos que en el Comité de Ética estaba bien posicionado el tema del derecho del paciente, de defensa, la investigación es para el paciente.* (Entrevista 12)

   Otro miembro de este mismo CEI dijo:

> *Nosotros nunca quisimos que el CEI se separara del Comité de Ética* [del Hospital] *y, en este momento, la propuesta política de la institución es que estos dos espacios sean diferentes, los que no somos científicos acreditados dentro del hospital, que evaluamos los consentimientos, como los filósofos, abogados, trabajador social, psicólogos y otras profesiones, prácticamente el miércoles pasado no dijeron que estamos sobrando, porque somos demasiados, que con un comité de cinco personas alcanza y sobra.* (Entrevista 11)

   Este CEI se reúne semanalmente y ven unos 20 protocolos de la industria por año.

10. CEI de un hospital público. Consta de 13 miembros: 5 médicos, 3 enfermeras, 1 psicólogo, 1 abogado, 1 trabajador social, 2 profesores (Entrevista 10).

    Se entrevistó a un médico que pertenece a este CEI, quien dijo: "*Mi primera aproximación a la bioética fue básicamente práctica pragmática, integrar el Comité y empezar a aprender de las reuniones*". Esto fue en el año 2006. Fue también miembro del CEI Central de la provincia, pero lo tuvo que dejar por no poder viajar, no le cubrían los gastos (era un viaje de 800 km ida y vuelta). Este entrevistado también dejó de ir a las reuniones del CEI provincial porque se aprobaban muchos comités de ética en investigación con conflictos de interés, porque están vinculados a CRO o SMO.

11. CEI comercial, vinculado a un centro privado de investigación. Creado aproximadamente en 2013, compuesto por cinco miembros (2 médicos, 2 abogados y un profesor de educación física que es el representante de la comunidad).

    Cuando se pregunta si pueden hablar con los que participan en los experimentos biomédicos, la abogada responde:

> *Estamos en ese camino... en donde en el comienzo fue una ola de protocolos para evaluar y que nos... de alguna manera, nos superó a nivel administrativo... es mucho de guardar papel, mucho... nosotros también tenemos una trazabilidad de todo lo que vamos haciendo, entonces fue como mucho trabajo de golpe, y también en ir aprendiendo a cómo evaluar, porque nosotros tenemos una guía del Comité de Ética Central, para una consulta permanente, en donde también vamos viendo en qué podemos ir mejorando a la hora de evaluar y qué aspectos*

hemos de tener en cuenta, si nos estábamos olvidando de algún aspecto. Entonces, estamos en permanente formación... pero, hoy por hoy, la búsqueda de nuestro Comité es llegar al paciente porque notamos ese déficit o esa... que es algo que nos está faltando.

El hijo del dueño de una empresa privada que hace ensayos clínicos y contrata con un CEI comercial explica que el hablar no es para hacer una encuesta, el CEI sí hace encuestas: *"... esas encuestas son encuestas de calidad, pero tienen que ver con el tratamiento, nosotros apuntaríamos más al trato que al tratamiento; y a la comprensión, y a si tiene conceptos básicos de dónde está, de qué es lo que se está haciendo con el sujeto, si eso lo tiene incorporado"* (Entrevista 8).

Este CEI se reúne cada 15 días y revisan entre 15 y 20 protocolos, en un momento llegaron a revisar 30 en un año.

12. CEI de una fundación privada que solo tiene atención ambulatoria**.** El CEI se estableció en 1998 y consta de siete miembros titulares y dos suplentes (2 abogados, 1 bioquímico, 2 médicos, y 2 representantes de la comunidad, una es una ama de casa y la otra una estudiante). Revisan primordialmente protocolos relacionados con el tratamiento de enfermedades infecciosas y el VIH. Este CEI se reúne una vez por semana.

El entrevistado es un abogado con especialidad en derechos humanos. Es uno de los fundadores de la bioética en Argentina. Ha sido miembro de varios CEI y formó uno de los primeros CEI antes de que se creara la Agencia Reguladora, porque empezaban a llegar ensayos clínicos.

La descripción que hace de los miembros del CEI es interesante porque se describe la carrera de sus integrantes, que tienen otras especialidades que se consideran importantes:

... somos siete miembros y dos suplentes. Yo lo coordino. Después tenemos una bioquímica, es con mucha pericia también en ensayos clínicos y mucha experiencia también en aspectos metodológicos; xxx, que es otro abogado externo, tiene experiencia en evaluación de estudios, yo también pertenezco... después tenemos a xxx, que es la representante de la comunidad, es una amiga, creo que ella es una de las representantes de la comunidad que más años tiene en la Argentina en ensayos clínicos, ya te digo, desde el año 98, 97 que está con nosotros; después tenemos a xxx, que es médico infectólogo pediatra; luego tenemos a xxx , que es médico infectólogo de adultos, especialista en terapia intensiva. No hace investigación ahora, pero de fármacos sabe bastante, y aspectos metodológicos sabe mucho también digamos ¿quién más?, después tenemos una secretaria que es estudiante de medicina, xxx, que es muy buena; ¿y quién más?, creo que ya los mencioné a todos, ¿no? (Entrevista 7).

En esta entrevista estuvo presente la esposa del entrevistado, que también es abogada y forma parte del CEI de otra fundación. Son nueve miembros y dos de ellos son suplentes:

...tenemos cuatro médicos, de los cuales uno es metodólogo, y después está mucho el tema de farmacología [no hay farmacólogo, sus funciones parece que las hace uno de los médicos] *después tenemos un miembro de la comunidad, yo que soy abogada, tenemos una psicóloga, eso.* (Entrevista 7a)

13. CEI comercial**.** Se creó en 1993 y consta de 11 miembros: 4 médicos, 2 abogados, 1 bioquímico, 1 enfermera y 3 representantes de la comunidad. Revisan todo tipo de patologías, principalmente oncología y reumatología, llegan a revisar unos 50 proyectos al año, pero antes tenían más. Los protocolos se implementan en cualquier lugar de la Argentina.

El entrevistado es médico y, además, es docente en farmacología en una universidad importante. Así lo describe el entrevistado:

> *Cuando cursé farmacología me apasionó el tema de las drogas, ¡me apasionó!, por eso decidí hacer la escuela de ayudantes, que en ese momento era algo muy difícil, extremadamente difícil. El titular en ese momento era el Dr. xxx, que es el presidente actual del Comité de Ética, actualmente yo soy vicepresidente…*
>
> *Después me orienté por la pediatría, dentro de la pediatría sentí que existía un gran déficit, en cuanto al conocimiento de las drogas. Más del 80% de los medicamentos en pediatría son "ff-label", fuera de prospecto, este tema de la orfandad en cuanto a la población pediátrica fue algo que siempre me movilizó, el hecho de que sean medicamentos no probados en población.*
>
> *Después hice un fellowship*[29] *en terapia intensiva… En su momento, el presidente y vicepresidente* [del CEI]… *sabiendo que yo, en realidad, siempre estuve muy interesado en todo lo que era metodología de la investigación, aparte de farmacología, me ofrecen comenzar a evaluar los protocolos de investigación pediátricos. Empecé part time, haciendo un trabajo part time, evaluando nada más la parte metodológica*. (Entrevista 6).

Este entrevistado trabaja tiempo completo para el CEI, así como una recepcionista, dos monitores y una secretaria para llevar las minutas de las reuniones. Este Comité comenzó en la Facultad de Medicina y, posteriormente, se independizó.

14. CEI de un hospital público de alta complejidad. Este CEI forma parte del Comité de Bioética Clínica y consta de 11 miembros (9 titulares y 2 suplentes): 7 de los miembros son médicos, y, además, hay 1 filosofo, 1 especialista en terapia ocupacional, 1 sociólogo, que es el representante de la comunidad, y una enfermera. Llegaron a evaluar 25 protocolos por año, en 2008, pero ahora solo ven dos. Se reúnen una vez por semana.

    En esta entrevista participaron tres personas, incluyendo un médico de cuidados intensivos y un filósofo (Entrevista 5).

15. CEI de un hospital público. Cuenta con miembros formados en bioética, metodología de la investigación, y medicina asistencial. Ven de unos 10 a 15 protocolos por año, principalmente de tipo oncológico. Se reúnen una vez por semana.

    El entrevistado dice sobre el CEI:

> *Nosotros tenemos el Comité de Ética del hospital dividido en dos Comités: el de Ética Clínica, que funciona desde 1994, y el CEI que funciona desde el año 2007, 2008 más o menos… son Comités de tiempo libre. Es el tiempo que le queda a cada uno de los profesionales para ocuparse de un tema… uno se termina llevando los protocolos a la casa, termina estudiándolos en la casa…* (Entrevista 4)

16. Comité Central de Ética de CABA. Está constituido por miembros de otros CEI institucionales. Cuenta con ocho miembros: 4 médicos, 1 abogado, 1 bioquímico, 1 psicólogo y un licenciado en ciencias de la familia.

    El entrevistado participa en la subcomisión de supervisiones, que es el encargado de acreditar a los Comités de Ética en Investigación públicos y privados y tiene el registro de todas las investigaciones que aprueban los comités de la ciudad (Entrevista 3).

17. CEI de un hospital público. Consta de 10 miembros (la mitad pertenecen a la institución): 5 médicos, 1 farmacéutico, 1 abogado, 1 enfermera y 2 representantes de la comunidad (un licenciado en Teología y una ama de casa). Este CEI se formó a partir del Comité de Ética hospitalaria en 2004 o 2005.

18. CEI de un hospital público creado en 1995. Este CEI consta de 11 o 12 miembros (9 de ellos internos a la institución). Consta de 7 médicos, 1 psicólogo, 1 abogado, 1 bioquímico y un

29 El Fellow es aquella persona que se halla en la fase inicial de su carrera profesional como especialista (especialista junior) y que se integra temporalmente en un grupo súper-especializado, ya consolidado, con el objetivo de adquirir y consolidar nuevos conocimientos, tanto teóricos como prácticos.

representante de la comunidad que se identifica como LGBTIQ. Este CEI se reúne cada 15 días y revisa entre 15 y 20 ensayos clínicos al año, principalmente en reumatología, hematología y VIH.

El entrevistado es también miembro del Comité Central de Ética de Investigación de CABA: *"En total somos once titulares y tres suplentes. En la vida real somos siete, siempre somos siete rotativos, pero, o sea, mínimo para el quorum, se va rotando y después los estudios se reparten".*

Se le pregunta: "*Y el metodólogo, ¿Qué formación tiene?*" Respuesta: "*Es médico e hizo la especialidad en Metodología, acá todos fueron al IECS; el IECS es el Instituto de Investigación Clínica, un instituto muy prestigioso, cuyo director es el actual Ministro de Salud de la Argentina, el doctor Rubinstein, todo el mundo se formó ahí, buena formación*" (Entrevista 2).

Responde a la pregunta de si el CEI tiene un experto en farmacología: "*Tenemos dos: uno que está en el Comité y uno que lo consultamos, son de la carrera de Farmacología de la Facultad, que ambos son médicos de acá, de Clínica Médica*". La Ley que regula los Comités de Ética en Argentina exige eso, un abogado, un representante de la comunidad y un metodólogo, son los tres puestos que tienen que estar sí o sí.

A la pregunta de si tienen un abogado, nos dice: "*No, no, no... y es una de las figuritas difíciles de conseguir, porque los abogados no trabajan gratis y los del Comité trabajan gratis*" (Entrevista 2).

19. CEI de hospital público. Está constituido por 9 miembros: 3 licenciados en psicología, 1 médico, 1 kinesiólogo, 1 abogado, 1 antropólogo, 2 miembros de la comunidad (dos especialistas en educación).

    Los entrevistados participaban también en otros dos CEI, pero los entrevistadores se centraron en los CEI donde los entrevistados revisaban un mayor volumen de estudios y no se obtuvieron detalles sobre los dos CEI que revisaba menos protocolos patrocinados por la industria.

Instituciones a los que pertenecen los CEI de los entrevistados

1. Comités Jurisdiccionales de CABA (CCE), provincia de Buenos Aires (CEC), Provincia de Córdoba (CoEIS) y provincia de Santa Fe (Comité Provincial de Bioética de Santa Fe)
2. Hospital J. M. Ramos Mejía
3. Hospital de Agudos Dr. E. Tornú
4. Hospital de Agudos Juan A. Fernández
5. Hospital General de Agudos José M. Penna
6. La Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFyM)
7. Fundación Huésped
8. Fundación CIDEA
9. Hospital Italiano
10. Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer
11. Hospital Zonal General de Agudos Dr. Narciso López
12. Hospital Nacional Posadas
13. Hospital Interzonal de Agudos Dr. Oscar Allende
14. Hospital Interzonal Especializado Materno-infantil Don Victorio Tetamandi
15. Hospital Privado de la Comunidad
16. Centro de Investigación Médica de Mar de Plata (CIM-MDP)

17. Hospital Italiano de Córdoba
18. Clínica Colombo
19. Hospital Provincial Centenario de Rosario

Entorno en el que se realizan los ensayos clínicos

Como hemos visto, Argentina es un país descentralizado y la implementación de ensayos clínicos financiados por la industria tiene que adherirse a la normativa de la ANMAT, del Ministerio de Salud de la Nación y a las pautas que dicten las jurisdicciones. Uno de los criterios importantes que utiliza la industria para escoger los centros de investigación y los hospitales donde realizaran los ensayos clínicos, es la velocidad con la que se autoriza el inicio de dichos ensayos, por lo que hay una tendencia a evadir los centros de investigación y jurisdicciones que han adoptado requisitos más estrictos y/o tienden a cuestionar los protocolos retrasando su aprobación y por ende el inicio del reclutamiento de participantes.

En palabras de un entrevistado: *"Activar rápidamente; la aprobación rápida y el reclutamiento rápido"* (Entrevista 2).

Motivos para hacer ensayos clínicos en Argentina

Según los entrevistados, una de las razones por la que los políticos tienen interés en que se hagan ensayos clínicos en el país es para suplir la falta de inversión nacional en investigación médica:

> *Nuestro presidente ha dicho que es bueno que dejemos entrar a la industria farmacéutica, porque sostiene investigadores, porque sostiene centros, porque nosotros no tenemos plata y afuera nos ayudan, lo dijo él, o sea, que está en su cabeza eso. ¿Cómo va a generar algo en contra de su opinión? Así acá no va a* [cambiar] *ahora, un día va uno, no sé, pero bueno..., eso también lo aprendí ahora, ¿no?, como hay poderes superiores.* (Entrevista 20)

> *Yo creo, en la época actual, eso es absolutamente político para mí, en la época actual, ya lo dijo el presidente. Nuestro señor presidente dijo que la industria sin chimeneas son los laboratorios, entonces, ¿qué hace?, todo el apoyo ahí* [a los ensayos clínicos] *y que esto se afloje lo más posible* [los mecanismos de control] *para ser permisivos y, es más, les acortó los plazos, entonces, si en determinado tiempo el Comité de Ética no se expidió, pasa. Si eso no es intervención política, no sé.* (Entrevista 22)

Se discute si ese interés del gobierno en los ensayos clínicos afecta a la ANMAT o a los CEI. El entrevistado responde:

> *Claro, o sea, ellos plantean que el ANMAT se tiene que tomar determinado tiempo, vencido ese tiempo* [se aprueba]..., *pero a nosotros también influye eso, porque el primer filtro que podría hacer el ANMAT no está. Yo, por más buena voluntad que tenga y por más que esté formado en lo último de lo último de investigación, yo no puedo saber si la molécula no es veneno, eso, ¿quién lo establece?, ¿quién establece que una droga puede ser aceptada y puede ser dada?, es el ANMAT.* (Entrevista 22)

Lo mismo sucede a nivel de algunas provincias. Los políticos provinciales siguen apoyando a la industria y a los ensayos clínicos. Los nombramientos y remociones responden a las necesidades de los investigadores: *"Tanto...tanto que* [la provincia] *estaba manejada exclusivamente por investigadores. Alguien que creo que se arroga el derecho de algo de ética, pero no de esta, de alguna otra que no sé cuál es"*; y sacan a miembros de los comités responsables de verificar que se respetan los criterios éticos, y los castigan sin cobrar (Entrevista 14).

Otro entrevistado comentó:

> *Uno por ahí se plantea hasta qué punto los intereses del investigador, del médico investigador, son el bienestar del paciente, la salud del paciente y hasta qué punto es el bolsillo* [ganar más cuando incorporan a participantes]. *Es que también depende donde uno trabaje,* [pero] *siempre son cantidades importantes, porque está bien que la Argentina tiene sus vaivenes* [económicos], *entonces, por ahí, eso* [los ensayos clínicos] *siempre viene de una moneda extranjera y, entonces, siempre es un plus importante para el médico... y, después, todo el tema de, o sea, no solo todo lo que reciben en dinero, sino los viajes y los congresos y la participación en los meetings y todas esas cosas que ellos participan, es tentador, claro... A veces yo también les doy metodología de la investigación a los médicos residentes, "los van a tentar"* [risas], *"pero ustedes tienen que estar lúcidos", porque, económicamente, lo que gana un residente y si participa en un ensayo clínico se le incrementa un montón...* (Entrevista 18)

En el sector privado hay mucho interés por hacer ensayos clínicos: *"La Fundación del hospital y la dirección del hospital tienen interés de atraer ensayos y, por eso, tienen interés en dejar un CEI lo más limitado de personal posible para facilitar una aprobación rápida sin problemas"* (Entrevista 11).

Otro entrevistado, que es médico especialista y coordinador de la Unidad de Investigación Clínica, que trabaja en un hospital privado, también aludió al tema económico, pero lo hace de una forma más velada y lo justifica (al ensayo clínico) como una actividad que ayuda a que los profesionales se mantengan actualizados y el hospital contribuya a la génesis de conocimiento.

> *Creo que, como institución grande, no se puede no hacer investigación clínica porque... parte del cuidado de los pacientes implica también que los pacientes podamos estar en conocimiento de lo que potencialmente puede funcionar, y el hospital tiene las posibilidades logísticas de poder hacerlo, y de poder hacerlo bien, y está la posibilidad de que los pacientes que quieran participar de ese estudio tengan la posibilidad de hacerlo bien en nuestra institución...* (Entrevista 9)

La segunda razón es:

> *Poder participar en la generación de conocimiento, aunque no sea generada estrictamente en lo que se decide investigar en la institución.*
>
> *Hay diferentes opiniones dentro de la institución, me consta que las autoridades, por lo menos las más altas autoridades, creen que, independientemente de la investigación clínica del hospital, el hospital debe hacer investigación propia, genere eso o no genere ingresos y que no sería un problema tan grande que sea a pérdida, digamos... el balance de lo que le ingresa por la industria farmacéutica y lo que se gasta por hacer investigación que no les genera ingresos no es un problema, pero eso a los contadores no les gusta para nada, de hecho, hemos tenido varias envestidas como para cerrar la Unidad de Investigación Clínica y demás, así, reales, no de pasillo.* (Entrevista 9)

Hay que tener en cuenta que con frecuencia la investigación patrocinada también aporta equipos que generalmente se quedan en el hospital.

> *Y por supuesto que hay también razones de marketing en el hospital. No soy inocente en el sentido de que, como institución, también mostrarse en la vanguardia de la investigación es parte de lo que se muestra* (...) *esas son razones, digamos, que son reales, pero que no tienen que ver con el espíritu médico, y dentro del espíritu médico está todo mezclado, por supuesto que está el interés económico también, diría que para nuestra institución ese interés económico no funciona bien, porque se diluye mucho el ingreso en la institución y por la forma de distribución interna.* (Entrevista 9)

A la pregunta de si revisar protocolos de ensayos clínicos le ayudaba a mantenerle actualizado, responde: "*Sí, quizás no médicamente, pero actualizado en ... cómo van cambiando el enfoque de los ensayos clínicos a lo largo del tiempo, creo que ha habido una sutil variación y por ejemplo la transformación más notable que yo he vivido, metodológicamente hablando, es la explosión de los estudios de no inferioridad*" (Entrevista 9).

Se lo confronta con el hecho de que la investigación patrocinada no siempre está a la vanguardia del conocimiento y de que la gran mayoría de nuevas moléculas que estudia la industria farmacéutica no se aprueban. A la pregunta: "*Y a pesar de todo esto, ¿Tú crees que vale la pena seguir haciendo investigación* [pagada por la industria]*?*, responde: "*Sí, yo creo que sí*", y añade:

> *Pero bueno, ahí también hay una falla nuestra, en el sentido, ¿por qué?, y esto lo digo ya como coordinador de la Unidad de la Investigación Clínica, uno de los problemas internos que tenemos es que nuestra principal actividad es como médicos asistenciales, ¿sí?, entonces, hacemos investigación amateur nuestra de, digamos, epidemiológica, o de interés nuestro, y hacemos investigación clínica, pero hacemos investigación clínica en el tiempo que podemos, entonces, ¿cuál es?...*
>
> *Ahí también, sí, por lo menos yo creo que no deberíamos dejar de hacer investigación en una institución como la nuestra, pero, por el otro lado, no la hacemos con la profesionalidad que lo hacen en otros centros, pero que venden, ahí hay una contradicción.* (Entrevista 9)

La entrevistadora le comenta que no se puede decir que esos investigadores hacen investigación profesional, porque se ha dicho que son maquiladoras, recogen datos y tienen sistemas de información sofisticados, pero que *"es más creativo lo que hacéis vosotros*". A esto, el entrevistado responde: "*Sí, es cierto, pero, al mismo tiempo, internamente, eso no lo veo como un problema, solamente que mi institución tiene otras prioridades*" (Entrevista 9).

Otro entrevistado de ese mismo hospital, que también es médico especialista y tiene una larga trayectoria de trabajo en bioética, da a entender que, en ese momento, los estudios patrocinados no constituyen una fuente importante de ingresos, aunque sí dejan beneficios: "*...justamente, yo estoy en la posición de que los ensayos patrocinados por la industria... no creo que sea... como dicen las autoridades, económicamente no conveniente. Me parece que no es así, hay que hacer números y creo que permite pagar cosas*" (Entrevista 12).

Otro hospital privado de CABA parece tener más interés en la investigación patrocinada y ha llegado a un acuerdo con una CRO para realizar ensayos clínicos:

> *Y la otra cosa que ocurrió es que el hospital, yo no sé los detalles de eso, porque no estuve, pero el hospital se asoció con Quintiles como centro de no sé qué..., entonces, el hospital actúa como reclutador... digamos, cualquier cosa que Quintiles* [controle] *se la ofrece al hospital para que la haga. El hospital tiene intereses secundarios para hacer eso... en realidad, la relación exacta con Quintiles yo no la conozco, porque no estoy, ni estuve... sí sé que el hospital*

> *tiene una relación por la cual Quintiles se compromete a ofrecerle todos los protocolos que tenga, si el hospital no tiene* [esa] *especialidad, no la hace, pero no es que vienen y a lo mejor te dan y a lo mejor no, todo lo que hay de Quintiles* (...) *el hospital actúa como, de alguna manera, asesorando en algunas cosas,* [no sé] *bien cómo es, no sé.* (Entrevista 21)

En algunos hospitales privados, al igual que se hace en muchos otros países[30], se han creado fundaciones para manejar los aspectos logísticos de los ensayos:

> *Hay una fundación que creó el área de investigación y docencia y todo lo que es contrato, lo económico, pasa por esa fundación; a eso no tengo acceso, ni cuánto cobran ni qué cobran, sí que dejan un porcentaje a la Fundación del hospital... Uno de los investigadores tenía caudal de pacientes que eran candidatos a los ensayos médicos y, bueno, creó su propio Comité* [CEI] *y Fundación y se retiró primero del Comité y después del hospital, y hace ensayos en otras instituciones. Motivos creo que económicos... Sí, ganaba más, le quedaba más, ¿cómo se dice?, era más rentable.* (Entrevista 16)

En el sector público, las autoridades de salud y los hospitales públicos, tras revelarse los problemas ético-científicos que surgieron durante la implementación de ensayos clínicos y que hemos mencionado en la primera parte de este informe, fueron renuentes a compartir los datos de los pacientes ingresados en hospitales públicos con terceros. En el momento en que se hicieron las entrevistas, algunos hospitales habían cambiado de opinión:

> *Con respecto a lo farmacéutico, a lo farmacológico,* [la implementación de ensayos clínicos] *no sería así, porque le brinda un aporte al hospital, porque los farmacológicos que pagan un canon, en definitiva, de alguna manera, vuelve al hospital. Después está un nivel docente, digamos, a los cuales les interesa subir el nivel del hospital, entonces, aumentar la investigación, propiciar mayores estudios ,¿no?* (Entrevista 22)
>
> *Entonces, a nosotros nos parece útil, además, para la formación de médicos, básicamente, pero bueno también* [para] *otro personal de salud del hospital* [la formación] *en la investigación. El hecho de que sea investigación, aunque sea de la industria, siempre y cuando la podamos controlar, evaluar adecuadamente, monitoreo, supervisar...*
>
> *A nosotros nos parece que la investigación vale la pena de que se haga, y que se haga bien, y que nos parece que instituciones como esta son capaces de llevar adelante estudios de investigación con más resguardos que en otras instituciones privadas, o que tienen menos resguardo, menos vigilancia general, menos transparencia entre los procedimientos.* (Entrevista 5)

Este entrevistado no es consciente de que el hospital no controla la metodología y el valor de los ensayos clínicos que aceptan realizar. Como se ha mencionado, el médico contratado por la empresa tiene que seguir las pautas que el protocolo exige, se convierte en un administrador de una investigación. Sin duda, en el proceso, los involucrados aprenden algunos aspectos relacionados con el proceso de recabar datos clínicos para la implementación de un protocolo. De hecho, quizás por eso, no todos los directivos de este hospital público han tenido interés en promover la investigación.

Hay quienes justifican los ensayos como estrategia para facilitar el acceso de los pacientes a los tratamientos e incluso los incluyen en las guías hospitalarias de manejo de pacientes:

> *El otro día* [un mes y medio antes de la entrevista] *me tocó participar en un ateneo del hospital, y lo presentaba el servicio de oncología,* (...) *cáncer de pulmón avanzado, de mama, no*

30 En España, incluso los hospitales públicos han establecido este tipo de fundaciones.

> *me acuerdo, avanzado, entonces el oncólogo que lo presentaba* [entre las opciones de tratamiento], *como, ¡qué sé yo!... quimioterapia, radioterapia, cirugía y, al último, en el punto 5, pone como alternativa de tratamiento: los ensayos clínicos.*
>
> *Ahí levanté la mano... era un ateneo médico, yo voy como curiosa y como jefe de servicio de Trabajo Social, y porque hablan de los pacientes y necesito y quiero estar informada. Y cuando la diapositiva puso que como alternativa de tratamiento estaba el ensayo clínico, levanté la mano, le dije que era una falta de respeto que dijera que un ensayo clínico era una alternativa de tratamiento.*
>
> *Y me miraron mal. Y me miraron mal* [y le dije]: *"no se lo admito"... porque ya lo están colocando dentro de la guía..., en algunas patologías, al llegar al tratamiento, están poniendo un ensayo clínico.*
>
> *No lo hice como miembro del Comité de Bioética, por eso le digo, lo hice como profesional de la comunidad hospitalaria... y él lo presentaba como con tanta certeza, que dije, un espanto e inadmisible y discutimos mucho, no sé quién ganó o quien perdió, pero sí me interesó instalar en el grupo que era una vergüenza que fuera una alternativa de tratamiento* [en un hospital] *lo que es un ensayo clínico.* (Entrevista 16)

Este mismo entrevistado cuestiona que los ensayos clínicos que se hacen en Argentina no respondan a las patologías que son prevalentes en el país:

> *Acá, en Argentina, no sé en otros países en Latinoamérica, pero fueron alarmantes las cifras de la aparición de tuberculosis, el rebrote digamos de tuberculosis ...* [Esto lo presentaron] *en el ateneo central digo, levanté la mano y dije: "claro, a ver, Chagas, ¿quiénes tenemos Chagas?, Argentina, Brasil, no sé Chile... Centroamérica, ¿quiénes tenemos tuberculosis?", entonces, quién va a venir a investigar... de una vez por todas, que haya un tratamiento para el Chagas, porque muchas de las insuficiencias cardíacas que van a trasplante* [se deben al Chagas], *o sea, van a la consecuencia, pero no a lo que originó la enfermedad, te diré que el 90 por ciento de los pacientes que van a trasplante cardíaco son enfermos chagásicos. Jamás en mi vida, jamás en mi vida he visto un protocolo de la industria farmacéutica que sea de las enfermedades nuestras, digo, de nuestra región, nunca; de los años que llevo trabajando en el Comité, nunca, nunca...*
>
> *Y bueno, es muy llamativo que no haya presupuesto para investigar sobre estas patologías* [Chagas, tuberculosis]. *Es muy llamativo y, ¿qué queremos?, que Bayer, se lo dejemos a Bayer, va, digo Bayer, qué sé yo...* [o] *Pfizer, que lo investiguen ellos. Y, pero, ¿por qué no puede ser una política pública, de investigación pública, de investigar en nuestras patologías que son relevantes para nuestras regiones?*
>
> *...hay un organismo se llama el CONICET, que es un organismo estatal que apoya todo tipo de investigación y, realmente, el investigador es reconocido en su rol y es tan importante como el que pueda reclutar... para Pfizer. Si realmente hay un presupuesto en investigación, creo que sí, que habría investigadores que quieran hacer sobre las enfermedades prevalentes en nuestra región, debería. La tentación de la industria fue tal porque hubo una ausencia total del Estado en las enfermedades prevalentes en la región.* (Entrevista 16)

Disminución de los ensayos clínicos que se ejecutaban en el sector público

Algunos entrevistados manifestaron que había disminuido el número de ensayos clínicos, sobre todo en el sector público, pues ha habido autoridades de salud y gerentes de establecimientos públicos, incluyendo una ministra de Salud, que no querían que se hicieran ensayos en sus instalaciones. Otros entrevistados añadieron:

> *Hubo, hará unos 7 u 8 años, la verdad es que había muchos más protocolos de investigación en la Argentina, yo les diría hasta el 2010,* [porque] *en la Argentina no somos tan predecibles, como país les hablo ahora, y para investigación clínica hay que ser predecible… En la Argentina, de golpe, tenemos una disposición y de golpe cambia, y de golpe cambian los tiempos regulatorios; ahora, han cambiado los tiempos regulatorios y, sin embargo, todavía no se ve una subida, para nada, hay que ver qué pasa en los siguientes años, porque esto es de este año.* (Entrevista 2)

Otro entrevistado manifiesta que: "*…se tuvo una baja entre el 2015 y 2016, pero, de ahí, en los dos o tres últimos meses, está subiendo nuevamente… A partir del 2016, la ANMAT sacó una normatividad que atraía a la industria al acortar* [el proceso de revisión]*: si transcurridos 60 días no hay respuesta, el ensayo queda aprobado*" (Entrevista 1).

Por otra parte, el impacto del cambio en la ANMAT es limitado porque cada ensayo clínico tiene que ser aprobado por varias entidades (la ANMAT, un CEI y, a veces, los CEI Centrales o Jurisdiccionales). Como hemos visto en la primera parte, la implementación de los ensayos clínicos, además de cumplir la normativa de la ANMAT, debe cumplir la normativa jurisdiccional y la del CEI institucional:

> *Hay un proceso de acreditación* [de la] *ANMAT… Las legislaciones provinciales… regulan el funcionamiento, la inscripción* [de los protocolos, investigadores y centros de investigación]*, la acreditación, los títulos de los miembros de un Comité, de la calidad e idoneidad de los investigadores, de las instituciones, de todo lo que sea necesario para llevar adelante investigaciones…* (Entrevista 15)

Si bien la regulación de cada jurisdicción es algo diferente:

> *Se establecieron regulaciones* [para los Comités Centrales]*, por lo cual está quedando estructurado un sistema, con sus precisiones y algunas debilidades, digamos, por el cual hay CEI acreditados por estos organismos centrales, que tienen la potestad de evaluar y aprobar protocolos de ética de investigación en sus respectivas jurisdicciones. De modo tal que, para nosotros, se nos redujo el mercado, digámoslo así, de llegada de protocolos de la industria porque nuestras aprobaciones ahora únicamente valen para investigaciones que se hagan en el hospital.* (Entrevista 5)

Esto se debe a que en algunas jurisdicciones no se aceptan las evaluaciones de CEI externos, aunque en la provincia de Buenos Aires en ese momento sí se aceptaban.

Por otra parte, ha habido una migración de los ensayos que se realizaban en el sector público hacia el sector privado. Un entrevistado nos explica que, hace muchos años, en los hospitales públicos de CABA, no había nadie que revisara los protocolos de los ensayos clínicos que se iban a hacer en el hospital:

Entraba mucho dinero a los hospitales de las investigaciones y eso no estaba regulado de ninguna manera. Muchos hospitales tienen sectores armados por los investigadores, se han beneficiado muchísimo las instituciones, pero en otros lugares, no.

Cuando sale la Ley, toda la plata que entraba de diferentes maneras a los hospitales en forma independiente se regula y tiene que entrar a una cuenta única, en el Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, entonces, muchos investigadores que estaban en los hospitales públicos armaron sus centros de investigaciones afuera. Está bien, eso pasó al principio y, entonces, dos o tres investigadores de una misma institución, armaban un centro de investigaciones e investigaban afuera.

Esto estaba bárbaro, pero, una de las cosas que nosotros veíamos que seguía pasando,era que los pacientes con eventos adversos se internaban en nuestras instituciones públicas y nadie pagaba por esto. ANMAT, por otro lado, empezó a exigir a la industria farmacéutica que todos los eventos adversos tuvieran un registro económico, de dónde se pagaba y a quién se pagaba; entonces, esto dejó de pasar cuando ANMAT le dijo: "Bueno, pero si usted internó en un hospital público, tenía que haber pagado, ¿dónde está esto?", y cuando multó a uno de los laboratorios con mucho dinero, esto dejó de pasar.

Pero, la realidad es que tampoco en el hospital público nosotros teníamos un lugar en donde el patrocinante pudiese depositar la plata; si yo, como hospital, atendía un paciente, sigue pasando, si atendía un paciente dentro de un hospital y si el patrocinante venía y quería pagar por lo que había utilizado, no tenía en dónde depositarlo; ahora hay una cuenta en el Ministerio de Salud, en donde entra toda la plata que se usa para investigación.

Entonces... casi se para la investigación en los hospitales públicos, sigue habiendo investigación en hospitales privados, pero en hospitales públicos medio se para. Cuando empiezan a haber investigaciones en el hospital público, nadie sabía cómo hacer esto, porque todos empezábamos: "y que si hay que mandar el papel y que si el contrato financiero, quién firma el contrato, que el contrato de acá lo firma uno".

Esto se empieza a mejorar y empiezan a llegar, como dice la regulación, como dice la Ley, los contratos financieros al Ministerio de Salud; pero la gente de [los departamentos] *legales en el Ministerio de Salud tiene que cuidar muy bien a sus ministros, entonces, no se firmaban, habían muchas dificultades con eso y tardaban mucho tiempo, entonces la industria dijo: "bueno, si yo tengo que tardar tiempo en ANMAT, tengo que tardar tiempo en el Ministerio de Salud, tengo que tardar un montón, me voy al privado que me lo aprueba mucho más rápido y sale más rápido".*

Hay más investigación en el ámbito privado ya que hay menos dificultades, el investigador tiene un centro de investigación propio y comité "independiente" ad hoc, que en una semana se tiene una aprobación. (Entrevista 3)

Otro entrevistado que además es miembro del CCE reitera que ha habido muchas trabas burocráticas:

Por un lado, hubo, en determinado momento, un poco de demora en los tiempos regulatorios de la Ciudad de Buenos Aires, o sea, porque, por un lado, los comités aprueban en la ciudad, el Comité de Ética en Investigación, el Comité de Docencia, que evalúa más la parte de factibilidad y pertinencia del estudio; los directores de los hospitales, una vez que están con esas aprobaciones, dan su autorización, pero, además, el patrocinador tiene que firmar un convenio con

> *el Ministerio de Salud para tener el overhead del 20 por ciento del presupuesto, depositarlo en cuentas de administración de la parte central para lo que es la investigación no patrocinada, o sea, tienen que firmar un convenio, después de la evaluación a nivel del hospital, pasa acá para la parte legal y la elaboración del convenio y la firma con el patrocinador.*
>
> *Esos tiempos, hasta hace un año y medio, dos años, eran muy prolongados, sobre todo la etapa desde que salía del hospital y llegaba acá y seguía todos los pasos legales para la firma del convenio, entonces eso creo que hizo que la industria huyera un poco de los hospitales...* (Entrevista 19)

Otro entrevistado que pertenece a un CEI de un centro de investigación privado dijo sobre la forma en que el CCE supervisa los CEI:

> *Nosotros encontramos que hay algunos inspectores que hacen una especie de arqueología del error, ¿no?, en los Comités, arqueología del error, es un tema formal, es continuar. En vez de tener una actitud pedagógica, docente, de acompañar al Comité, decir: "mira, si esto está mal yo te puedo ayudar a mejorarlo". Yo no creo que promuevan o estén a favor de la industria, pero, definitivamente, creo que con el actuar que tienen no están protegiendo los derechos de los pacientes, están realizando un cumplimiento legal, burocrático, y sobre eso se paga.*
>
> *Entonces, te revisan papeles, te revisan papeles, pero, por ejemplo, nunca te caen y te dicen: "Bueno, a ver, vamos a tomar este consentimiento y quiero ver cómo vos actuás en proteger al paciente", por ejemplo. No te evalúan esa acción, esa capacidad puesta en acto, evalúan papeles. Entonces, te fijas si vos hiciste monitoreos, si hiciste monitoreo de inicio, si hiciste monitoreo de fin, qué hiciste con este evento adverso, eso, te evalúan papeles, es una auditoría.* (Entrevista 7)

Cuando se pregunta sobre la migración de investigadores de los hospitales públicos a los privados el entrevistado responde:

> *Sí, ese es un problema... porque, en muchos casos, investigadores de los hospitales hacen sus estudios en centros privados con pacientes de los hospitales* [públicos]*... nos parece que no tienen el mismo nivel de protección, en algunos casos, por ahí son centros pequeños. Los pacientes... depende mucho, yo siempre digo en última instancia de la ética del investigador Esto no lo suplanta ninguna regulación de nada ¿no?*
>
> *La población que se atiende en los hospitales públicos, depende del hospital, tiene más o menos nivel de vulnerabilidad, depende también de la localización y de la población que accede a ese lugar; y, muchas veces, bueno, los trasladan a un centro privado en donde, mientras dura el estudio, es todo perfecto y se los atiende, digamos, con prioridades y con cosas. Y después, cuando termina el estudio, se les deshecha y que vuelvan a hacer las interminables filas para pedir los turnos de atención, como le sucede a todo el mundo. Y nos parece que no es correcto eso, después... no los siguen con el mismo nivel de cuidado una vez que finaliza el estudio clínico.* (Entrevista 19)

En un hospital nacional ubicado en la provincia de Buenos Aires sucedió que: "*Nosotros* [el CEI], *en un momento, evaluábamos los protocolos, pero la dirección no los firmaba, el resultado fue que los investigadores se llevaron los protocolos a otro lado,* [a la] *gestión privada... está haciendo más* [fácil]" (Entrevista 5).

Otro entrevistado que había estado en dos CEI de hospitales públicos de la provincia de Buenos Aires nos explica:

> *En Argentina, las CROs no tienen su propio CEI... lo tienen los institutos privados de investigación, pero vendría a ser casi lo mismo, porque el instituto funciona pegado a la CRO, en el mismo edificio, con miembros que se entrecruzan, con muchos conflictos de interés, por lo que yo conozco y aprobando los 30, 40, 50 trabajos que hacen por año acá en el Instituto, no sé cómo trabajan, no puedo decir con qué, digamos, acuciosidad investigan o analizan los protocolos de investigación, eso no lo puedo saber, sí sé que se fueron de nuestra de órbita.*
>
> *Eso tuvo que ver con una realidad que hubo en el hospital* [público], *que un médico del hospital, infectólogo, empezó a trabajar hace no sé si 20 años o más en el hospital con eso, con trabajos rentados, con trabajos esponsoriados* [patrocinados] *por la industria y empezó a tener un flujo de dinero que en parte volcaba al hospital y parte se lo quedaba... tenía una parte del hospital cerrada con llave, que estaba privatizada en el hospital público, tenía sus secretarias que venían a trabajar, hacían horario, pero eran privadas... y sus archivos y todo lo demás en el servicio de infectología.*
>
> *Bueno, eso se acabó cuando este hombre empezó a acercarse a la jubilación y cuando cambió una de las direcciones del hospital, y la nueva dirección, bueno, dijo: "acá el hospital es público, las salas son públicas y si ustedes quieren trabajar van a poder hacerlo, pero nos tienen que mostrar los contratos". Y ahí se acabó y dijo: "no quiero mostrar los contratos, me voy a la privada".*
>
> ...[de hecho] *era la industria farmacéutica la que no quería... eran, digamos, trasnacionales que venían a hacer estudios en el hospital sin dejar ningún beneficio, ni científico, ni desde el punto de vista económico y por el cual tenía jugosos contratos con los investigadores y* [la posición institucional era] *que si eso no podía ser compartido, las dos cosas no se podía hacer, eso es, por lo menos, lo que yo, no es lo que yo digo, estamos pensando es lo que se alegaba desde el punto de vista de la dirección, yo lo compartía, pero el Comité no tuvo injerencia en eso, el Comité se mantenía analizando protocolos y...*
>
> *...empezó a pasar otra cosa, empezaron a incrementar el pago por derivación, entonces venían, daban una charla de un servicio acerca de investigación, investigación con fármacos y todo eso, mostraban los famosos trabajos que estaban realizando y después, por lo bajo, les decían: "bueno, ustedes pueden colaborar ¿cómo? cada paciente diabético, con colesterol o con patologías que tuvieran, que me los envíen y que nos hagan el envío del paciente, la derivación del paciente, hay una retribución"... porque sí supimos que lo estaban haciendo en el hospital nuestro, sobre todo el servicio clínica médica y el servicio de cirugía, aprovechando que había, digamos, un desconocimiento total de... nada de la bioética, de la declaración universal de los derechos humanos, de las declaraciones de... todas las internacionales y pautas que se han dado por parte de organismos.* (Entrevista 10)

Un entrevistado de un centro privado de investigación —una SMO— explica:

> *La Provincia de Buenos Aires está mal vista. Lo que pasa es que, en una continuidad del gobierno anterior, se fueron mejorando los tiempos* [regulatorios]. *Con el cambio de gobierno, cambian las autoridades, y todo proceso de cambio siempre atrasa... hubo una intención de mostrarse al mundo con una intención de reducir los plazos... Entonces, las autoridades nuevas entraron a tratar de entender cómo era, y con muy buena voluntad, porque yo, por un*

> *montón de cuestiones, llamaba, me comunicaba con los organismos, pero... mala voluntad no había, lo que había es desorden y desconocimiento. Los patrocinadores ven los números fríamente, dicen: "Bueno, cuánto tardo en iniciarlo acá, cuánto tardo en iniciarlo allá. Bueno, arranco por acá que es más fácil, más rápido"; entonces, es inevitable, por decante* [ser diligente], *estar en esa situación.*
>
> *Los ensayos que se deberían realizar en Santa Fe y Córdoba van migrando... a provincias de Santiago del Estero, a Tucumán, a otras provincias por* [para evitar] *la regulación de los Comités de Ética Centrales. Acá tenemos encima doble instancia, una institucional y una provincial, con unos requisitos mayores que en Santa Fe y Córdoba; con lo cual es muy burocrático, se va de una ética en investigación casi a una ética normativa. Entonces, habiendo disposiciones, disposiciones de leyes, de decretos, disposición de ANMAT que es la que rige, Ley 11044 rige Provincia de Buenos Aires, Decreto reglamentario de la Ley 11044 más disposiciones del Comité de Ética Central de la Provincia"* (Entrevista 8).

Aunque es probable que haya habido migración de algunos ensayos clínicos a otras provincias, las estadísticas disponibles indican que todavía se siguen haciendo muchos ensayos en las provincias de Córdoba y de Santa Fe. *"En esta provincia* [Buenos Aires], *el Comité de Ética Central supervisa los CEI. El secretario del Comité de Provincia va con el presidente, que es un oncólogo, un tipo bárbaro, y cierra comités, cierra comités. Entonces sigue siendo un caos, pero hay mucho más orden que caos, acá hay frenos"* (Entrevista 21).

En Rosario nos comentaron:

> *Hemos tenido* [en la provincia] *una disminución de aquellos protocolos provenientes o subsidiados por la industria farmacéutica, eso es cierto. Queremos pensar que hay una red suficientemente armada como para que no puedan instalarse independientemente de la mirada, tanto de los Comités de Investigación, como de los Comités de Ética que funcionan en los servicios también, ¿no?, así que no, la idea es si no están buscando algunos otros espacios para poder establecerse y ejecutar estos protocolos.* (Entrevista 17)

En cambio, un miembro de un CEI público de la misma ciudad explica que el número de ensayos clínicos que se realizan en su hospital ha aumentado, porque otros centros en los que se hacía investigación no habían superado el proceso de acreditación:

> *...ha aumentado, primero había disminuido, en un momento determinado de nuestra historia, nos disminuyó un montón, porque nosotros éramos muy exigentes, entonces, nos decían que bueno, que nosotros les poníamos trabas y que les poníamos palos en la rueda y entonces que se mudaban a hacer las investigaciones en otras instituciones; pero tuvimos la suerte de que, hace unos años, se armó el Comité de Ética en la Provincia, entonces tuvimos muchas reuniones, particularmente, me tocó reunirme en varias oportunidades con el gobernador, con el ministro de Salud* (...) *para tener el CEI acreditado por el Comité de la Provincia... tienes que hacer todo trámite... y nosotros* [ya lo teníamos hecho], *ahí nos volvió a subir y por eso tenemos un montón de protocolos... para una ciudad relativamente chica, como Rosario, es como mucho... El hospital es público, universitario, pero económicamente no depende de la universidad.* (Entrevista 18)

Un entrevistado resume los avances en el control de ensayos clínicos que se han hecho en la provincia y cómo estos pueden llegar a impedir que se realicen los ensayos clínicos:

> *Estos comités, a los cuales yo pertenezco y, en particular, el de la Secretaría de Salud Pública, que es por donde pasaban la mayor cantidad de ensayos clínicos, la lectura, el seguimiento y el control que se hace, es exhaustivo. Llegan los protocolos, llegan los consentimientos informados, exigimos todos los seguros correspondientes, hemos blanqueado el tema de los honorarios de los sujetos, la necesidad de mostrar estos contratos, la necesidad de que, desde el propio marco de los servicios, si existe un monto de dinero determinado que vaya a enriquecer el fondo del propio servicio, para poder darle algún tipo de mejora en términos de tecnología o de lo que fuere, pero estamos blanqueando toda esta cuestión.*
>
> *Entonces, esta cuestión de exigir a partir de todo lo que se ha escrito en nuestros procedimientos operativos estándares hace que aparezcan como vallas, como obstáculos, como para superar fácilmente la situación de la evaluación administrativa, de ver el protocolo y que pase.* (Entrevista 17)

Una vez el protocolo es aprobado por el CEI institucional, interviene el Comité de Ética Jurisdiccional:

> *Nosotros autorizamos la ejecución, a partir de* [revisar el] *protocolo y consentimiento informado.* [Para eso] *tenemos unos formularios* [de pedidos de registro/ el contenido del consentimiento informado] *y una cantidad de requisitos* [de información que deben presentar] *los investigadores, así como el lugar de realización* [del ensayo] *el registro y el antecedente de los investigadores principales. En consecuencia, llega toda esa documentación, que incluye el dictamen del Comité de la Secretaría de Salud Pública, y es evaluado por este grupo de personas que funcionamos acá, ¿va?".*

A la pregunta de si los CEI locales pueden ignorar las decisiones del CEI provincial responde: *"En general, uno tiene instancias de negociación para poder* [llegar a un acuerdo]. *Ha habido en un caso, un protocolo que no aprobó el Comité de Ética del Sanatorio Británico, por ejemplo, y nosotros no lo habíamos desaprobado".*

Y cuando se le preguntó que hicieron en ese caso respondió:

> *Nos enteramos después, y eso planteó la necesidad de ese trabajo conjunto entre los comités, que es para lo cual estamos trabajando intensamente, y para lo cual hacemos todos los años jornadas da capacitación, como para trabajar y plantear instancias de acercamiento para consensuar y negociar en cuestiones que tienen que ver con la posibilidad de la ejecución o no de los protocolos, ¿no?.*

Explicó que, si el Comité Central no aprueba, ningún otro CEI de la provincia lo puede aprobar.

> *...en nuestro registro, que está en la página web, aparece cuál es el Comité local que ha aprobado o rechazado, o aprobado con observaciones, cada uno de los protocolos. Por otra parte, se aprueba, se ponen observaciones que deben ser cumplidas previo a la puesta en marcha o a la ejecución, propiamente dicha, en términos del reclutamiento de los sujetos.* (Entrevista 17)

Este entrevistado también afirmó que las actas de todos los CEI, incluyendo las del Comité Central, son públicas, y no se ha recibido ninguna queja por la posible publicación de información confidencial o de secretos comerciales. Vale la pena resaltar que en Santa Fe no hay CEI comerciales. El Comité Central es el encargado de mantener el registro de los ensayos clínicos que se hacen en la provincia y el registro de los CEI, y además tienen un programa de capacitación.

Los entrevistados de la provincia de Córdoba afirmaron que fue pionera en establecer un control ético, pero hubo oposición:

> *...la normativa provincial es, probablemente, pionera y una de las mejores, de hecho, sí pionera, que se la debe a un equipo de trabajo que durante un tiempo* [nombra a la persona que dirigió a ese equipo]*... esa legislación ha tenido numerosas modificaciones... los que están a cargo de esto dicen que tiene que ser revisada para evitar, digamos, confusiones*" (Entrevista 15).

En realidad, la Ley 9694 de 2009 crea, en la provincia de Córdoba, el Sistema de Evaluación, Registro y Fiscalización de las Investigaciones en Salud (SERFIS) y, según un entrevistado del Ministerio de Salud, no se ha reglamentado: "*Porque hay muchos intereses, hay muchos intereses*" (Entrevista 13).

Otro entrevistado que ha estado durante varios años en la Comisión Provincial de Ética de la Investigación en Salud de la Provincia de Buenos Aires y Córdoba explica:

> *Mira, habíamos hablado de que la estrategia era que el Área de Bioética tuviera bajo su esquema ética de la investigación la bioética clínica y social, porque entonces de esa forma se podía mantener una línea, que es la de la ética aplicada a las investigaciones.*
>
> *Hoy por hoy, está eso absolutamente escindido, bioética clínica está por un lado y la Comisión, el SERFIS, todo está por el otro y no tienen ninguna comunicación. Tanto... tanto que estaba manejada exclusivamente por investigadores.*
>
> *En esta Provincia, aquí, no hay Comisión Provincial de Bioética ¿verdad?... tenemos el Área de Bioética del Ministerio (de la provincia) que es un área que nuclea la Red de Comités de Bioética y que, hoy por hoy, está escindida de lo que era la parte de Ética en Investigación, está totalmente escindida, no marca una agenda, no marca pautas... no tiene ningún tipo de poder.* (Entrevista 14)

Otro entrevistado que trabaja en el propio Ministerio de Salud también es crítico del CoEIS:

> *...es lo que se persigue hace mucho tiempo, profesionalizar al CoEIS, pero es complicado, porque como depende de un organismo público como es el Ministerio de Salud; y el Ministerio de Salud yo creo que en los últimos 2 años recién está entendiendo lo que es... Y bueno, ese es el tema; no alcanzan a entender lo que es la ética en investigación, para ellos son todos números, hasta que surge algún problema...* [pero valora algunas de las cosas que hace:] *se ha formado una red de CEI, que en algún momento estuvo, pero después se cayó por cuestiones prácticas digamos, y ahora se ha formado una red de CEI, incluso tenemos un mail, un grupo donde cada uno de los CEI plantea sus inconvenientes, sus problemas y toda la red se entera y CoEIS responde y cuando hay problemas que son, digamos, comunes a varios, se realizan reuniones, talleres para tratarlos, de manera que esos problemas se manejen homogéneamente en todo el sistema.*
>
> *...en Córdoba, hubo una época en que... entre el año, ahí lo van a leer ustedes, 2004 y 2007, más o menos, todo este sistema se cayó, porque había una gran presión de la sociedad de investigaciones clínicas de Córdoba hacia el gobierno: "¿Qué pasa que nos están poniendo tantas trabas?, si nosotros veníamos trabajando sin que nadie nos controlara", y bueno, el gobierno de turno cedió a esas presiones y esto* [el control ético] *se cayó... y bueno, al gobierno de turno no le interesaba, porque realmente hay mucho dinero de por medio, muchísimo, está mal que yo lo diga, pero...*
>
> *Y, en mis primeros años, yo me acuerdo de que nosotros hacíamos ciertas denuncias... funcionarios ahí dentro del Ministerio e íbamos a algunos CEI privados y veíamos cosas que no correspondían, y lo elevábamos al nivel central y se cajoneaba, como decimos acá: "¿y qué pasa*

> *con esto?", "ya, ya, ya lo vamos a tratar" y no se trataba nunca; entonces para nosotros era, digamos, bastante frustrante, porque veníamos con todo, la bioética, la ética, la investigación. Y yo me metí a hacer... la maestría y todo lo demás, donde se hablaba de tantas cosas, pero en la práctica era muy complicado.* (Entrevista 13)

Cuando se empezó a vigilar el cumplimiento de la regulación, el número de ensayos clínicos que se hacían en la provincia se redujo y los investigadores fueron a reclutar a otras provincias:

> *...nosotros, por ejemplo, comenzamos a notar, cuando nos empezamos a poner más duros en Córdoba, que los investigadores se trasladaban a otras provincias más blandas, entonces, desde esas provincias, por ejemplo, Santiago del Estero, comenzaron a llamar preguntando que qué pasaba que los investigadores de Córdoba se estaban yendo a Santiago del Estero, una de las provincias más pobres, o al Chaco, o a Formosa, porque la regulación no era tan estricta como acá; entonces, esas provincias han como empezado a regularizar un poco la investigación, sin llegar a tener estos entes* [CEI] *centrales de regulación como tiene Córdoba o tiene Buenos Aires. Entonces, me parece que eso es bueno, que se empiece a tomar consciencia de que no por ser una provincia pobre con población vulnerable, cualquiera va a venir a hacer lo que se le dé la gana, pero hay dificultades muy grandes, económicas, políticas, muchísimas.* (Entrevista 13)

Sin embargo, es posible que esta supervisión tan cercana vaya disminuyendo:

> *El Comité Central de Córdoba* [CoEIS] *hace una doble evaluación de los ensayos clínicos, o sea, primero lo hacía el Comité y, después, fundamentalmente, lo que era población vulnerable y toda una serie de características, farmacogenómica, etc. pasaba al CoEIS y tenía una dobla evaluación, como un doble filtro. El CoEIS... perdía mucho tiempo... CoEIS es como que le ha ido soltando un poco las manos a los Comités de Ética institucionales, pero para eso todo este año* [2018] *hemos estado brindando todos estos talleres, ¿sí?, de manera tal que CoEIS haga solamente supervisión de aquellos puntos concretos donde los CEI tienen mayores dificultades y no perder todo este tiempo en una doble evaluación que, supuestamente, si el Comité de Ética está acreditado, está totalmente capacitado para hacer una evaluación y CoEIS quedaría como un organismo de consulta y de supervisión.* (Entrevista 13)

Y otro entrevistado de un CEI privado explicó: *"...nosotros mismos hemos recibido innumerable cantidad de visitas para revisar cómo funcionamos, cómo... sí, sí, cuáles son nuestros medios, qué es lo que falta, si hay errores que se cometen,* [si] *son escasas las reuniones, etc."* (Entrevista 15). Añade que los errores son burocráticos.

Que durante años ha habido una disminución de ensayos lo afirma también un trabajador social en un hospital privado: *"Disminuyó este año...* [finales de 2018 por] *la cantidad de investigadores...* [que] *se retiraron del hospital"* (Entrevista 16).

Ensayos que los CEI consideran aceptables y ensayos clínicos furtivos en el sector público

El país y las provincias pueden tener interés en promover los ensayos clínicos, pero finalmente le corresponde al CEI decidir si el ensayo debe proceder o no. Al igual que en otros países, unos CEI son más laxos que otros.

> *La diferencia que hay entre los Comités de Ética de Investigación que son rentados* [se refiere a los CEI comerciales], *en el sentido de que reciben dinero de los laboratorios indirectamente, de los investigadores, de los directores de los proyectos, de quienes* [los] *llevan adelante, así que eso* [afecta el análisis] *ético, el hacer las cosas correctamente. En cambio, los Comités de Ética institucionales no tienen ningún, ningún reconocimiento económico, es absolutamente ad honorem. Esa diferencia, creo que ustedes deben saber que marca también.* (Entrevista 15)

Para un entrevistado, la decisión de aprobar o no un ensayo depende de los beneficios que se puedan anticipar para la comunidad en la que se va a probar el medicamento:

> *...depende del beneficio, digamos, esa sería la parte que nos toca a nosotros de ver si el ensayo que plantean o que proponen es realmente beneficioso para la comunidad que nosotros tenemos, ¿no?, que es una comunidad de la Ciudad de Buenos Aires, una de las* [que cuenta con] *más bajos recursos. O sea, si me vinieran a plantear un ensayo farmacológico... de una droga hipolipemiante, les diría que no, de ninguna manera, no son esos los problemas de nuestra población, ¿se entiende? Pero eso lo plantearíamos nosotros desde el Comité, eso lo tenemos muy claro... Venir a plantear la experimentación con seres humanos con una cosa que no les va a generar absolutamente ningún beneficio, en el caso que demuestre que la droga sea buena, no tiene sentido, como yo digo siempre, venir a estudiar la fiebre de la montaña rocallosa a Buenos Aires, no tiene ningún sentido, que la vayan a estudiar a otro lado...* (Entrevista 22)

Algunos de los entrevistados consideran que no se deberían hacer ensayos con medicamentos que no serán asequibles para los participantes.

> *Pero la verdad que esos trabajos son complicados, son complicados, yo en la práctica asistencial he tenido mucho conflicto con eso también; yo me acuerdo cuando recién empezaron a salir los broncodilatadores en aerosol y yo trabajaba en el hospital, yo decía, yo prefiero darle al Teosona* [teofilina] *al paciente porque sé que eso lo va a sostener, yo le doy el aerosol y si se lo consigo, bárbaro, pero cuando se le termine, se va a quedar sin nada, sin una cosa y sin la otra, porque el aerosol no lo va a poder comprar. Entonces, yo este concepto lo tengo desde lo social y en mi práctica cotidiana, me parece que tiene que haber una ventaja para la gente que pone el cuerpo en una investigación, de hecho, yo soy uno de los que protesto y defiendo que nos acogemos a Helsinki 2000, no a las últimas modificaciones, porque en realidad esto de: "bueno, si conviene, si viene, si arreglamos que, puede ser que le demos la medicación después que se termina el ensayo"*. [El entrevistador dice: *"y eso termina en la nebulosa"* y el entrevistado añade:] *"sabemos que eso termina en que, si te he visto, no me acuerdo"* (Entrevista 22)

Otro entrevistado menciona:

> *...por ejemplo, este miércoles tenemos una reunión porque entró un estudio para hígado graso no alcohólico, un estudio de la industria que compara las drogas en fase dos, fase muy preliminar. Entonces, ¿por qué tanto apuro?, ¿por qué no esperás a que estas drogas lleguen a una fase más evolucionada..., vos miras el brochure de la droga y ha sido probada en 103 personas ¿Por qué lo vas a traer? Y si lo vas a traer y lo vas a probar..., imaginemos todo, las personas que se benefician, ¿cómo van a acceder después?, ¿cuáles son los beneficios post trial para estas personas?, ¿cómo le podéis garantizar qué...?* (Entrevista 2)

Uno de las entrevistados cuestiona los estudios de no inferioridad, pero reconoce que no todos sus colegas ni todos los miembros de los CEI y comités de ética clínica con los que ha trabajado piensan como él. Además, menciona que a veces, por ejemplo, si los investigadores quieren hacer un ensayo con medicamentos que van a ser muy caros, los hacen sin que hayan sido previamente aprobados por el CEI,

o los realizan en el sector privado, pero reclutan a los pacientes en el sector público, y si surgen eventos adversos devuelven al paciente al sector público, es lo que se conoce como estudios furtivos.

> *Se han vivido situaciones complejas de saber que se hacen* [hay] *protocolos que no pasan por el Comité... Tuvimos una experiencia muy desagradable. Nosotros no tenemos como Comité poder de policía, pero tuvimos una denuncia de un profesional que había recibido una paciente complicada, a raíz de un protocolo* [participante en un ensayo]*, y entonces vino a decir: "ese protocolo por acá no pasó", entonces hubo que dar lugar* [informar] *a la dirección, porque en definitiva ..., así como nosotros cuando armamos todo el expediente la firma final es del director, la máxima autoridad cuando pasa al Comité Central también es del director.*
>
> *Hubo que informar al director y se armó todo un expediente, una investigación y obviamente fue tomada bastante mal por los que estaban implicados, como una cosa persecutoria cuando en realidad los que habían salteado los pasos legales eran los otros... Uno también piensa cuánto de esto debe estar pasando y yo no me entero.*
>
> *La defensa del investigador fue que el protocolo se hacía en otro lado, pero nuestro argumento era que en tanto se enrolen de acá, o sea, si hay, digamos, una selección de pacientes del hospital, tienen que pasar igual por el Comité, por más que el investigador principal sea de afuera; es más, nosotros cuando se hacen los multicéntricos siempre pedimos al que presenta el protocolo como un multicéntrico... que* [debe] *haber un investigador local del hospital, por más que el principal sea otro.* (Entrevista 22)

La entrevistadora quiso confirmar la información y preguntó: *"¿El investigador principal era un médico que trabajaba en el hospital y en el sector privado, y refiere a los pacientes que tienen complicaciones o efectos adversos al hospital público?"* A lo que el entrevistado respondió; *"Tal cual, así era. Claro, pero sin ningún permiso y además son pacientes que tenían un seguro, ¿por qué lo tiene que pagar la salud pública?"* (Entrevista 22). Es decir, hay un subsidio del sector público al sector privado.

El entrevistado insistió en que se enteraron por una denuncia porque:

> ... [El CEI] *no tiene poder de policía, nosotros podemos tener muchas sospechas, pero la verdad que yo no me puedo presentar en un servicio: «¿acá se está investigando algo?», no se puede hacer eso... A raíz de este caso, bueno, tuvimos un problema con todo el servicio, no quedamos muy amigos.... A raíz de este caso y por buscar la investigación, nos metimos en internet y vimos otra que ya habían hecho, el mismo grupo, que no era farmacológico, en ese caso, pero que era clínico digamos, un ensayo clínico sin intervención, pero vimos que había habido otro, entonces bueno, este fue el planteo a la dirección...*
>
> *Nosotros no sancionamos, nosotros de alguna manera se lo pasamos a la dirección para que la dirección decida porque en última instancia el responsable asistencial es el director, el responsable en cuanto a que haya una complicación con esa paciente; supongamos que haya una complicación, que secundariamente lleva a un juicio, el que tiene que responder es el director, entonces la sanción o la posibilidad de un..., de iniciar un expediente particular y demás, era del director.* (Entrevista 22)

Este caso no llegó a compartirse con el Comité Central de CABA porque:

> *No está previsto eso en la ley y en realidad hubiera sido una comunicación al Comité Central informalmente, porque nosotros igual tenemos que pasar por el director... Es complicado eso, porque el pasar por arriba* [saltarse] *la jerarquía puede originar un sumario administrativo,*

> *entonces si el director decide no sacarlo de adentro del hospital, no sé si nosotros podríamos hacerlo, la verdad que es una buena pregunta esa.* (Entrevista 22)

En otro hospital público de la ciudad de Buenos Aires identificaron a un paciente que estaba inscripto en un centro de investigación privado:

> *Nosotros* [el CEI] *lo que hicimos fue hablar con la dirección, tuvimos dos casos acá en el hospital, uno, hablamos con la dirección y la dirección sabía de esta situación; nosotros nos vinimos con una sensación de "estamos solos en el mundo". La segunda vez había otra dirección. La dirección tuvo una reunión con la investigadora principal que era la jefa de la sala y tuvimos el encuentro y fue sí, no, sí, no, tu palabra contra la mía, tu palabra contra la mía, pero no se volvió a repetir, o por lo menos que sepamos que se daba, no se volvió a dar aquí.*
>
> *Y también tenemos una médica, una médica de terapia intensiva en el, con lo cual hubo una vez un caso de un evento adverso* [de una persona] *que no era de la institución, de una persona que estaba en una investigación, que se internó de urgencia, cuando la persona se compensó la trasladaron, pero no tuvimos dónde depositar la plata. Esa internación no es que había sido de una investigación que se estaba haciendo acá, era un paciente que vino a la guardia y requirió atención y uno, por más que esté en un protocolo, no puede negarse a atender a un paciente que viene a pedir asistencia; la familia informó al investigador principal y después cuando la paciente se compensó, la trasladaron.* (Entrevista 3)

Es decir, este hospital público no tenía forma de cobrar el tratamiento de un evento adverso al centro de investigación en que estaba inscrito el participante afectado.

Se desconoce si los médicos que atendieron a este paciente en urgencias sabían que el paciente estaba en un protocolo, y si pudieron administrarle algún tratamiento que pudiera interaccionar con el producto experimental o comprometer la integridad de los datos recabados durante el estudio.

Otro entrevistado que participaba en un CEI de un hospital privado que es bastante exigente comentó que allí también se hacían estudios furtivos:

> *Nosotros descubrimos un estudio que se publicó en una revista... en realidad, fue un anónimo que le mandaron a* [nombre de un miembro del CEI] *al correo de su propia casa, donde decía que había un estudio de investigación evaluado y avalado por el Comité de Ética de Investigación* [...] *y estaba publicado por una revista en investigación...* (Entrevista 11)

En la provincia de Santa Fe también se han detectado estudios furtivos:

> *Eso ha habido, ha habido. Ahora estamos justamente con un caso... aparece un paciente con un problema, con una insuficiencia cardiaca. Él da cuenta que fue reclutado para un ensayo clínico, y ahora estamos rearmando justamente la trayectoria por dónde fue captado y a dónde fue llevado, en eso estamos justamente ahora. Desde la Dirección de Atención de Centros de Salud, nos informan que aparece este sujeto, que es analfabeto, con una descompensación y entre las cosas que relata está esta cuestión, que él ha firmado un consentimiento informado, que forma parte, él lo tiene claro, que forma parte de un ensayo clínico, pero bueno, ahora estamos averiguando a ver cuál fue la trayectoria y quién fue el que lo reclutó, y dónde fue...* (Entrevista 17)

Se le pregunta si este es un caso aislado o si tienen más informes de gente que está participando en un ensayo clínico y acude con una reacción adversa al sector público y responde: "*No... esto no sucede, porque desde el Comité Provincial de Bioética, una de las cuestiones que están ya establecidas es que tienen que*

tener, los sujetos que están incluidos en ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica, el lugar [a] *donde deben recurrir por... para ser atendidos...*" (Entrevista 17).

Y esta información debe aparecer en el consentimiento informado. El problema es que no se aseguran de que los participantes en los ensayos lo sepan:

> *Y bueno, esa sería una de las deudas, supuestamente, no aparecen, ¿eh?, sujetos que den cuenta de esta situación como sujetos aislados, ¿no? No hemos tenido registro, aparece este caso y entonces por eso aparece como un caso problema, y en esto estamos trabajando para ver qué es lo que pasa, de otra manera no los hemos visto.*
>
> *En nuestra historia en la Secretaría de Salud Pública hubo un caso de un paciente que estaba internado, pero que todavía no estaba establecida esta cuestión de especificar los lugares donde deben concurrir y, bueno, cuántos años atrás estoy hablando, un paciente internado, entonces cuando se le comenzó a armar su historia clínica ahí aparece, él relata que le daban una medicación, que lo controlaban y que estaba vinculado a un médico oncólogo, bueno, eso fue todo también, todo un evento que tuvimos que seguir, y tuvimos reuniones con el propio médico, y tuvo una sanción administrativa* [que] *fue de una suspensión corta en relación a lo que había pasado.* (Entrevista 17)

A la pregunta si el evento adverso lo pagó el sector público, respondió: "*En ese momento sí, sin duda alguna*" (Entrevista 17).

Estos estudios furtivos causan desasosiego entre los profesionales de la salud, por ejemplo**,** un entrevistado comentó:

> *Hay una enfermera en el hospital que está tratando pacientes que están en un ensayo clínico, pero ella no sabía que los pacientes están en un ensayo clínico, ni sabía nada del ensayo clínico ni lo que le estaban dando. Pero al final* [cuando se enteró] *como estaba en su guardia, era su responsabilidad, entonces* [preguntaba] *que hacía en ese sentido.*
>
> *De hecho estamos hablando con una compañera colega que es licenciada en estadística, que trabaja en docencia e investigación* [de un hospital público de la provincia de Buenos Aires] *y que es con la que más trabajamos, que no tenemos datos de qué es lo que se investiga en el hospital porque mucha de esa investigación que hacen no la mandan a docencia e investigación, no la mandan al Comité. Nosotros no la aprobamos y ni nos enteramos de que la están haciendo. Por supuesto que no es investigación clínica, quizás agarran las historias clínicas y sacan datos, pero ni se les ocurre que tiene que pasar por docencia y qué tiene que pasar por el Comité.* (Entrevista 5)

Llama la atención que estén tan seguros de que esto solo ocurre con los estudios observacionales, sobre todo porque se trata de un hospital de gran complejidad, donde es difícil que los responsables de monitorear la investigación se enteren de todo lo que sucede en los servicios.

Reclutamiento de participantes en ensayos clínicos

Es bien conocido que, en general, los latinoamericanos tienen gran confianza en los médicos, sobre todo las personas de menores recursos, que son las que más se reclutan para participar en los ensayos clínicos.

En Argentina, como en otros países, es frecuente que los médicos tratantes recluten a sus pacientes, pero algunos entrevistados aseveran que cuando sucede en hospitales públicos, eso no interfiere con la capacidad de los pacientes para decidir si quieren participar, porque de todas formas tienen el servicio garantizado:

> *Eso es casi imposible de modificar, porque el paciente como que lo tiene al médico tratante como que es su médico tratante, pero lo que sí, yo creo que los pacientes, por lo menos de nuestro hospital, saben que el hospital les responde, o sea, que por más que ellos se nieguen, porque algunos se niegan a participar, no firman el consentimiento, y... saben que los van a seguir atendiendo, y yo creo que eso para nosotros... nos ahorra trabajo, porque nos ahorra trabajo como Comité de Ética.* (Entrevista 18)

Un miembro de un Comité de Ética Jurisdiccional dijo que la doble labor de médico e investigador facilita que haya engaño terapéutico, porque los pacientes confían mucho en su médico de cabecera (Entrevista 1).

Otro entrevistado explica cómo la confianza que tienen los pacientes o sus familiares facilita el reclutamiento de los pacientes, aún más cuando el médico tratante está en un hospital público:

> *Yo he visto estudios* [ensayos clínicos] *que se han hecho ambulatorios en consultorios privados, donde el que invitaba era el pediatra* [del hospital público] *de los chicos, y ninguna madre le va a decir que no* [a] *aprobar un nuevo antibiótico* [aunque] *no está explicando todos los riesgos que tiene, qué sé yo... En ese sentido, creo que el ámbito público, por lo menos de este hospital, es más protectivo que el ámbito privado, me parece que el ámbito privado hay mucho menos control y está la relación del médico de cabecera* [que es] *muy cercana, en donde quién de mis pacientes, si yo digo: "mira, estamos haciendo un estudio", quién no me va a firmar.* (Entrevista 5)
>
> *Y ese es a veces mi cuestionamiento, a ver, por supuesto se tiene que generar una relación médico paciente de confianza... En esa relación de confianza... a veces para bien y otras veces es, bueno preparamos la torta para invitarlo a participar y ¿qué dice el paciente?, lo que usted diga doctor está bien, y eso lo que usted diga doctor está bien, firmo lo que sea.* (Entrevista 16)

Un entrevistado comenta que la invitación a participar puede incluir el ofrecer una oportunidad de curación. Sin embargo, según información de la propia industria farmacéutica, solamente un 10% de los productos que se testan en humanos (en ensayos clínicos de Fase I a Fase III) terminan siendo aprobados por las agencias reguladoras, y pocos de ellos representan un avance terapéutico sobre los tratamientos existentes, y con frecuencia para un grupo muy reducido de personas que tienen condiciones muy especiales y no pueden tomar otros medicamentos existentes. Además, como bien lo dice el entrevistado, se sabe que todos los ensayos clínicos tienen efectos secundarios que pueden llegar a ser severos. Sí, hay que hacer investigación, el problema es que la industria tiene más interés en aumentar sus ventas y generar beneficio para los accionistas que en responder a las necesidades de salud.

> Yo creo que son los dos paradigmas que se oponen. Un paradigma es: la investigación es necesaria; hay que hacer investigación. Se le invita al paciente a participar en un estudio de investigación, puede no tener ningún beneficio y lo más probable es que no se sepa siquiera si lo tuvo... pero al invitarlo a participar en el estudio ante todo es para avanzar en un conocimiento. El estudio tiene molestias, tiene inconvenientes y hasta puede tener efectos adversos. Se puede retirar en cualquier momento, tiene derecho a retirarse y adquiere derechos el paciente. Es decir, no es que yo voy a comprar un televisor o me están regalando un televisor y tengo que dar gracias que me regalan el televisor, ¿está?

> *El otro paradigma es: "Tiene un estudio para mí". Ahí no hay, el paciente se siente libre, no es un médico el que deriva. Pero nos ha pasado con participantes en investigación, que uno no sabía y estaba participando en un estudio en otro nodo, en otro centro.* (Entrevista 12)

También se usan reclutadores o cazadores de pacientes:

> *Los médicos derivadores y los supuestos investigadores acá, que yo les llamo reclutadores y me dicen: "Bueno, no lo digas tan así, porque suena muy feo". Bueno, pero suena, pero es, suena, pero es. También tuve muchos problemas con los investigadores cuando les dije: "tenemos que ver cómo hacemos con esto de los pacientes, el reclutamiento de pacientes, porque son muchos que salen de los hospitales públicos"...* (Entrevista 14)

"Tenemos el tema este de cazadores de pacientes... [en el hospital] [a los cazadores] *les pagan por derivar..."* (Entrevista 12).

Varios entrevistados explicaron que ahora: *"... hay una página web que se llama: «un estudio para mí» o «un ensayo para mí», como una suerte de trampa caza bobos para obtener pacientes que estén preocupados por su salud, y los están haciendo seguramente con los médicos"* (Entrevista 10).

Cuando los entrevistadores indagan más directamente sobre las amenazas a la autonomía de los pacientes, cuando se recluta a personas con acceso limitado a servicios de salud, o al principio de justicia, porque se recluta primordialmente a pacientes de clase social baja, un entrevistado responde:

> *Se discute, se discute dentro del Comité y fuera, en reuniones con otros Comités, reuniones con las autoridades, es un tema que suele aparecer siempre, la presión de la industria, los costos de los medicamentos, en este caso habrían salvaguardado la cuestión de la población vulnerable, tener los criterios de inclusión y exclusión. Sí, se discute, hay reuniones y es un tema, como diría, de debate, reuniones de la red de bioética hospitalaria, en este caso discutimos el costo de los tratamientos, ¿qué hacer?, pero también apunta a la cuestión de la investigación. La presión de la industria es enorme, fenomenal.* (Entrevista 15)

Uno de los entrevistados ofrece un ejemplo (Caja 24).

Caja 24. Ejemplo de reclutamiento de participantes por falta de tratamiento en el sector público

Un médico nos dice:

"El otro tema era el reclutamiento, reclutan muchos pacientes de los hospitales públicos ¿por qué?, porque no tienen acceso a la medicación y, hoy por hoy, con la caída del poder adquisitivo y todo lo demás. Yo le tengo, por ejemplo, a Roxana. Roxana es una señora que tenía un nivel económico medio con una obra social y una artritis reumatoidea que la tiene mal desde hace años, pero que con la medicación que obtenía a través de su obra social funcionaba, porque metotrexato le produce mucha leucopenia... bueno, tiene todos los efectos adversos; cae al hospital público cuando se cae de la escala social. Cae al hospital público y, bueno, sin medicación ni nada inició el trámite. Le digo: «Mirá, vamos a hacer tal cosa y tal otra, pero yo acá de lo que dispongo es de metotrexato, de un corticoide, no tengo otra cosa». Me responde: «No, bueno, eso a mí no...», ¿Qué hace Roxana?, porque todavía no ha salido el expediente que le de a Roxana otra cosa que no sea metotrexato. Como conoce a su reumatólogo de antes: «¿No hay algún protocolito para mí?» Y se ha estado haciendo tratar los últimos 3 años con los protocolitos.

Con los biológicos, por lo tanto, en el último de ellos [ensayos] le dijo al investigador: «Che, pero yo no quiero que me vayan a dar el metotrexato», y el investigador respondió: «No, a vos te vamos a dar el bueno».

Después del ensayo que había andado muy bien, él le dijo que bueno, que ya está. «Bueno, pero ¿y cómo me van a seguir dando?» «No, porque está es una droga de investigación ¿Cómo te vamos a dar algo que se está investigando?» «Pero si ya me la estuvieron dando». Llegó llorando que qué íbamos a hacer... De esas debe haber muchas personas..." (Entrevista 14).

A otro entrevistado se le pregunta si se ejerce presión sobre el CEI y comenta que la supervivencia del CEI depende de las investigaciones, y en este contexto los CEI pueden hacer poco:

> *La presión sería, si no hay investigadores, no hay Comité, no hay trabajo para nosotros. Es una presión de ese tipo... y la cuestión del dólar es muy angustiante en la Argentina actualmente, eso también trae muchas ventajas para algunos, pero también muchas dificultades para otros ¿no?; sin duda que estamos acá, yo diría un negocio fenomenal, no me cae la menor duda, absolutamente, ¿verdad?, Y el grave riesgo es verdaderamente la atención de los pacientes, el cuidado de su dignidad, sus derechos, eso es un tema permanente ¿no?*
>
> *...creemos que hay cierta consciencia, cierta normativa, que quiere garantizar, es más, quiere que esto se haga, pa' mí, creo que se quiere que se haga más rápidamente también. Hay ciertos apuros, ciertas celeridades para que se aprueben ¿no? Hay un nivel de debate o de lucha, no sé cómo decirlo... los comités estamos totalmente fuera de juego, totalmente fuera de juego. Sabemos que somos una pieza clave, evidentemente, sabemos que somos una pieza clave, porque sin nuestra aprobación no hay investigación ¿no?* (Entrevista 15)

Uno de los entrevistados perteneciente a un CEI de un centro privado comentó que tratan de preservar la autonomía del paciente evitando regalos que puedan inducir a participar:

> *Lo que no se autoriza... el otro día, ¿quién me decía?, pero por eso no se va a enrolar... no autorizamos... material para el paciente, de retención del paciente: un llavero, una lapicera... digamos, material de retención, se le denomina así y es una de las cosas que más bajamos... porque, digamos, porque no se configure una influencia indebida, que sería uno de los principios ¿no?, más allá de lo que hoy hablábamos con relación al investigador. Todo lo que pueda ser una influencia indebida, es algo que los analizamos puntualmente. Sea material o sea verbal.* (Entrevista 8)

Como hemos visto en la primera parte, la provincia de Buenos Aires exige la presencia de fedatarios durante la toma del consentimiento informado de los pacientes. Sin embargo, esto solo está funcionando adecuadamente en dos hospitales. Uno de los fedatarios describe el reclutamiento y la toma de consentimiento informado en un hospital de la provincia de la siguiente forma:

> *El médico de cabecera sabe que hay un estudio de investigación, tal y cual de traumatología. Entonces lo invita al participante a que se ponga en contacto con el investigador de traumatología que está haciendo el estudio. Tienen que darle el consentimiento informado en mano y explicarle y decirle: "Mire, este es consentimiento informado, este es el estudio que se está por hacer. Si a usted le gustaría participar, yo lo espero a tal día y a tal hora ¡qué sé yo! pero primero lléveselo a su casa, háblelo con su esposa, con su esposo, si acepta le puede decir a su médico de cabecera que sí aceptó".*

> *Y ahí le explica que tenemos que firmar un consentimiento informado, donde va a estar la monitora, la fedataria, que le va a volver... en general, no es que le tomamos examen, pero tratamos que con sus propias palabras, por más difícil que sea el estudio, nos digan si lo entendieron o no lo que le va a pasar. Y lo entienden, lo explican claramente.* (Entrevista 11)

En cambio, un entrevistado de un CEI privado de otra provincia afirmó que con frecuencia los participantes en los ensayos tienen analfabetismo funcional, es decir, tienen una capacidad limitada para leer y escribir, por lo que no comprenden mucho de lo que leen (Entrevista 16). Y un miembro de un CEI privado de Córdoba dijo: "*En Córdoba creo que debería haber alguna instancia de evaluación de la toma de los consentimientos, para ver la comprensión*" (Entrevista 15).

Estas diferencias podrían deberse, al menos en parte, a que en ese hospital de la provincia de Buenos Aires hay un programa para educar a los pacientes sobre la investigación clínica:

> *Nosotros hicimos, ¡qué lástima que no les traje!,* [un anuncio] *que está puesto en todos los consultorios* [de este hospital]*, en todos los lugares, y que se le entrega manualmente, que este hospital es un hospital de escuela* [universitario]*, y que además se hace investigación. Y se explica claramente con palabras muy sencillas, qué es investigación, qué es un protocolo de investigación, por qué se hace la investigación, que se puede intervenir o no en estas investigaciones... si el médico le pregunta, puede acceder al CEI o al comité hospitalario de ética, o mandarnos un mail, por ejemplo, tenemos un correo con una secretaria que los recibe ¡eh!* (Entrevista 11)

Sin embargo, la fedataria sospecha que hay investigadores que reclutan en el hospital y se llevan a los pacientes a otros centros de investigación, para esquivar las exigencias del CEI: *"Yo creo que está pasando eso. Tengo la sensación de que está pasando eso... Sí, yo creo que sí. Ante no poder deshacerse de este comité tan fácilmente como pensaban que se podían deshacer, están reclutando y mandando a otro lugar. No todos ,¡eh!, algunos pocos"* (Entrevista 11).

En la ciudad de Buenos Aires, se ha tratado de evitar que se reclute en el sector público y se lleven a los pacientes al sector privado:

> *En este hospital yo no tengo conocimiento de eso* [de que se lleven los pacientes para participar en ensayos clínicos que se ejecutan en el sector privado] *y cuando nosotros hicimos la ley de investigación en la ciudad, lo que buscamos fuertemente es evitar eso, que la gente se vaya, que no se lleven gente del hospital. Si sucede, yo no me entero, pero no, antes era como re-obvio: la gente se alquilaba un departamento aquí en frente del hospital y se iba con las historias clínicas bajo el brazo. Era así pero bueno, la respuesta era: "El hospital no me brinda seguridad, el hospital no me lo permite, yo quiero hacer, yo quiero aportar al hospital". Bien, ahora ya todo eso se puede hacer,* [desde] *hace seis años que lo puedes hacer. Entonces los centros que están, están.* (Entrevista 2)

Otro miembro de un CEI de la ciudad de Buenos Aires dijo: "*Aquí en Argentina está muy aceitado eso* [reclutar en el público y llevarse al paciente al sector privado]" (Entrevista 23).

Los miembros de otro CEI dijeron:

> *Eso pasó especialmente cuando ellos se quejaban de que los comités de los hospitales ponían muchas trabas y qué sé yo. Entonces armaban cerca a los hospitales, alquilaban consultorios y se hacían los estudios cerca de hospital. Y a veces las pruebas* [en] *los hospitales, eso pasó un tiempo, ahora ya no... pero ahora con esto de la cuenta centralizada* [el 20 por ciento que

deben pagar al Ministerio de Salud de CABA], *los llevan por otro lado y cobran por otro lado.* (Entrevista 17)

Vale la pena destacar que, cuando el Dr. Ricardo Martínez estuvo como interventor de la ANMAT, obligó a que todos los consentimientos informados de los ensayos clínicos incluyeran un rótulo advirtiendo que se trataba de un experimento, y algunos miembros de CEI enfatizan esa realidad: *"Sí, a ver... yo sistemáticamente utilizo* [la palabra] *experimento, yo no utilizo "ensayo clínico" para ninguna comunicación, lo utilizo en discusión, pero no lo utilizo en informes. Utilizo experimento sistemáticamente, esté redactado o no esté redactado en el protocolo, yo contesto con esos términos siempre"* (Entrevista 4).

La experiencia de los participantes en los ensayos clínicos

Un entrevistado nos explicó cómo la esposa de un participante en un ensayo clínico, en este caso no farmacológico, relataba la experiencia de su marido. En el relato (Caja 25) se puede observar que el paciente se siente muy bien tratado, agradecido al gobierno por la calidad de los servicios médicos, desconoce que está participando en un experimento a pesar de haber firmado el consentimiento informado, es decir hay engaño terapéutico. Los implicados interpretaron que la firma de consentimiento informado era una forma de controlar el fraude en el uso de los medicamentos.

Caja 25. Testimonio de la esposa de un participante en un ensayo clínico (Entrevista 16)

El entrevistado nos relata la experiencia (Entrevista 16):

"Estaba en la peluquería, ¿no?, y me cuenta la señora que me atendía, me hacía un color en el pelo: «A mi esposo le hicieron...le pusieron un (stent) en el hospital» [que es en] donde yo trabajo.

Le pregunté: «Ah, qué bien y ¿cómo le fue?» «Bien, bien». Esta pareja tiene la obra social de PAMI (de los jubilados, que tiene una cobertura mínima), y él estaba con una médica en un hospital público.

La señora me dijo: «Rebuena la médica», porque me dijo que el gobernador, que sería como la máxima autoridad política de Córdoba, «era muy bueno conmigo, que para que yo no perdiera tiempo, me regalaba los remedios para la diabetes, no tenía que sacar turno». O sea, fuera de la realidad de los hospitales públicos [que] acá a veces la gente tiene que ir a las 4 o 5 de la mañana para conseguir turno. Y que «mi esposo era un privilegiado, que le iban a tener exclusivamente en un consultorio especial, no en el hospital y que le regalaban los medicamentos, que no tenía que hacer cola para los análisis y que le regalaban para medir el azúcar el aparatito este...y qué bien el gobierno de la Provincia de Córdoba. ¡Qué gesto tiene con mi esposo!».

A mí se me ponían los ojos oblicuos y dijo: «Y ahora que a mi esposo le han puesto un stent en el hospital donde vos trabajás. La médica que hace que la provincia me regale todo eso, me llama todos los días para preguntar: ¿Cómo está? ¿Cómo está? ¿Cómo está?»

Entonces, cuando junté esta información [le pregunto]: «Y ¿Cómo se llama tu esposo?», «Juan Pérez» [nombre ficticio]. Me voy derecho volando a cardiología al hospital, a toda velocidad, y digo: «Juan Pérez ¿le van a poner un stent?» «Sí, dos stent, tres stent»; ¡ah, digo! Ese paciente... les digo a los cardiólogos, ese paciente está en protocolo de diabetes más síndrome coronario y les digo: «¿Y todo esto que le van a hacer va a estar a cargo de la Obra Social o sea está en una terapia intensiva?»

El paciente cree que el gobernador le regala todo, porque no sé... es buena persona, y le[s] traté de advertir a todos, nada, porque entre los colegas médicos, porque hay intereses no sé si económicos, pero por lo menos una complicidad en silencio... Entrevistador D: "El espíritu de cuerpo"

"Claro, es muy fuerte corporativamente, con todo respeto al médico... es muy fuerte, entonces no tuve éxito con ese."

"Volví a la mujer, «mirá», le digo, «quiero que sepas que tu esposo, no es que el gobernador es bueno y que le regalaban todo, estaba en un... ¿no firmó unos papeles?» «Sí, un montón de papeles» «¿Y qué decían esos papeles?» «No, no sé, era para que nos dieran un comprobante, para que vean que el médico no roba, está...o sea que no se le robaba al gobierno los remedios, sino que iba efectivamente a un ser humano». No, le digo, no es que robaba, lo que ha firmado es que tu esposo estaba en un ensayo médico, por eso te llama todos los días la investigadora porque... porque es un evento, le digo, adverso que había que comunicar. «¿Un qué?» me decía. Ni sabía lo que era evento adverso. «¿Sabe leer y escribir tu esposo?», ahí mientras me teñía el pelo, «Sí, sí, claro», «y ¿por qué no leyó los papeles?» «Porque entendimos que era para que no crean que como dicen tanto, que se roba tanto, que todo el mundo roba, para que vieran que no se roba el medicamento» y ellos lo tomaron desde ese lugar."

El entrevistador preguntó: "Y en este caso, ¿le ponían los stents en respuesta a un efecto adverso, o era alguien totalmente desligado del ensayo clínico?" A lo que el entrevistado contestó: "... el stent, este...estaba relacionado con el avance de su diabetes y no le dieron... no le otorgaron relación con el ensayo clínico. Lo que pasa es que estaba con... no pude saber el nombre del ensayo clínico, era un medicamento para la diabetes comparado con placebo, pero no significa que al grupo estaba con placebo le dieran placebo, sino que lo trataban con el estándar, pero el estándar nuestro puede ser de una galletita de agua".

El entrevistado explicó: "pero me dolió en el alma... la esposa del paciente me decía: «tan bueno, porque le daban una atención privilegiada, no hacía cola, en un consultorio para él solo, no en el hospital», y yo... a todo momento le quería decir que está en una investigación y no... «pero es que es tan buena la Doctora»".

Otro entrevistado sugirió que los participantes se inscriben por la calidad de los servicios: *"Es que participan por los defectos y no por las virtudes, digamos, por defecto el sistema de salud que no tiene esos estándares y sí, eso es... Yo creo que el paciente puede percibir eso"* (Entrevista 9).

Otro añadió:

> *No me cabe la menor duda* [de que los participantes en los ensayos clínicos se sienten mejor atendidos que los que no participan], *lamentablemente, yo lamento eso... ¿Saben que resultados tenemos de muchas encuestas?* [Cuando les preguntamos] *¿Haría que otra persona participe en un estudio, incentivaría o ayudaría a que otra persona participe en un estudio de investigación? Y muchos pacientes colocan sí, porque realmente, y ahí está la vulnerabilidad de nuestro sistema de salud, se mezcla con nuestra vulnerabilidad... Porque están atendidos. A ver, algo simple: «Puedo llamar al médico» no les hablo del tiempo, «me pasa algo y lo puedo llamar»*. (Entrevista 6)

Entre los problemas que se han documentado durante la implementación de ensayos clínicos en Argentina, primordialmente en el sector público, figura el doble estándar de atención médica, por el que los participantes en los ensayos clínicos gozan de ciertos privilegios que no están disponibles para los que no participan.

Al indagar sobre esta posibilidad, los entrevistados tienen respuestas contrastantes. Un entrevistado de la ciudad de Rosario, que cuenta con un buen sistema de salud, responde de forma categórica: *"No, en el*

espacio que yo conozco y del cual respondo, que es el sistema de salud municipal, tal vez en otros puede ser" (Entrevista 17).

Al insistir, ¿No se saltan las colas para que les hagan una prueba? El entrevistado responde:

> *No, que yo sepa, y no creo que sea así, porque justamente decíamos, la cantidad de ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica en el sistema municipal ha disminuido, no es que vaya aumentando, están buscando otros espacios que les resulten más facilitadores. Inclusive, si es un porcentaje muy chiquitito, eso se sabría inmediatamente, y en este sentido también debo decir que nosotros tenemos un sistema de salud que tiene debilidades, pero también ha construido muchas fortalezas.* (Entrevista 17)

Otro entrevistado de la misma ciudad dijo: *"No lo sé, no podría decir eso, porque casualmente nosotros no tenemos contacto con los pacientes"* (Entrevista 15).

Otros participantes afirmaron que eso podría estar sucediendo. El miembro de un CEI dijo que en el hospital donde está ubicado el CEI esto no sucedía, pero sí podría suceder en alguno de los otros hospitales donde se realizan ensayos clínicos que ellos aprueban, porque tienen menos capacidad para monitorear si esto sucede: "*De lo que conozco en el hospital oncológico, sí. Los protocolos que se ven directamente* [y que se realizan en el hospital donde está ubicado el CEI], *no, porque ahí se puede hacer un seguimiento más fácil...*" Y explica que el hospital oncológico está intentando organizar su propio CEI porque tiene un archivo de donde se "rescatan pacientes". *"Tratan de que después de la cirugía/tratamiento del cáncer, vuelvan a su hospital público* [para participar en investigación]*... se usan recursos del hospital en cosas que no son del hospital.* (Entrevista 4). *"Algunos sí, los que vivimos de hacer investigación, era muy distinto el trato... Sí, sí, son privilegiados, digamos."* (Entrevista 5). "...[reclutar] *Porque me van a atender un poco mejor y entonces ahí yo estoy permitiendo, que haya pacientes de primera y de segunda"* (Entrevista 3). *"Sí, sí debe funcionar seguramente eso"* [el doble estándar] (Entrevista 2).

Los pacientes que están en los ensayos tienen: *"Buena atención, rápida o a horario, si te cito a las 10 de la mañana porque tengo que hacer la extracción, porque es lo que me marca el protocolo y debo atenderlo"* (Entrevista 2). Y añade:

> *A ver, eso insisto, no está mal, porque la paga es aparte, eso es lo que logramos hacer con la ley. Ahora, el patrocinador privado va a querer que todo progrese bien, así que se los llevará de acá a otro, a una clínica privada y lo atenderá mejor, no sé. Al patrocinador privado* [cuando necesita un hospital] *le sirve el hospital* [público] *porque hay todo, acá en el hospital está todo, está todo el tiempo, hay guardia las 24 horas, se va a hacer lo posible para evitar la muerte de cualquier persona, lo posible, con todos los niveles de complejidad que da el hospital. Si* [el ensayo se hace] *en un consultorio privado, ese consultorio tiene que a la vez hacer un contrato con una clínica, para tener una cama de internación. En ese sentido al patrocinador privado le interesa el hospital público; es más burocrático, más lento; nosotros somos uno de los pocos comités que trabajamos, cada 15 días hay reunión y dictamen, en otros hospitales los comités son desastrosos en términos de* [celeridad]... (Entrevista 2)

Lo que no se ha estudiado es si los contratos que se establecen entre los patrocinadores y el hospital cubren todos los gastos, y si se cuenta con sistemas contables para facturar todo lo relacionado con el ensayo clínico de forma apropiada. Los hospitales públicos no suelen tener la infraestructura necesaria para ejecutar estos procesos con precisión, y se han documentado casos en que los hospitales públicos acaban subsidiando la investigación patrocinada. Este mismo entrevistado sugiere que los investigadores utilizan el tiempo que tienen contratado con el hospital para realizar los ensayos, aunque según la ley de la Ciudad de Buenos Aires no debería ser así (Entrevista 2).

Una de las preocupaciones es que el comportamiento de los participantes en los ensayos clínicos puede generar riesgos para su propia salud e incluso comprometer los datos del ensayo. Esto puede ocurrir cuando un paciente que está participando en un ensayo se automedica o recibe tratamiento por un paciente ajeno al ensayo. Esto trata de prevenirse en la forma de consentimiento informado, pero los pacientes no siempre lo respetan:

> *Tienen el lugar dónde internarse, tienen el teléfono del médico, tienen el teléfono de su investigador, tienen todo y, sin embargo* [el paciente dice]: *"... pero, ¿cómo la iba a llamar por esto si en realidad era que me dolía el oído? Entonces fui a la salita que tengo al lado, que está más cerca y voy más rápido, y era domingo, no sé, no importa". Hay cosas que son inherentes al paciente, al ser humano y es imposible, por más que uno lo aclare y le ponga la ficha: "tiene el teléfono, llámeme".* (Entrevista 20)

En algunos hospitales cuentan con historia única, por lo que, si el paciente no acude al centro de investigación, pero acude al hospital, es fácil identificarlo como participante en el ensayo clínico y evitar problemas:

> *Porque es historia única y con computador, si un paciente se interna inmediatamente sale un mail al médico de cabecera, al médico y al Comité de... y al departamento de investigación que se internó un paciente que está en estudio de investigación. Esto no puede darse si el paciente se estudia en otro lado y se atiende en el hospital. Y ha pasado de gente que de golpe le sacaron hipoglucemiante, o de golpe estaba con dos anticoagulantes, uno estudiándose afuera y el otro sí seguía dándole el hospital, y hubo complicaciones sobre eso. Al paciente le da miedo decirle al médico que está en una investigación afuera, sigue haciendo doble tratamiento, un tratamiento sin información.* (Entrevista 12)

Un miembro de un CEI dijo que los datos del CEI: *"Están ahí, en el consentimiento informado están todos los datos como para acceder, pero sí, no, recibimos muy pocas* [llamadas]. *Alguna vez sí, pero muy poco la verdad"* (Entrevista 2).

Como veremos más adelante, hay muy poca interacción entre los miembros de los CEI y los participantes. Un entrevistado explicó que anteriormente no era así y que recibían muchas llamadas: *"...teníamos a dos psicólogas atendiendo las llamadas telefónicas, porque eran un montón"* (Entrevista 6).

> *En ese momento había muchos pacientes... siempre se iba a la pregunta puntual del paciente, pero teníamos ciertas preguntas que hacer, porque para nosotros es importante saber, de qué centro era, quién era el investigador, cómo había sido el proceso de consentimiento informado, teníamos como cosas estándares. Y en ese momento por ejemplo una de las preguntas que se le hacía, es: "¿Usted ha llamado al comité local?" Y, en general ,la respuesta era: "No, ¿Cómo voy a llamar al comité local, si es donde está mi investigador?", en general sucedía eso.*
>
> *Lamentablemente, no lo escribimos en su momento, lamentablemente, eso hubiera sido interesante, publicarlo en su momento ahora ya es tarde, porque ahora ya en la Argentina, lo que prima es lo local ¿sí?... Y ¿qué pasó?, a lo largo del tiempo, empezamos a ver que los pacientes llamaban menos, llamaban menos...* (Entrevista 6)

Y explica que les dijeron que a la gente no le gusta llamar por teléfono, por lo que cuando se redujo el número de llamadas: *"...decidieron, hará unos 8 o 9 años, hacer encuestas voluntarias de opinión* [y que obligatoriamente se deben entregar con el consentimiento] *... y nosotros chequeamos que esté, que dice que se les va a entregar, al principio fueron dos encuestas..."* (Entrevista 6).

Explica que como cada vez devolvían menos, decidieron hacer una sola encuesta y *"que la entreguen* [electrónicamente] *cuando quieran"* (Entrevista 6). Se le pregunta si saben si los sujetos han comprendido la encuesta y cómo devolverla electrónicamente y contesta: *"... en la Argentina hay muy poca formación en lo que es la investigación, muy poca formación de la población en general. Entonces quizás uno* [el sujeto] *puede tener la duda,* [y] *decir ¿qué es esto?"* (Entrevista 6).

Dada esta realidad, parecería que existe la necesidad de que los CEI monitoreen más de cerca la implementación de los ensayos clínicos, y de hecho uno de los fedatarios comentó: *"Es más, nosotros estamos ahora en otra etapa, estamos monitoreando no solo los consentimientos informados, estamos yendo cada seis o doce meses a monitorear cómo va el estudio"* (hay dos hospitales con fedatarios, este y otro en Bahía Blanca, pero allí los fedatarios son empleados del hospital) (Entrevista 11).

En cambio, cuando se habla con el miembro de un CEI hospitalario sobre los beneficios que tendría el visitar a los sujetos para confirmar que están siguiendo las recomendaciones médicas y otros problemas que hayan tenido que enfrentar, la respuesta es contundente: *"Materialmente es imposible conocerlo, con la cantidad de ensayos que hay, la cantidad de consentimientos diarios que hay, es imposible tener una persona para..."*

La entrevistadora pregunta: *"¿Debería hacerse, o no?, porque cuando estamos hablando de cómo se deberían fortalecer los ensayos clínicos..."*. La respuesta es:

> *Si la pregunta es si fuera un centro chico, a lo mejor se pueda hacer. En estudios particulares, lo hacemos, pero si no confiamos en que el médico va a hacer lo mejor posible. Yo confío en el médico que hace un ensayo clínico, miro su currículum, lo cito, evalúo su centro... los conozco a todos, eso sí, conozco a todos los investigadores; no hay ninguna investigación de algún médico que yo no haya conocido, no haya ido a su consultorio a verlo, a ver dónde va a archivar las historias clínicas, a ver en qué ladera va a guardar los medicamentos...* (Entrevista 2)

Se puede pensar que este entrevistado conoce muy poco de la enorme investigación que se ha hecho en muchos países sobre el seguimiento de las recomendaciones médica que demuestran lo normal que es que las personas no sigan las recomendaciones. No es un problema que no se pueda fiar del médico, sino de comportamiento de la persona que participa en el ensayo.

Uno de los entrevistados dijo que sí se va a reclutar a pacientes diciendo que van a recibir mejor trato que en los servicios de atención habitual, que no le va a costar nada y se les dice que se trata de participar en un estudio que ya se está haciendo en muchos otros países, habría que contratar a muchos más fedatarios para visitar a los sujetos de experimentación, y esos fedatarios deberían tener mayor poder.

> [Los pacientes] *siempre hacen esa pregunta: "Bueno, ¿ahora voy a estar mejor cuidado?" ... Y bueno, habría que tener más fedatarios, muchas más, y tendríamos que abrir la boca mucho más de lo que yo tengo que abrirla en el hospital... Porque yo doy fe de que, en mi hospital, a esos pacientes, aunque digan que no* [quieren participar en el experimento], *le van a seguir atendiendo y le van a dar la medicación que le están dando... Pero para eso tiene que existir un Comité de Ética, que lo hay, y nosotros tratamos... por eso hicimos la Red, también, para que cada uno pueda contar sus propias experiencias dentro de las propias instituciones que son casi todas públicas en la Red. Para hacer catarsis y para cuidarse mutuamente y para que nosotros que podemos acceder... porque hay otros que no pueden tener un monitor fedatario.* (Entrevista 11)

Recursos y dificultades de los CEI incluidos en el estudio

Proceso de reclutamiento de miembros para constituir los CEI

En relación con los miembros de los CEI, aparte de que puedan dedicarle tiempo, se espera que muchos de ellos tengan formación o al menos deseos de formarse en bioética y, colectivamente, deben representar determinadas disciplinas relacionadas con la salud, el derecho y/o la investigación. El representante de la comunidad es el único que se prefiere que no tenga conocimientos de salud. Algunos centros de investigación remuneran a los miembros de los CEI, sobre todo cuando se trata de CEI comerciales y CEI ubicados en establecimientos privados, aunque a veces los montos se consideran simbólicos. En los hospitales públicos, el trabajo suele ser *ad honorem* y, si bien las reuniones se hacen durante horas laborales, la lectura de documentos debe hacerse en el hogar. Por ello nos pareció importante averiguar si es fácil o difícil reclutar a personas para participar en los CEI: *"...cuesta mucho ahora que quieran trabajar en el Comité de Ética de la Investigación, porque plantean que no van a trabajar gratis para que ganen los investigadores"* (Entrevista 16).

> *Es fácil encontrarlos, es difícil que se mantengan, porque cuando las personas que integran un CIEI* [Córdoba] *se ven con todas estas responsabilidades, que muchas veces exceden sus tiempos y sus capacidades, empiezan a renunciar, y es difícil reemplazarlos. O sea, todo el mundo lo toma con mucho entusiasmo cuando se les convoca. El tema es que cuando empiezan a trabajar es que muchos renuncian.* (Entrevista 13).
>
> *Lo que pasa es que yo creo que en todos los hospitales está pasando esto que yo les cuento, la gente se va yendo, la gente no tiene tiempo, esta, por ejemplo, es una temporada muy complicada para nosotros políticamente, la gente está con muchos problemas laborales, ¿qué ganas pueden tener de ir a un lugar a trabajar gratis?, cuando algunos no saben cómo sobrevivir.*
>
> *Entonces esto en este momento, hay una fuga, digamos, de personas que participan del Comité, en general. Si vamos a lo particular, bueno, hay gente que saca su beneficio secundario, porque le da bronce* [les da reconocimiento] *o porque lo acomoda en la Secretaría de Salud, y entonces juega por otras cosas... en los hospitales de base. Está pasando esto en todos lados, porque la gente que está adentro del hospital no da abasto en hacer lo asistencial* [y] *ocuparse del Comité, los que están afuera, ni hablar.* (Entrevista 22)

Otro entrevistado nos explica las dificultades de conseguir voluntarios para los CEI:

> *Es difícil, nos ha costado... salvando las distancias, en la historia del Comité de la Secretaría de Salud Pública, el incorporar abogados y mantenerlos como parte del Comité nos costó muchísimo. Ahora no, tenemos una abogada que es doctora en Ética, o sea, que hemos logrado una buena conformación, pero hubo un momento determinado en que los abogados no lográbamos que tuvieran el sentido de pertenencia al Comité.*
>
> *Así como también algunos integrantes del equipo de salud que fueron convocados, pero que estaban como compañeros o como equipo de salud compartiendo tareas con los investigadores principales promovidos por la industria farmacéutica. Era tal la presión que sufrían que se iban, no permanecieron en el Comité, al cabo del tiempo y reconociéndolo, esa situación de violencia y de... no de violencia en sí misma, sino de incomodidad con respecto a sus pares en el espacio de la práctica clínica.* (Entrevista 17)

> *Sí. Más o menos, no tanto, en realidad no cuesta reclutar en número, a veces sí buscar la gente que tenga cierta preparación y, después, lo difícil, por ahí, es poder cumplir, o sea, no es que no se cumpla, pero digo, reunir los porcentajes que nos requiere la regulación; tenemos que tener sí o sí 30 personas, al menos, con equilibrio de género y, por algún motivo, no sé, pero siempre hay más mujeres interesadas en participar en el Comité que hombres.*
>
> *Tenemos que tener tres personas externas de la institución y ahí tenemos un tema porque no podemos disponer, o sea, de los fondos que ingresan al Comité, los podemos usar para cuestiones de infraestructura, pero no podemos pagar a las personas que vienen de afuera, entonces es un tema que comprometan su tiempo y los viáticos para venir a las reuniones y participar. Entonces a veces es armar un rompecabezas para decir, bueno, tengo tantos hombres por acá, necesitaría un hombre, pero que no fuese del hospital y además tuviese formación en esto y se hace difícil ese tipo de cupos.*
>
> *Hay mucha gente interesada, pero hay veces que digo, bueno, por ahí no, me sobran mujeres, no puedo seguir incorporando mujeres al Comité, pero hay interés"* (Entrevista 19).

Como se ha dicho, solo puede haber un porcentaje de cada género.

"¿Cómo uno entra a un Comité de Ética? lo vengo preguntando también en distintos espacios, y no sé, es por amiguismos, o sea, «te conozco, me parece que vos podrías andar acá, vení», pero no más" (Entrevista 20).

Un entrevistado nos contó cómo lo habían reclutado:

> *En su momento, el presidente y vicepresidente* [del CEI], *a raíz de conocernos* [nombre de centro académico], *y sabiendo que yo en realidad siempre estuve muy interesado en todo lo que era metodología de la investigación, aparte de farmacología, me ofrecen comenzar a evaluar los protocolos de investigación pediátricos. Empecé part time, haciendo un trabajo part time, evaluando nada más la parte metodológica. No, yo era un evaluador metodológico, yo evaluaba en un principio los protocolos de investigación, firmando acuerdos de confidencialidad, y todo lo que correspondía, pero no fui miembro de comité en un principio. Me empezó a gustar, me empezó a apasionar todo esto y entonces empecé a formarme en ética en investigación y empecé a ser miembro, ahí sí, no me acuerdo cuándo, pero después de unos años, comencé a ser miembro del Comité.* (Entrevista 6)

Sobre la formación en bioética un entrevistado responde:

> *Es una exigencia interna que tienen los comités, que sus miembros estén formados en bioética, ¿no?, y eso lo provee la provincia a través de sesiones de actualización, jornadas, encuentros, con lo que cada uno pueda buscar...*
>
> *...como la bioética no es una materia que se da acá, no hay una carrera en bioética, se requiere formación y experiencia en bioética. O sea, hay gente que ha hecho cursos en el extranjero, alguna maestría, ya hay maestría en bioética en Argentina, en Córdoba también; eso acreditaría el conocimiento en bioética del eticista.* (Entrevista 15)

La entrevistadora le explica: *"...haciendo de abogado del diablo, yo creo que hay gente que se forma en bioética, pero no conoce la conducta de la industria, y que sin conocer el contexto en que trabaja la industria, es muy difícil que un bioeticista pueda evaluar qué está en juego cuando se hacen ensayos clínicos, o sea, no hay mucha visión crítica desde el punto de vista de la bioética".* El entrevistado responde:

> *No, coincido, coincido, no, no hay visión crítica, pero eso yo personalmente se lo atribuyo a la formación médica, creo que este debate debería ser puntual en las facultades de medicina, en la formación de los farmacéuticos, de los bioquímicos, el debate allí debería ser fuerte, el debate ético sobre el peso de la industria, el negocio de los medicamentos, no solamente aquí al final de un Comité, acá, cómo se forman.* (Entrevista 15)

Motivación para participar en el CEI

Como se ha visto, no es fácil retener a los voluntarios que aceptan participar en un CEI, por ello pensamos que era importante conocer las razones que motivaban a seguir en ellos.

Un trabajador social empezó primero en el Comité de Ética del hospital. Fue invitado por un médico del hospital que lo conocía por su trabajo entre los pobres. Ha estado 20 años en este Comité y, después, también se incorporó al CEI. El Comité de Ética Hospitalaria sesionaba los miércoles de 13 a 15 horas y el CEI, de 15 a 17 horas.

"*Yo quise entrar, para ver... porque como trabajador social me dijeron que... esta historia del monitoreo ético de los consentimientos informados. En el hospital, el Comité empezó como una necesidad antes de que apareciera la ley*" (Entrevista 11).

Otro entrevistado explicó:

> *Comencé a trabajar perteneciendo a los comités de investigación y fui uno de los fundadores, con otro grupo de médicos del hospital de niños, iniciando la tarea de evaluación de protocolos y demás. Luego ya a nivel de la Secretaría de Salud Pública, teniendo un cargo de gestión. Desde el comité de investigación se conformó un subcomité de ética. Les estoy hablando de los principios de los 2000. Las investigaciones que se hacían con intervención de la industria farmacéutica, por ahí pasaban por otro carril* [es decir, evitaban controles].
>
> [El CEI] *era como para proteger a toda esta población que podía ser sujeto de investigación en estos ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica o por otros sponsors que pudieran estar probando determinadas drogas o determinados procedimientos.* (Entrevista 17)

Otro entrevistado nos explica por qué ha perdido interés en el CEI:

> *A mí me interesó mucho al momento de iniciarlo, porque era un área que estaba dentro de la medicina, coincidía con mi retiro de mi actividad.* [Ahora] *hago mucho menos de lo que hacía antes en mi actividad hospitalaria, voy a mi consultorio dos veces por semana nada más. Me interesaba mucho participar, me parecía interesante, ahora ya no me parece tan interesante, porque la verdad es bastante tarea no tan creativa, por ahí la bioética sería más interesante...* (Entrevista 20)

Se preguntó a un entrevistado de Córdoba si remunerar a los miembros del CEI podría contribuir a disminuir las renuncias, y respondió:

> *Yo creo que al cobrar lo tomarían como un trabajo y no como una actividad para lo que deja su tiempo de trabajo real. Yo sé que en Buenos Aires, por ejemplo, hay gente que ha renunciado a su profesión y se ha dedicado exclusivamente a trabajar en los CIEI, porque les pagan. Que yo sepa son rarísimas, conocí a varias personas que trabajan en CIEI, yo no sé si ustedes lo conocen a* [nombre], *bueno, esta persona es un abogado, es un abogado excelente, yo lo he*

> *conocido hace tres meses más o menos, él prácticamente renunció a su profesión porque trabaja en seis CIEI, tres en la provincia de Buenos Aires y tres en la Ciudad Autónoma y dice que él vive de eso, viaja y da conferencias y todo. Entonces, se ha dedicado a formarse en eso y ese es su trabajo... Entonces, es diferente a otra persona que tiene su trabajo, su profesión y sus responsabilidades y que cada 15 días tiene que reunirse, le entregan un montón de protocolos, se los tiene que llevar a su casa y a veces quitarle tiempo a su descanso, a su fin de semana o a su familia para evaluar, a mí me parece que es diferente como se toma ¿no?"* (Entrevista 13)

Número de protocolos de la industria que revisan los CEI

Tal como ya hemos adelantado en secciones previas, el número de protocolos que revisan los CEI públicos ha disminuido. Un entrevistado comentó que originalmente revisaban muchos protocolos patrocinados por la industria, pero cuando surgieron los CEI comerciales el CEI de su hospital dejo de recibirlos, y ahora que la legislación de CABA exige que sean revisados por CEI institucionales están recibiendo más (Entrevista 23).

En la provincia de Buenos Aires muchos CEI evalúan protocolos externos, es decir, que no se van a implementar en el hospital en el que están ubicados, por lo que no pueden hacer su monitoreo *in situ* (Entrevista 10).

En un hospital privado no se evalúan protocolos externos, "*la razón que da es que no pueden avalar a la persona que lo va a ejecutar*" (Entrevista 9), y el entrevistado añade un comentario bastante controvertido: "*Es una razón sin sentido, porque el CEI lo único que tiene que hacer es evaluar el protocolo, si es o no es ético. Quién y cómo se ejecuta es irrelevante a la evaluación ética de un protocolo*". Esta persona no ha entendido la función principal de un CEI: la protección del sujeto de experimentación.

En la provincia de Santa Fe, desde 2011 hasta noviembre de 2018 se habían registrado 752 estudios clínicos (Entrevista 17).

Los CEI que estuvieron representados en este estudio evaluaban el número de protocolos que se indica en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Número de protocolos financiados por la industria farmacéutica que evalúan los CEI incluidos en este estudio.

Número de protocolos revisados anualmente	Entrevistados
1-2 protocolos por año	(Entrevista 5, 19, 22), en neurología, cardiología, ginecología (Entrevista 22)
14 (entre el 1 de enero y el 11 de noviembre de 2018)	la mayoría de gastroenterología y oncología, y 2 de cardiología (Entrevista 18)
15 o 20	(Entrevista 2, 8,16, 20), principalmente de neumología, oncología y dermatología (Entrevista 20) y de reumatología (Entrevista 2)
20 a 24	(Entrevista 7)
Unos 10 por año	En un hospital privado (Entrevista 21).

Fuente: Elaboración propia

Nota: En algunos casos, el número reducido de protocolos revisados se debe a que estaban en proceso de reacreditación (Entrevista 22).

A la pregunta de si el número ha aumentado o disminuido, un entrevistado de la provincia de Buenos Aires responde:

> *Fluctúa, entre el 2005, bueno, eso es volviendo a la historia que yo conozco, por lo menos, desde el 2005 hasta el 2010 había un volumen importante, yo diría que por lo menos unos veinte por año había. Después de la crisis del 2008, la crisis financiera internacional bajó mucho la cantidad de estudios por razones, digamos, de política de la industria farmacéutica, de hecho ahí no sé, había menos de diez, seguro, y después diría que, de 2013 en adelante, volvió a subir y ahora estaremos en ese número.* (Entrevista 9)

Otro entrevistado, también de la provincia de Buenos Aires, dijo que habían llegado a evaluar hasta unos 30 al año (Entrevista 8), y un CEI comercial de CABA revisaba 70-80 al año, 60 de ellos patrocinados por la industria, pero ya han ido disminuyendo. Los estudios que revisaba este CEI eran: "*más que nada onco, reumatología, y sigue diabetes, cardio también, en algún momento diabetes estaba arriba, ahora..., y en algún momento hemos tenido mucho Alzheimer, y ya no, lamentablemente, ya no hay nada*" (Entrevista 6).

Una miembro de un CEI de un hospital privado de la provincia de Buenos Aires dijo:

> *...cada vez entran menos trabajos o protocolos de investigación, que tienen que ver con los laboratorios, al hospital, muchos pocos, cada vez menos. Primero le echaban la culpa a nosotros* [porque] *nos tomábamos mucho tiempo para evaluar cada protocolo y cuando nos parecía que estaba mal lo rechazábamos, lo mandábamos de vuelta, luego los mandábamos al CEC* [Comité de Ética Central], *para que el CEC lo registrara, volvía a Bayer, o donde fuera, y cuando arreglaba las cosas que nosotros le decíamos, bueno, listo lo aprobábamo.* (Entrevista 11)

Y añadió que a los laboratorios les resulta mucho más sencillo llevar los protocolos a los centros privados de investigación que se dedican a hacer investigación patrocinada por la industria (Entrevista 11).

Frecuencia con la que se reúnen los CEI

Un CEI de CABA está dividido en tres áreas, el área de investigación, el área clínica y el área de educación. Los que revisan los protocolos de investigación con más detalle son los que están en el área de investigación, que se reúnen semanalmente, y luego tienen una reunión mensual en la que participan todos los miembros de las tres áreas. Los que están en el área de investigación presentan los protocolos, y los discuten entre todos. Como los que están en el área de investigación son metodólogos, el resto de los miembros del CEI tiende a seguir sus recomendaciones y si se trata de protocolos complicados no siempre los leen (Entrevista 23).

Muchos CEI se reúnen una vez al mes (Entrevistas 20; 23), algunos se reúnen cada 15 días (Entrevistas 8; 17), otros tienen "*una reunión* [ordinaria] *cada 15 días y alguna reunión extraordinaria*" (Entrevistas 1; 18), y otros se reúnen semanalmente (Entrevistas 7; 12). La frecuencia de las reuniones depende de cada institución.

Recursos de los CEI

Para recibir la acreditación, todos los CEI deben tener una infraestructura mínima, pero algunos CEI no la han conseguido fácilmente.

Un entrevistado de un CEI jurisdiccional de una provincia dijo:

> *Tuvimos etapas muy difíciles, era como que estábamos en un espacio, nos cambiaban y nos mandaban a otro más chiquito, que no teníamos espacio para el archivo de todos los protocolos, los protocolos completos, todo el brochure... No, ahora estamos bien, ahora estamos trabajando bien, porque pudimos lograr finalmente que haya alguien que esté a cargo como presidente del Comité, que tiene horas dentro de su carga horaria, en el marco de las gestiones, una médica, que ya tenga horas destinadas para su labor; entonces eso le da otro oxígeno a la posibilidad de mantener todas las actividades y hacer todos los contactos, y adelantar cuestiones que luego en nuestra reunión quincenal ya están como más desarrolladas ¿no?* (Entrevista 17)

Se puede decir que, en general, los CEI privados tienen más recursos que los públicos. Un miembro de un CEI privado de CABA responde:

> *Hay una oficina, un lugar físico en donde tenemos una...no es muy grande, pero hay lugar para un escritorio donde está la secretaria, digamos, que el lugar donde se guarda todo el material de trabajo, una fotocopiadora y una mesa donde cabemos ajustadamente los siete, no hay mucho más lugar que eso, eso está ahí fijo; la secretaria está todos los días y nos manejamos por mail.* (Entrevista 20)

Esta respuesta contrasta con la que sigue:

> *No tienen secretaria, se tienen espacios, ciertos mobiliarios y computadoras. A eso se ha ayudado desde el Ministerio* [de CABA] *y también con los ingresos por los estudios patrocinados y, más o menos, eso está. Lo que no está en absoluto es jerarquizado desde la institución, desde la dirección de la institución, en muchos casos, como que el Comité de Ética en Investigación es un grupo que se junta* [pero] *¿para qué? pero está ahí donde... no se le da el lugar o la voz que necesita. Y con la cuestión administrativa ni qué hablar, en muchos comités no hay personal administrativo para colaborar y hacerse cargo.* (Entrevista 19)

Y lo confirma un entrevistado de la provincia de Buenos Aires:

> *La realidad de no tener recursos es para todos nuestros comités públicos, es decir que ni secretaria, ni computadora, ni sitio donde reunirnos... Ni archivo, bueno, tenemos un archivo al que resulta difícil llegar y yo creo que buscar algo va a ser, el día que tengamos que buscar algo, va a ser complicado, porque están los protocolos que tenemos que guardar, pero se lo damos a una secretaria que los pone, se lo dábamos, ahora hace un año que tenemos mucha más organización.* (Entrevista 10)

Un entrevistado de un CEI de un instituto privado de investigación también de la provincia de Buenos Aires explica que ellos tienen bastantes recursos:

> *Bueno, hay dos médicos con distintas especialidades, uno inmunología y otro en neurología; una licenciada bióloga, licenciada en ciencias biológicas, un profesor de educación física, que es el representante de la comunidad y dos abogados, uno con maestría en bioética y yo con la formación en gestión, economía, bioética y ética en investigación.*
>
> *Uno de los abogados está de tiempo completo en lo que es todo lo burocrático, lo administrativo, el intercambio de comunicación... y con el tema de los monitoreos éticos también. Al ser muchos los protocolos que evaluamos, se generó una permanencia constante de* [una] *monitora y un abogado también que la acompaña. Con el tema de los monitoreos están en*

> *permanente contacto con el Centro de Investigación, porque tienen que revisar las historias clínicas, lleva mucho tiempo…* (Entrevista 8)

Un abogado de un CEI ubicado en un centro privado sin ánimo de lucro de CABA explica que tienen recursos de infraestructura y humanos:

> *…está toda la estructura armada, por ejemplo, los contratos los revisan primero las áreas legales, los contratos y las pólizas de seguros, porque a ellos les interesa, como institución, estar cubiertos; entonces todos los aspectos legales, digamos, sobre la cobertura, la póliza y demás, primero pasa por legales y después pasa por el Comité, porque el Comité lo que evalúa es la protección del paciente.*
>
> *Entonces está todo dividido, los honorarios son los mismos, es decir, pasa por el área de facturación donde cobran todos, los docentes, los médicos, así se cobran los protocolos, y sobre eso, una parte queda para la Institución, en conceptos de mantenimiento de los gastos que tiene el Comité.*

Se aclara si se está refiriendo a los gastos generales (*overheads)* y contesta: *"Sí, exactamente, que es bastante alto, 50 por ciento"*. Explica que al CEI: *"…*[le] *ponen secretaria, que es de la Fundación, empleada, es una empleada de ahí, oficina, computadoras, o sea, toda la infraestructura la ponen ellos… del 100 por ciento, 50 queda para la institución, que hace lo que quiere, y el 50 por ciento se reparte entre los miembros del CEI*".

Este CEI evalúa todo tipo de proyectos: *"De todo, Fase II, muchos de Fase III, Fase IV, observacionales, muchos observacionales. Cardio, diabetes, hay muchos de oncología, de gastro, nutrición"* (Entrevista 7).

También es importante que los recursos humanos de los CEI sean suficientes para poder aprobar los complejos protocolos que revisan. La Oficina Panamericana de Salud recomienda que un CEI tenga cinco miembros, lo cual parece inadecuado para la diversidad de protocolos que les llegan. Las autoridades de CABA entienden el problema y exigen más miembros e incluso sugieren que pueden ser muchos más: *"Para acreditar, los comités tienen que tener como mínimo siete miembros, cuatro de la institución, tres externos; y como máximo, 15. Deben tener un miembro de la comunidad en forma obligatoria, un abogado, y un metodólogo"* (Entrevista 3).

En este comité hay una farmacóloga.

Los CEI cobran por revisar protocolos de la industria, pero no todos los CEI pueden controlar el uso de esos fondos, porque a veces llegan a los establecimientos de salud. Un entrevistado de Córdoba explica:

> *Bueno, ese es otro tema, los patrocinadores, o sea, los laboratorios, pagan un impuesto provincial que es bastante importante, ese impuesto va a una cuenta de la provincia, del gobierno provincial, antes esa cuenta la manejaba el mismo sistema* [sistema de control de investigaciones en humanos]*, entonces de ahí se retroalimentaba, pero son cantidades impresionantes de dinero que entran.* [Las empresas] *también pagan por las enmiendas que hacen.* (Entrevista 13)

Y aclara que ese dinero se lo queda el gobierno del Estado: *"Y esa es una de las quejas que tenemos nosotros, porque realmente necesitamos viáticos, necesitamos funcionar y nos dan con cuentagotas, el gobierno* [lo usa como más le conviene]*, pero el sistema en sí necesita como un poquito más de* [recursos]*…"* (Entrevista 13).

Algo parecido sucede en un hospital público de CABA: *"A la industria farmacéutica se le cobra la evaluación de los protocolos, eso no significa que nosotros* [el CEI] *la cobremos. De hecho, no tenemos dinero adicional*

por todo este trabajo… [el dinero] *va a parar a un fondo y el Director del Hospital determina sus fines"* (Entrevista 2).

Un entrevistado de un hospital privado de la provincia de Buenos Aires aclara:

> *Nuestro centro, nuestro Comité, evalúa protocolos solo del hospital, no evaluamos protocolos de fuera de la institución. Se cobra la evaluación del protocolo, fue motivo de una discusión, yo siempre planteé que había que cobrarlo, no la aprobación, sino la evaluación. Cobramos una sola vez, no cobramos revisiones. Cobramos más que otros, pero las revisiones son eventualmente gratuitas, hay otra gente que cobra.* (Entrevista 12)

Capacidad de los CEI para evaluar los diseños de los ensayos y proteger a los participantes

Los CEI parecen tener poca capacidad para cuestionar los diseños de los ensayos clínicos (Caja 26). La capacidad de los miembros del CEI para evaluar el diseño de los estudios es baja, nos explica un encuestado de la provincia de Buenos Aires;

> *Muy baja, en general, hay una o dos personas en todo el comité que tienen capacidad de… incluso en estudios muy simples, en estudios epidemiológicos …* [en nuestro CEI] *somos uno o dos que vemos algunos aspectos, vemos los aspectos metodológicos, somos uno o dos, no es el comité, el resto del comité en general en lo metodológico escucha.* (Entrevista 4)

Otro entrevistado de CABA dice:

> *…hay una tensión ahí entre el apuro de la industria por sacar una nueva molécula… como que se están acelerando algunas etapas, o nos ha pasado también de tener algún estudio que pasa a una Fase III, con una Fase II muy pequeña en cuanto a número de pacientes, ¿no?, y definen dosis y cosas con… que uno mira los números, y con esto solo, más los datos de farmacocinética o de laboratorio, definen la dosis, como que a uno le parece un poquitico escaso.*
>
> *…y, en parte, lo de la evaluación por un comité único central, no sé si tiene también que ver con acelerar tiempos…, no estoy defendiendo a mi Comité, pero realmente se nos podrán pasar algunas cosas, como le puede pasar a cualquiera, pero hay una mirada realmente muy a conciencia de los estudios, y de la información que se le brinda a los pacientes. Yo creo que si apareciera alguno de estos diseños más complejos tal vez deberíamos pedir un asesoramiento externo en particular.* (Entrevista 19)

Caja 26. Falta de expertos para evaluar los diseños de los ensayos (experimentos en humanos) (Entrevista 17)

Se le pregunta a Luis (nombre ficticio) que reside en la provincia de Santa Fe: *"… has dicho que los comités no se meten a evaluar mucho el diseño de investigación de proyectos financiados por la industria. Un profesor… Ioannides, de la Universidad de Stanford… le citan 3 mil veces por semana o por mes, da lo mismo, lo citan mucho… trabaja en medicina basada en la evidencia, es [médico y es estadístico] se fija mucho en la estadística. En 2016 publicó un artículo cuyo título es «El 90 por ciento de los estudios clínicos no son éticos por problemas de diseño» es el 90 por ciento (no todo son*

ensayos clínicos) y este año (2018) ha publicado otro donde dice: «En los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica, utilizar una P de 0,05 que es insuficiente»"

A lo que Luis responde: *"Por supuesto, que eso desde ya, el que sabe estadística no se fija en las Ps, sino se corre el valor de la estadística hasta cuál es la probabilidad que uno está dispuesto a dar, es al revés, no la P del 0.0 ¿me explico?, no la grafico de antemano, sino voy corriendo y digo «acá me paro»."*

La entrevistadora pregunta: *"¿Como cuántos comités de ética conoces tú que puedan hacer este tipo de análisis para proteger al participante?'*

La respuesta es: *"En teoría, en los comités debe haber profesionales que manejen esta cuestión metodológica, no digo estadística, ojo, esta cuestión metodológica* [es] *central".*

La entrevistadora pregunta: *"¿Pero los hay o no?... Evaluar el diseño de un ensayo clínico y sobre todo los que están viniendo ahora, que están todos los estudios adaptativos, los de Big Data... O sea, el reto, para los comités, a mí me parece que es muy importante, es inmenso".*

Luis explica:

"A ver si puedo expresarme correctamente: lo que yo estoy diciendo es que debe haber profesionales que no por haber hecho doctorados son metodólogos, sino que, por el contrario, uno dice metodólogo que aporte conocimiento a este análisis de los protocolos, desde la cuestión de diseño y metodológicamente como núcleo central de la discusión... No sé si existen muchos, pero creo que esto es lo central, porque tampoco el estadístico solo..., el estadístico hay cuestiones que va a manejar notablemente, que tienen que ver con sus aportes al propio proceso de producción de conocimiento y hay otras cuestiones que tienen que ver con los dominios desde los cuales se construyen esos procesos de investigación, que a lo mejor se le escapa la posibilidad de hacer un buen seguimiento... No es la panacea saber estadística, ser metodólogo, son cuestiones diferentes".

La entrevistadora: *"¿Y cuantos existen? Y tienes también que tener un farmacéutico biólogo que sepa un montón".* **Y Luis asiente:** *"Es interdisciplinar la cosa, en una construcción conjunta en la medida, tal como están diciendo, que los diseños son cada vez más complejos".*

La entrevistadora añade: *"Y con los que no son complejos, el 90 por ciento de los estudios clínicos (no solamente ensayos clínicos) son no éticos y los dejamos pasar. Ioannidis no se refiere a América Latina, ni a África, ni a India, porque son estudios globales",* **a lo que Luis responde:** *"Es verdad, es verdad".*

Y continúa la entrevistadora: *"Por eso a nosotros nos parecía importante profesionalizar mucho ese equipo que hace la primera revisión, que a lo mejor ni siquiera es a nivel de ciudad, a lo mejor es un equipo a nivel nacional o incluso a nivel internacional, o se hace a nivel nacional o a nivel de provincia, pero por una serie de expertos especializados en diferentes áreas terapéuticas, ya sea por tipo de patologías o según las moléculas o tipos de tratamiento, no sé, la verdad es que sois vosotros los que nos lo tenéis que decir ¿qué cosas ayudarían a que pudiéramos fortalecer esa capacidad de discernimiento?*

A mí me parece, cuando uno ve estas cosas y ve el volumen, porque la otra cosa es el volumen que hay tan inmenso de gente que está participando en ensayos clínicos, para tan poca innovación en el área médica ... parecería que hay mucho desperdicio. Bueno, yo no sé, yo cuando lo pienso, me digo pues, antes de ingresar a un ensayo clínico, que me expliquen si el ensayo clínico es realmente necesario y tiene posibilidades de aportar terapias nuevas, y entonces nos podremos plantear si quiero participar o no. Es decir, si voy a correr una serie de riesgos, quiero saber si es necesario o no correr ese riesgo, sin esa información yo no sé si me metería en un ensayo clínico o le podría recomendar a alguien que lo hiciera".

A estos comentarios el entrevistado responde: *"Sí, pero creo que tu razonamiento no es el que se da al nivel de los sujetos en general".*

La entrevistadora responde: *"No, claro que no, porque desconocen todas estas estadísticas".*

Luis responde: *"No saben todas estas estadísticas y en una situación de vulnerabilidad, que los hace mucho más débiles que cuando uno está en una situación desde otro nivel, con otra perspectiva para tomar distancia en cuanto a los pros y los contras de potencialmente meterse o no en un [experimento biomédico]…".*

El otro investigador que estaba presente en la entrevista añade: *"Es que ahí entra la vulnerabilidad social enorme dentro de estos países en el que los sistemas no le ofrecen lo que supuestamente le deben ofrecer".*

A lo que Luis complementa:

"Pero claro, y al revés, o sea, abusan de eso, porque si no nunca hubieran existido los dobles estándares, pero es así, es así. Yo creo que es cada vez más problemático el pensar en el rol y en la responsabilidad que les cabe a los integrantes de los comités de ética, creo que esa es una realidad; y también es cierto, que en la medida en que pasa el tiempo, uno debe buscar cambios para adecuarse a las nuevas problemáticas que están apareciendo, listo, bueno.

¿Qué otras cosas?, o ¿qué otras especialidades?, o ¿qué otros núcleos de conocimientos necesitamos incorporar para poder emitir juicios verdaderamente fundados, y decir que sí o que no, o que una situación intermedia con correcciones, con un fundamente científico. No es voluntarismo esto ¿no?, esta es la cuestión, es lo que vos decís, profesionalizar la cuestión.

También es cierto que uno, y esta es la imagen que uno se hace a partir de esto que vos decís, es la construcción que se hace, que desde los propios laboratorios tienen equipos que se dedican…"

La entrevistadora dice: "*Te cuento una cosa, en noviembre del 2014 (creo que ese año, podría ser el 2015) se publicó un artículo en el Public Library of Science, (PLoS) Medicine, no sé si era PLoS One o PLoS Medicine, un artículo donde autores que trabajan en medicina basada en la evidencia dijeron «bueno, ahora ya podemos decir que alrededor de un 24 y 25 por ciento de los ensayos clínicos los han diseñado (o al menos ha participado) el departamento de marketing de las empresas, o sea son ensayos siembra».*

Al año siguiente, en enero, De la Mattina, un exejecutivo de Pfizer, escribió en Forbes «se publicó este artículo y estos creen que ha descubierto la piedra filosofal, no es un 25 por ciento de los ensayos clínicos en los que participa marketing, marketing participa en todos los diseños porque nosotros producimos para vender»".

Y Luis comenta: *"Desde todo el proceso".* **La entrevistadora: "***Sí, y están pensando en los mensajes de marketing en el momento en que diseñan los ensayos clínicos. Por eso después Ioannides dice que muchos no son éticos y tienen problemas de diseño. Entonces uno dice, pues si lees todo esto no te puedes quedar con las manos cruzadas, si tu rol es proteger a los seres humanos, creo yo. Pero las soluciones no las tenemos tan claras, de aquí viene el estudio [que estamos haciendo]…".*

Luis hace el siguiente comentario:

"No, desde ya y cómo, yo diría otra cuestión así, cómo empoderamos a los sujetos desde el propio, desde la cercanía que uno tiene hacia…, como darle algunas herramientas, como para que puedan discernir".

Y la entrevistadora sugiere: *"¿Qué pasaría? porque en el caso de la gente que estáis con comités públicos, yo creo que el problema es todavía mayor, porque la población es población vulnerable, entonces en principio sólo deberían participar en ensayos clínicos que no se pueden hacer en otro tipo de población ¿no?, entonces una Secretaría podría*

o un sistema público podría decir «pues en nuestra Red pública no se hacen ensayos clínicos, más que para patologías que sólo afecten a nuestra población»".

La respuesta de Luis es:

"Sí, pero para eso tiene que haber explícitamente una política de investigación, que establezca los puntos que sí y los puntos que no, o los ejes que sí y los ejes que no, y debo decirte que hasta ahora eso... no se ve, o sea, esa necesidad de definir, diría un planificador como (Chornie) «política siempre hay, explícitas o implícitas», pero esta, de la explicitación clara, de cuáles son aquellas investigaciones que sí pueden ser realizadas en el espacio de la salud pública y cuáles no, nosotros esto no lo tenemos todavía, aun cuando ha sido charlado muchas veces. Esa necesidad de...no, por supuesto, porque esa necesidad de tomar posesión desde la política es muy complicada para ellos". **(Entrevista 17)**

Se pregunta a miembros de un CEI de un centro de investigación privado de la provincia de Buenos Aires si creen que necesitan ayuda para evaluar los protocolos y uno responde:

> *Sí. Es decir, desde nuestra falta de conocimiento de lo que es la metodología del protocolo. Quisiéramos mucho más bagaje siempre del que tenemos, porque nos daría más seguridad en nuestra evaluación, que termina siendo parcial* [dado] *nuestro conocimiento y con la información que podemos obtener de quien nos expone el protocolo.* (Entrevista 8)

Se les pregunta si tienen contacto con otros CEI cuando tienen dudas y responden: "*Sí, extraoficialmente... es decir, como posibilidad está, no es lo que ponemos en práctica, no lo hemos puesto en práctica*". Añade que utilizaron Clinical Trials (el registro estadounidense de ensayos clínicos para evaluar un protocolo), "*y suspendimos por un año esa evaluación hasta que no se resuelva* [sic] *algo que pudimos acceder... estaba suspendido el enrolamiento*" (Entrevista 8).

La mayoría de los CEI parten de la base de que los ensayos clínicos patrocinados por la industria están muy bien diseñados, explica otro entrevistado de CABA, y añade:

> *En el hospital era lo que llaman "los enlatados"... o sea, nosotros objetábamos cosas y conseguíamos cambios del enlatado, pero cambios en cuanto a la ética, no en cuento a los* [diseños]. *No, porque además* [las industrias que los patrocinan] *tienen gente muy capaz para hacer eso... en general, es difícil encontrar que estén mal, después uno se da cuenta que tienen que agrandar la muestra porque no les dio, y toda esta cosa, entonces vienen a hacer un cambio administrativo y nosotros decimos: «esto no es un cambio,* [hay que] *hacer una enmienda», pero son cosas casi administrativas... tienen gente metodológicamente impecable.* (Entrevista 21)

Aunque hay voces más críticas, como explica un entrevistado de Córdoba: "...*porque la industria farmacéutica también arma sus protocolos de acuerdo a sus intereses muchas veces*"; y explica que la mayoría de los CEI invierten más tiempo revisando las tesis de estudiantes o los diseños de los estudios internos a la institución, "*muchas veces los proyectos de tesis no están metodológicamente muy claros*" (Entrevista 13).

Sin embargo, hay otras opiniones, en este caso de un hospital privado, que afirman que las evaluaciones de los CEI son confiables:

> *En general, nosotros, digamos, por estar fuera de la Ciudad de Buenos Aires, nos llegan muchos estudios que ya fueron iniciados en otro lugar, entonces funcionamos como centro de backup. Entonces, eso nos facilita, porque, digamos, son estudios que ya tienen un recorrido ético, en el sentido normativo, ya han sido evaluados y demás, pero, bueno, nuestra evaluación*

> *es independiente de otras, y nos ha pasado de no aprobar estudios que han sido aprobados en otros. Ahora, desde que está el Comité de Ética Central existe... la obligación de que cuando uno de los comités de ética de la Provincia de Buenos Aires rechaza un estudio, tiene que mandar una notificación de por qué rechaza... al Comité* [de Ética Central], *y eso se distribuye entre los otros comités.* (Entrevista 9)

Uno de los entrevistados de CABA dijo que no había oído hablar de los estudios siembra, cesta o de plataforma (Entrevista 23).

En general, los CEI, aparte de emitir dictámenes sobre los diseños de los ensayos clínicos pueden hacer poco para proteger a la población que debería estar bajo su cuidado. Por ejemplo, los CEI son conscientes de que se capta a los participantes en los ensayos clínicos en el sector público y se los llevan al sector privado, pero no hacen nada: *"Sabemos que se hace, pero no hemos podido comprobar ni denunciar, sabemos que se hace, que se captan pacientes de allí"* (Entrevista 23).

Otro entrevistado de Córdoba dijo:

> *Sí, a ver, ¿qué me preocupa? Que si no tengo mucho acceso,* [como sucede con] *los pacientes que concurren a los hospitales públicos, son bárbaros los hospitales públicos en cuanto complejidad médica, pero acceder a la atención es más lento y ahí es donde más captan pacientes para llevarlos a los ámbitos privados. Eso sí me preocupa, pero claro, si yo como miembro del Comité le preguntara al investigador: "y, ¿de dónde sacaste estos pacientes?",* [dirían:] *"vienen al consultorio". La mayoría de los médicos trabajan en ámbitos públicos y privados"* (Entrevista 16).

Se confronta a otro entrevistado con los siguientes datos: solo entre un 10% y un 14%, en el estimado más optimista que hay, de los medicamentos que se testan en seres humanos llegan a ser aprobados por las agencias reguladoras. Entonces, habrá muchas moléculas que se testarán en humanos pero que la ANMAT no llegará a aprobar, y de los 30 o 40 que las agencias reguladoras aprueban cada año, en el mejor de los años, solo 3 o 4 productos añaden valor terapéutico al arsenal existente, por lo que se expone innecesariamente a la gran mayoría los sujetos a un posible daño. Y se le pregunta al entrevistado de CABA si los sujetos saben esta información, a lo que responde: *"No, no, de hecho, yo tampoco la tenía así de clara, así que tampoco la puedo transmitir"* (Entrevista 2).

Pagos a los miembros de los CEI

El presidente del Comité Provincial de Bioética de Santa Fe recibe un pago por las horas que dedica al CEI, pero los pagos a veces llegan con mucho retraso (Entrevista 1). Los miembros del CCE (CABA), como todos son funcionarios, no cobran. Los miembros del CEC tampoco, ni siquiera reembolsan los gastos de transporte.

Del mismo modo, inicialmente la mayoría de los miembros de los CEI trabajaban *ad honorem*, pero poco a poco muchos de ellos han empezado a pagar a algunos miembros. Un entrevistado de la provincia de Santa Fe nos lo explica:

> *Nosotros trabajamos años, años ad honorem, muchos años ad honorem, ahora, últimamente, como en el 2013, pusimos aranceles, en el 2018, ahora, con los procedimientos nuevos, los actualizamos, pero bueno, trabajamos años ad honorem. Cuando sobraba dinero, a la secretaria que tenemos le pagamos ese dinero que entra por la revisión de protocolos, porque nosotros todos somos docentes universitarios o empleados del hospital... entonces, esto es como si*

> *fuera un extra, pero bueno, como lo teníamos como ad honorem dentro de nuestro horario de trabajo lo hacíamos sin problema.*
>
> *Pero ahora sí estamos cobrando, ¿por qué?, porque nosotros pedíamos que el dinero quede en el hospital, ¿sí?, pero nos costaba mucho que las autoridades del hospital se tomaran el trabajo de decir bueno, a ver, qué entró, cuánto entró, por dónde iba a entrar, si iba a entrar por cooperación al hospital o por fondo, no sé, tienen toda esa cuestión económica del hospital, que yo tampoco manejo demasiado, a dónde iba a ir ese dinero.*
>
> *Ahora tenemos una Fundación que administra ese dinero, o sea, que administra y recibe, y entonces de ahí es donde sale la parte para la Institución y la parte para la secretaria, que le pagamos porque ella sí está todos los días, dos horas por día, porque tampoco es que hace falta tanto o más, pero bueno, eso se le paga, y cuando sobra nos lo repartimos entre los miembros, o sea, que no tenemos un sueldo, honorarios fijos.*
>
> *Por otra parte, estos cobros nos generan también conflicto, porque decimos, bueno, podemos donarlo, le dijimos a la directora actual del hospital: "bueno, avisá qué necesitas", porque también para nosotros es un conflicto, porque nosotros somos casi todos empleados con dedicación exclusiva.*

A la sugerencia de "*Podíais haberlo usado para becas*", responde:

> *Entonces yo digo, bueno, ve, ahora podía haber hecho la maestría en FLACSO, que era cara, pero somos todos docentes, muchos, la mayoría somos docentes, entonces, ¿cómo justificamos aparte ese ingreso?, porque de golpe fue como que de nada pasó a ser poquito, así cada dos, tres meses, cada cinco meses, un poquito, decíamos: "bueno, sobró con lo que le pagamos a la secretaria, sobró, repartimos entre los miembros", y ahora es como que en estos meses no sabemos qué hacer, pero, porque cómo justifica uno que entró, porque trabajaba, porque la abogada misma es la que nos dice siempre: "trabajamos años ad honorem, cuál es el conflicto que tienen ahora con cobrar algo", pero bueno, estamos ahí en esa disyuntiva. En realidad, nunca, no es que entramos al Comité pensando en cobrar un sueldo.* (Entrevista 18)

En este CEI, la representante de la comunidad es externa a la institución, por lo que para ella el trabajo en el CEI es una tarea adicional a su trabajo habitual (Entrevista 18).

Para algunos, estos cobros son controversiales. Un entrevistado de un CEI de Córdoba se mostró en contra de que los miembros de los CEI cobren porque muchos de ellos son también investigadores o están relacionados con ellos:

> *Yo siempre cuestioné* [los pagos]*... me parecía que los miembros del Comité no deberíamos cobrar por revisar, y me mantuve así hasta hace dos años, y llevo 15 años o más en el Comité. Me mantuve así porque quienes conformaban el Comité, algunos eran investigadores, y yo decía bueno... si uno de los miembros del Comité, era un protocolo de él, obviamente no participaba de la discusión, pero el dinero de los comités ingresa por los protocolos, entonces siento que hay un conflicto de interés.*
>
> *Pero no, no por altruismo, sino porque decía, viene de lo mismo. A la lego, al miembro de la comunidad y a mí sí nos pagan lo que fija este organismo gubernamental, pero, por ahora no logramos conformar* [constituir un CEI]*, que haya* [más] *miembros que no hagan investigación, que conformen el Comité; en general siempre es o el esposo de... o el hermano de..., pero están muy directamente relacionados con los investigadores.* (Entrevista 16)

Otro entrevistado que pertenece a un CEI de la provincia de Buenos Aires también se opone a los pagos, porque es parte del trabajo que hace en la institución, es un trabajo que hace como parte del contrato que tiene y puesto que no llega a terminarlo en el tiempo que le dan para esa actividad: *"...termina no cumpliendo porque se deja siempre en segundo término y después se entra en el absurdo de cómo buscar un nivel de excelencia supuesto, y de exigencia supuesto, porque no se le está ofreciendo absolutamente nada"* (Entrevista 4).

Un entrevistado de CABA también se queja de que los hospitales no respetan el tiempo que los miembros del CEI deberían dedicar a sus tareas:

> *En los papeles sí se ponen o se asignan horas para dedicar al trabajo en el Comité y en la práctica no se cumplen, porque se sobrepasa con la actividad asistencial y entonces el que tenía que disponer, o tener su agenda libre de tal hora a tal hora para las reuniones, resulta que le pusieron pacientes, o el jefe no lo deja venir, porque hay un paciente internado, o en la guardia, o lo que sea.* (Entrevista 19)

En el sector público de CABA: *"En el ámbito público acá no* [se paga a los miembros del CEI], *en el hospital, por ejemplo, lo que se le asignan son horas... pero no se les paga cash por estudio"* (Entrevista 2).

> *En el hospital público se reconoce el trabajo al asignársele más horas a su sueldo. Digamos, se le paga por las horas extra que demanda la evaluación, pero no se les paga por la cantidad de estudios que entran. Se dice: "bueno, si vos tenés que estar en la sala", por decir, "atendiendo pacientes cinco horas", bueno, se le pagan como tres horas más a su salario por el trabajo extra que está haciendo, es decir, se le reconoce el tiempo de trabajo como parte de su salario.* (Entrevista 7).

El CEI consiguió que les liberara de algunas horas de actividades asistenciales del hospital para dedicarlas al CEI. A los miembros externos no se les ofrece ningún incentivo (Entrevista 22).

Un entrevistado mencionó que el coordinador de un CEI cobraba por aprobar un protocolo: *"...él cobra, él, que es el coordinador, cobra 3.000 pesos por aprobar, por aprobar, sí, sí"* (Entrevista 23).

En cambio, los que pertenecen a CEI privados sí reciben una compensación: *"Ellos* [los CEI privados] *y nosotros, en la Fundación, cobramos por la cantidad de protocolos que entran, independientemente del tiempo que nos genere eso, no sé si me explico"* (Entrevista 7). *"Todos reciben un estipendio, se les paga por sesión"* (Entrevista 6).

Tres encuestados de CABA que pertenecen a instituciones privadas (Entrevistas 6; 20; 21; 23) explican la forma en que los CEI se reparten los ingresos que generan por la revisión de protocolos varía: *"Todos reciben un estipendio exactamente, en la sesión de comité el estipendio es el mismo del presidente, vicepresidente y del miembro de comité, es exactamente el mismo... Es un pago por sesión.* (Entrevista 6)

> *Nosotros cobramos un porcentaje de los protocolos que estaban financiados por la industria, o sea, entraban diez pesos, cinco quedaban en el departamento de docencia, cinco se repartían entre todos los miembros del Comité, incluyendo al representante de la comunidad. Había meses que no entraba nada y había meses que entraba bastante.* (Entrevista 21)
>
> *...nosotros cobramos nuestra asistencia a la reunión, y un plus sí tenemos que analizar un protocolo nuevo, todo lo otro que analizamos entra dentro del paquete reunión, o sea, hay a veces enmiendas, revisión de consentimientos, lo que fuere, que ya hemos visto una vez, eso entra dentro del mismo valor. Si hay un protocolo nuevo, ese que revisa ese protocolo nuevo, somos dos para cada protocolo, ese tiene un plus cada vez que lo hace.* (Entrevista 20)

Los abogados que participan en los CEI tienen que tener conocimientos algo más especializados: *"lo que pasa es que hay un know how que no tiene cualquier abogado, o sea, el derecho en ética de investigación es un derecho que hay que conocer"* y hay algunos que participan en más de un CEI (Entrevista 21). Según se pudo averiguar, hay un abogado que participa en seis CEI y con eso se gana la vida.

Hay CEI que no pueden disponer de los recursos que generan para pagar a sus miembros, lo que causa problemas con los miembros externos a la institución, porque no les pueden pagar los gastos de transporte ni viáticos (Entrevista 19).

En un CEI privado de Córdoba:

> *Nosotros, para decirlo claro... la final, en mi caso, particularmente, yo recibo de la directora del Comité unos emolumentos, una retribución mensual o no mensual, con la cual yo otorgo una factura, ¿no?, por honorarios recibidos, o sea, el dinero por mi trabajo es por honorarios como eticista. Ahora, ¿cuánto es el monto, el volumen?, eso es una cosa muy complicada de saber, nunca se sabe, nunca nadie lo dice, conversamos, pero... no sabemos si hay un ranking o no, mirá que hace muchos años que estoy en esto.* (Entrevista 15)

En el sector privado de la provincia de Buenos Aires:

> *Bueno, nosotros lo que hacemos es, lo paga la institución, ¿sí?, dentro del CEI... las personas no médicas que concurren, el Comité cobran viáticos y las abogadas que hacen el trabajo legal de revisar los contratos aparte cobran sus honorarios, por el tiempo que dedican a eso. Los médicos no, porque, digamos, se entiende que es parte de nuestro horario médico comprometido con la institución y está pago por el resto de las actividades.* (Entrevista 9)

Y otro miembro del mismo CEI precisa: *"Sí, y se les paga a los evaluadores por evaluar..."* (Entrevista 12). *"Se supone que* [el CEI] *se financia con lo que se genera por ingresos por los pagos por evaluación de protocolos* [que las farmacéuticas pagan a los hospitales/universidades, etc.] *El problema que hay con eso es que el ingreso de, digamos, de pagos por evaluación de protocolos es irregular"*.

Otro entrevistado explicó:

> *Los fedatarios son delegados. La Ley 11044 establece que el consentimiento informado es un documento público. Legalmente, un documento público tiene que tener un escribano o una autoridad de un hospital público certificando la firma, ninguna de las dos situaciones las tenemos nosotros. Cuando se planteó esto a nivel provincial dijeron: "bueno, el Ministerio reconoce delegadas", nombra a ciertas personas, el hospital le eleva el nombre, estoy seguro que es una terna, en algunos lugares cualquiera es fedatario, pero estoy seguro que la disposición inicial dice terna; y el Ministerio delega en esas personas la función de dar fe, de que el consentimiento informado ha sido adecuadamente tomado, es decir, da fe de...no solo de la firma.*
>
> *El fedatario tiene que ser una persona muy comprometida con los derechos humanos, tiene que estar seriamente comprometida, no es un trabajo formal, nosotros en un momento decidimos si debía pagarse, sí era un trabajo, si el investigador cobra, ella cobra, pero no es un curro, no es un laborcito que me busco... por eso generó también toda una discusión.*
>
> *Después decíamos si se pagaba por estudio o se pagaba por... dijimos: "no, tiene que estar a disposición todo el tiempo", la disposición es lo que se paga, más que otra cosa. Pero, al mismo tiempo, la disposición hace muy difícil que una persona joven lo pueda hacer, tiene que ser alguien jubilado, porque es alguien que tenga disponibilidad de tiempo, pero, al mismo tiempo, que no lo llamen en cualquier momento y de la manera que quieran, porque eso es otra cosa:*

> *"venite ahora", como si estuviese... ¿no? Ha pasado que la llaman a las once de la noche, cosa de locos, han pasado cosas muy locas; y teníamos a tres, bajaron a dos, una se nos enfermó, hay una chica nueva que entró, pero cuesta conseguir el perfil y el compromiso.* (Entrevista 12)

Uno de los entrevistados explica que su hospital no trata de maximizar los ingresos a través de los protocolos de investigación clínica:

> *Tiene que ver con la idea de protección del paciente, y también* [con la idea] *de la necesidad del avance de conocimiento médico, pero no como oferta terapéutica. Entonces... hay lugares que funcionan, en términos de cantidad de estudios, de funcionamiento logístico, de prolijidad interna, de cómo fluyen las cosas y de cantidad de pacientes, mucho mejor que nosotros, porque se dedican exclusivamente a eso; y después que venden la investigación, no la hacen...* (Entrevista 9)

Necesidades que tienen los CEI

Los entrevistados de Córdoba (Entrevista 15) y de CABA (Entrevista 19 y 22) afirman que les falta apoyo institucional:

> *...nadie se preocupa porque se cumplan las cosas en el hospital, o sea, existen para exigir, pero no existen para apoyar, de ninguna manera, cualquier problema que uno pueda tener... llegamos a la época del verano y la gente se va de vacaciones y entonces llega un momento en que uno tiene, somos tres y no tenemos quorum para decir, con lo cual también se suspende ahí, y bueno, no es bien tomado por nadie, es como que ustedes alargan las cosas o no colaboran. La verdad que es complicado... muy exigentes, y a la hora de dar, no dan nada"* (Entrevista 22).

Cuando se pregunta a un entrevistado de Córdoba las razones por las que el gobierno no otorga a los CEI los recursos necesarios para cumplir las obligaciones que les han impuesto:

> *Qué buena pregunta... no sé, menoscabar costos, reducir costos, no sé, no valorar la tarea suficientemente, quedarse a mitad de camino pensando que estos proyectos, estos protocolos de investigación se hacen en tantas partes del mundo y dan por sentado que en otros lugares se hace, que tienen sus revisiones, que se acomodan a las buenas prácticas clínicas, que hacen... dan casi por sentado que esto ya es así; es verdad que en alguna época los comités nos preguntábamos si solamente estábamos para firmar digamos, ¿no?* (Entrevista 15)

Algunas jurisdicciones exigen que los miembros del CEI hagan un curso de actualización en ética al año.

> *En Argentina... para ser miembro de un Comité, es exigencia que uno esté formado en ética en investigación, las exigencias no tienen que ver con el tipo de título que uno tenga que tener, ¿sí? Acá no se exige que uno tenga una maestría para formar parte... para ser miembro, ni se exige una diplomatura, se exige que uno esté formado, que tenga cursos o haya participado en jornadas y cursos de ética en investigación.* (Entrevista 6)
>
> *Sí, todos tienen formación en ética... es un requerimiento para poder estar acreditados acá... cada uno tiene que acompañar un currículum actualizado, y con actualización en ética de la investigación, por lo menos en los últimos 2 años...* [El tipo de formación] *no es muy específico, ellos requieren algún tipo de formación, que es un ámbito discrecional del Ministerio, donde*

> *ellos de alguna forma deciden si es suficiente o no la capacitación... y requieren la actualización, cada vez que vos reacreditás el Comité, cada 3 años.*
>
> *En esos 3 años te piden la actualización en ética de investigación, puede ser cualquier cosa, por ejemplo, nosotros en* (...) *hicimos una actualización sobre el código civil, la reforma al código civil argentino entonces eso lo toman como una actualización, presentas el programa y los miembros, el listado de los miembros que fueron formados o capacitados, con eso es suficiente.* (Entrevista 7)

A pesar de estas afirmaciones, en Argentina no todos los miembros de los CEI tienen formación en bioética. Además, hay quejas de que el costo de la actualización en bioética de los miembros de los CEI de los hospitales y otros centros de salud públicos de CABA corre a cargo del miembro del CEI: *"...porque esa es otra cosa que pasa, los cursos son pagos, entonces vos le pedís que venga gratis, que haga cursos pagos, ¿para qué? ¿cuál es el beneficio que se lleva ese individuo?"* (Entrevista 22).

Otro entrevistado considera que no todos necesitan estos cursos de actualización: *"...de hecho, acá, ahora, nos sacaron de suplentes porque querían que nosotros con 20 años de experiencia, hiciéramos un curso de actualización"* (Entrevista 21).

Varios entrevistados mencionaron que se requieren más oportunidades de formación. Dos entrevistados en Córdoba hacen los siguientes comentarios:

> *La capacitación de los integrantes es una cosa que estaba bastante floja... se está tratando de que todos los miembros de los comités tengan una cierta capacitación y que esa capacitación sea para cuestiones* [relacionadas] *a su función en el CEI, porque muchas veces los curriculums de las personas, bueno, tiene trabajos de investigación, pero para su función en el Comité se necesita que estén como más capacitados, o sea, que tomen consciencia de lo que están haciendo.*
>
> *Ahora, nosotros tenemos toda una serie de reuniones, la última que se hizo y que fue hace 20 días, más o menos, se habló fundamentalmente de consentimiento informado y incluso han venido, porque nosotros tenemos comités* [CEI] *hasta en Río Cuarto. Río Cuarto queda como a 200 kilómetros de la Capital y la gente viene, porque está muy interesada, o sea, están como asustados, en el buen sentido de la palabra. Ellos han venido trabajando muy cómodos, en general, porque no ha habido una insistencia en ciertos aspectos legales de este trabajo. A partir de esta gestión, se les está haciendo consciencia de qué pasaría si hubiera un problema serio, y si no lo hubiera, si realmente estamos trabajando como decimos desde el punto de vista de la ética.*
>
> *Hay mucho por hacer, muchísimo, es un sistema que por ahí hace aguas en muchos aspectos, y nos damos cuenta en todas las preguntas y las inquietudes que tienen los integrantes del CEI, o sea, cómo han venido trabajando atados con alambre, ¿sí?, y, bueno, ha funcionado a medias, ahora se trata de ajustar un poquito. ¿A qué se va a llegar? No sé, No sé porque es difícil, es difícil... los médicos, los odontólogos... "¿Qué me tiene que venir a decir esta persona? Si yo soy Fulano"... es muy difícil, sobre todo los investigadores médicos con una cierta trayectoria, y los integrantes de los CEI que ya tienen una cierta trayectoria. Es como que se encuentran en un plano superior, "¿y qué me tiene que venir a decir usted? Si yo ya lo sé todo", eso es lo que noto muchas veces.* (Entrevista 13)
>
> *La capacitación que tienen que tener los comités, a mi juicio, tiene que ser esto de entender por qué este diseño vale o no vale... es muy importante que la gente que vaya a estar en ese Comité, en estos comités, tenga... sepa dónde ir a buscar, dónde mover la información, cómo*

> *manejarse con la información médica al respecto... Me parece fantástico que haya psicólogo, que haya licenciado en filosofía, que sepa de medicina, que sepa de estadística, que sepa de metodología, que sepa de farmacología y que no responda a las corporaciones. ¿Cómo se hace eso?, profesionalizando, digo, ¿Quién lo va a pagar si los que tienen el dinero son los políticos?"* (Entrevista 14)

En CABA también dijeron que se requiere más formación para los miembros de los CEI: "*Formación de los miembros, más formación de los miembros, porque algunos no lo hacen porque no tienen tiempo o porque no tienen medios*".

Este mismo entrevistado, a la pregunta de si los hospitales o las jurisdicciones deberían pagar para que sus miembros se pudieran formar, responde de manera contundente: "*Eso sería maravilloso*" (Entrevista 23).

Funcionamiento y opiniones sobre los CEI de centros privados

Es importante saber la opinión que tienen los entrevistados de los CEI de instituciones privadas, ya que la mayoría de los estudios se realizan en ese sector. Un entrevistado, que en un Ministerio de Salud provincial tiene la responsabilidad de supervisar los CEI públicos y privados, dijo:

> *... Algunas instituciones privadas tienen como una oficina, como una escribanía, que evalúan solamente aquello* [que] *ellos reciben. La institución recibe los protocolos o los ensayos que ellos creen que les van a dejar una cierta cantidad de dinero, y eso es lo que filtran para que pase al Comité de Ética, y el Comité de Ética les responde en consecuencia. Es lo que hemos notado, no en muchos, pero sí en algunos, que tienen los Comité de Ética para lo que a ellos les interesa y no para lo que realmente tiene que ser un CEI, que es controlar éticamente la investigación que sea. Pero de los* [CEI que hay en la provincia, para proteger la identidad de la provincia no se menciona el número] *yo diría que* [dice el número que es menos del 10%]*... Y, económicamente, a la institución le favorece, porque el patrocinante deja un cierto... o sea, lo que aporta el patrocinante se maneja a nivel de la contaduría de la Institución.* (Entrevista 13)

A la pregunta de si controlar éticamente lo que se hace en investigación puede ser para beneficio de la institución, responde:

> *Sí, sí, porque la institución solo acepta realizar los protocolos que le dejan un cierto beneficio económico a la institución. Sí, porque, es más, nosotros hemos detectado hace un par de años un Comité que recibía a lo mejor uno o dos protocolos al año, entonces fuimos a ver qué pasaba, y nos manifestaron que la institución aceptaba muy pocos protocolos y solamente aquellos que le dejaban una cierta cantidad de beneficios económicos, entonces esos... ese uno o dos protocolos que evaluaba el Comité no lo iba a cuestionar lo suficiente porque estaba dentro..., o sea, no tienen independencia, a eso me refiero.*

A la pregunta de si el (nombre del Comité Central o Jurisdiccional) puede monitorear lo que hacen los CEI privados, responde:

> *Se los llama, se les habla, se pregunta, pero no tiene una* [disposición] *a* decir: *"bueno, los vamos a desacreditar por tal actitud", porque no hay pruebas. O sea, en los papeles, ellos trabajan muy bien. Entonces, cómo se le dice a un Comité: "Ustedes están trabajando para* [beneficio de] *la institución". Es una denuncia muy grave y si no hay pruebas... O sea, lo podemos intuir, pero, ¿cómo se le lleva ante un juez?* (Entrevista 13)

Cuando se pregunta a un miembro de un CEI de la provincia de Buenos Aires sobre los CEI privados, nos dice:

> *En Argentina, las CROs no tienen su propio CEI... Los tienen los institutos privados de investigación, pero vendría a ser casi lo mismo, porque el instituto funciona pegado a la CRO, en el mismo edificio, con miembros que se entrecruzan, con muchos conflictos de interés, por lo que yo conozco, y aprobando los 30, 40, 50 trabajos que hacen por año. No sé cómo trabajan, no puedo decir, digamos con qué acuciosidad investigan o analizan los protocolos de investigación, eso no lo puedo saber, sí sé que se fueron de nuestra de órbita.* (Entrevista 10)

Este mismo entrevistado menciona que ha habido una migración de los protocolos del sector público hacía los CEI comerciales y los institutos privados de investigación.

Se explica a otro entrevistado de la provincia de Buenos Aires que miembros de CEI privados dicen que solo debería haber CEI privados porque les pagan para hacer eso, tienen todo el tiempo que necesitan, solo hacen eso, hacen monitoreo ético, no tienen conflicto de interés como sucede en los públicos, y nos responde:

> *El solo planteo haría que esa persona no tenga que formar parte de un Comité, no porque cobre, y no porque pertenezca a un Comité de Ética privado, sino porque es de los típicos que cree que esos son los únicos parámetros que sirven para abocarse a un trabajo determinado. Son los mismos que vacían las empresas públicas para decir que después funcionan mejor las privadas, es... la misma lógica, la misma lógica de la salud pública en manos de los entes privados.* (Entrevista 4)

Uno de los entrevistados de CABA fue invitado a participar en un CEI comercial y relató su experiencia:

> *...a mí me han invitado a formar parte de un Comité de Ética independiente* [comercial]. *Y era una casa de un médico especialista, supongamos, un urólogo, había alquilado la casa, y evaluaba protocolos de urología. Entonces había llamado a gente interesante y* [les] *dice* [el dueño]: *"yo les voy a pagar". A la primera reunión, vino el dueño del Comité y nos bajó todas las líneas de la industria, entonces yo no volví... Él me decía: "estoy trabajando muy bien, esta gente es muy seria, hacen las cosas muy bien". A nosotros nos tenía para evaluar y ya nos decía que nos iba a traer cosas.* (Entrevista 23)

Cuando se le pregunta si los CEI están haciendo el juego a la industria o validan lo que hace la industria contesta: *"Es cierto, sobre todo los independientes* [comerciales]" (Entrevista 23). Desconocemos si este CEI comercial está acreditado.

Preguntamos a otro entrevistado también de CABA si piensa que los CEI privados hacen un buen trabajo, responde:

> *Como en todo, hay buenos y malos, lo que pasa es que como los comités son institucionales, todos los comités son institucionales, entonces tenés el Comité del Ramos Mejía y el Comité del Hospital Alemán, que es privado. Técnicamente, tenemos el mismo estándar, en general mucha de la gente que yo conozco del ambiente público, se va a trabajar al privado porque le pagan... Yo trabajo en un comité privado, monitoreo el comité privado, porque me pagan.* (Entrevista 2)

Se le menciona que los privados tienen claros conflictos de interés y responde:

> *Bueno, el conflicto de intereses sí es interesante. Acá hay mucho nivel de conflicto de intereses. Nosotros lo declaramos siempre y si te muestro los dictámenes te dice quiénes no fir-*

> *man... y, por ejemplo, yo no evalúo estudios de salud mental, porque es mi área..., esa es la gente que en todo este estudio la quiero, conozco a sus hijos, entonces mi mirada va a ser...* (Entrevista 2)

Según el entrevistado, hay conflictos de interés por relaciones familiares. Añade que: *"...hay médicos en el Comité de Ética que trabajen para la industria farmacéutica; nos pasó, por ejemplo, un neumólogo, un tipo muy querido por mí personalmente, pero, bueno, después del hospital se iba a trabajar a Bristol Myers..."* (Entrevista 2).

Para los ensayos patrocinados por la industria: *"Entonces, hay una plantilla de declaración de conflicto de intereses, entonces no se pueden evaluar estudios de la empresa en la cual me han contratado a mí, si Roche me contrató para hacer un estudio, yo no puedo evaluar, aunque sea Roche, de respiratorio"* (Entrevista 2).

Cuando a un miembro de un CEI privado se le dijo que un miembro de un CEI comercial había dicho:

> *Nosotros funcionamos mucho mejor que los institucionales públicos, porque esos institucionales públicos, muchos de ellos no tienen infraestructura, su personal está haciendo mil cosas y esto es una pequeña cosa de lo que hacen, tienen muchos conflictos de interés con los colegas. Nosotros nos dedicamos 100 por ciento a esto, tenemos dinero para sostener, tenemos dinero para hacer monitoreo ético, y no tenemos ningún conflicto.*

Replicó:

> *Primero, el monitoreo ético de los* [protocolos aprobados por los CEI] *independientes* [comerciales]*, no se puede hacer acá, porque tienen que entrar al hospital pidiéndonos permiso a nosotros, que no los reconocemos ¿Que no tienen conflictos de interés? Están financiados por la plata de la industria, que les paga para evaluar los protocolos, porque protocolos gratis no. ¡Eso sí que es una falacia!...*
>
> *Bueno, es que tiene parte de cierto. Es como los centros de investigación, nosotros durante muchos años no teníamos protocolos, porque no reclutábamos pacientes, y al lado había un quiosquito de tres tipos, que no sabían ni cómo hacer la articulación, pero tenían armada la secretaria y monitor, todo, todo como la industria quería y entraba, ya lo vimos.* (Entrevista 21)

Es decir, en el hospital privado de tercer nivel no se atrevían a hacer ensayos, pero tres ignorantes estaban haciéndolos al lado del hospital.

El representante de la comunidad

No se entiende muy bien por qué se ha institucionalizado la inclusión de un "representante de la comunidad" en los CEI. En principio, se suele entender que un representante de la comunidad es una persona elegida por la comunidad o nombrada por los políticos que gobiernan. No parece posible que la ubicación de un hospital o lugar en el que se hace un experimento biomédico se corresponda con un área geográfica definida, por lo tanto, en este contexto es difícil visualizar que se entiende por comunidad, ni las razones para imponer el requisito de que todos los CEI tengan un representante de esa comunidad, cuyo perímetro no está definido geográficamente. Curiosamente, se pretende que sea una persona con el nivel educativo que tienen las personas en esa comunidad, lo cual nunca parece que sea el caso. Se sabe, según todas las conversaciones que se han tenido en este proyecto, que las personas que participan en los ensayos clínicos, que pueden ser de nivel económico y educacional medio/bajo.

Como se verá, el representante de esta comunidad "indefinida" suele ser algún conocido de algún miembro del CEI, alguien que trabaje en el hospital y no sea un profesional, aunque a veces lo son. Es decir, no hay forma de dar una explicación lógica a este imperativo que nadie sabe cómo apareció, ni lo que tiene que hacer.

La persona que acepta representar a esa "comunidad" debiera tener características muy diferentes a las que tradicionalmente se han descrito: debiera ser una persona que conoce bien lo que implica un proceso de experimentación, para poder explicar a los posibles participantes los peligros a los que se expone, los motivos para hacerlo, las obligaciones que adquiere, etc. Este representante de la "comunidad" debería asegurarse de que el candidato a participar ha entendido bien la forma de consentimiento informado y es consciente de que no se está inscribiendo en el experimento para acceder a un medicamento que le pueda curar, sino que su decisión debe estar motivada por el deseo de beneficiar a la humanidad. Que le explique que muy pocos experimentos resultan en un avance terapéutico y que es posible que se den efectos adversos, algunos graves.

La idea de que el representante de la comunidad debe ser como las personas que "representa", que muchos consideran que son los participantes en los ensayos clínicos, no tiene sentido y es realmente imposible a no ser que se trate de una comunidad de pocas viviendas.

Teniendo en cuenta este acercamiento, preguntamos a dos entrevistados de Córdoba qué perfil debe tener el representante de la comunidad. Esta es su respuesta:

> *El lego, ahí está, ese es el gran problema, porque uno va a la institución y dice: "¿qué entienden por lego?, ¿qué es lego?", bueno, lo hemos discutido mucho, algunos dicen que el lego tiene que ser una persona que no entienda absolutamente nada, de manera que, al leer, él pueda entenderlo desde su ignorancia, digamos, científica, entender lo que se le está diciendo; pero también tiene que tener una cierta capacidad porque si no* [no sirve para nada]*... entonces, lo que se trata es que sea una persona de la comunidad, pero con cierta preparación intelectual para que pueda participar de esta, digamos reunión ricamente, digamos.* (Entrevista 13)
>
> *Sí, no sé, yo reclamaría mínima sensibilidad por los derechos de los pacientes, de las personas, una formación bioética, aunque sea relativamente incipiente y pueda mejorarse... no debe ser sacerdote... hay abogados, puede ser farmacéutico, puede ser contador, puede ser una ama de casa, lo que se va a requerir de ella es una formación en bioética mínima. El lego no requiere ser experto, de hecho, yo personalmente me he opuesto a que en un Comité sean todos expertos, algunos expertos hacen falta, pero no todos expertos, no todos tienen que ser expertos, el metodólogo sí... en nuestro caso, el lego es un bioquímico.* (Entrevista 15)

Un entrevistado de la provincia de Buenos Aires contesta: "*Nosotros veníamos así con mucha dificultad para identificar cuál es el personaje que puede desempeñar el rol de miembro de la comunidad*".

Añade que para la acreditación necesitaban tener un representante de la comunidad así que:

> *...comprometimos a uno de los integrantes del Comité de Bioética general, que es sociólogo, que no trabaja en el hospital... Esas eran las cosas que lo hacían parecer un poco más a alguien que pueda ser miembro de la comunidad, pero por otro lado claro es un profesional y aunque sea sociólogo se ocupa de cuestiones de salud, y es un experto en cuestiones de ética, de estadística de salud, así que no sé cuánto de la comunidad es, pero bueno, nos lo aceptaron... es investigador, encima se está por doctorar, o sea, es un representante extraño.* (Entrevista 5)

Otro entrevistado de la misma provincia responde:

> *El miembro de la comunidad tiene que ser un representante legítimo de la comunidad que representa. Si en un comité, en algún momento determinado, hace falta un representante de*

> *una religión, tiene que ser de la religión con la que estamos teniendo problemas o conflictos. No puede venir un sacerdote cuando yo tengo un conflicto con un testigo de Jehová, o sea, el representante... Para empezar, la representación siempre es una cosa conflictiva, es de difícil definición, sobre todo si la definimos los que estamos de este lado, en vez de los que son representados.* (Entrevista 4)

Y sobre el conocimiento que tiene que tener sobre ética, explica que han tenido discusiones y siempre ha mantenido que:

> *...tenga algún grado de capacidad para la discusión, pero si* [no puede seguir]... *la discusión* [durante la reunión del CEI] *deja de tener sentido común que esté dentro del Comité... Uno piensa que un representante de la comunidad de un hospital sea alguien, por ejemplo, que reciba su atención en el hospital, que tiene interés, que tiene capacidad... y que participa. Tratando de respetar, tratando de respetar lo que decía Maliandi en su Ética del Discurso, tratando de darle un mayor espacio en la discusión, a veces en tiempo para que esto que decimos en el código común* [un lenguaje que todos entiendan] *se puede traducir en código común de todo el comité...* (Entrevista 4).

Un entrevistado piensa que hay algunos representantes de la comunidad, que llevan tanto tiempo participando en los CEI, que ya saben más que muchos, considera que en los CEI debería haber pacientes, y que la forma en que se seleccionan los representantes de la comunidad está viciada (Entrevista 7) (Caja 27).

Algunos CEI compartieron el perfil de su "representante de la comunidad". Entrevistados de CABA dijeron:

> *En el comité tienen dos miembros, uno es un cura y otra es la coordinadora del voluntariado en cuidados paliativos, que es ajena a cualquier profesión de la salud, pero recibe capacitación en ética de la investigación. Esta persona no solo lee el consentimiento informado, también el protocolo.* (Entrevista 3)
>
> *Nosotros tenemos una mujer que trabaja en la Academia Nacional de Medicina, en la unidad de epidemiología, que conoce un poco el idioma, pero que es lega y ella esencialmente lo que hace es ver los consentimientos, y ver lo que no entiende y lo que entiende. Ella lo ve, lo ven los dos que evalúan y lo ve el abogado... pero tiene que ser alguien que pueda defender al paciente sin el vicio de la ciencia, digamos.* (Entrevista 21)
>
> *...su representante de la comunidad es travesti... una chica trans militante de derechos del colectivo LGTBIQ, que participa en otra actividad que tiene que ver con investigación y HIV. Cada 2 años se abre un curso para representantes de la comunidad y los hospitales envían personas.*
>
> *Las características que se pide a una persona de la comunidad es que no sea parte ni del sistema de salud, ni esté formado en salud.*
>
> *A mí me gustan mucho los pacientes y representantes de asociaciones de pacientes y busco mucho la variedad, hay gente increíblemente formada. Por ejemplo, en Argentina hay una asociación que se llama FADEPOF*[31]*, que agrupa a personas con enfermedades poco prevalentes, enfermedades raras; principalmente las madres, ellas leen Clinical Trial.Gov, son completamente distintas a cualquier otro representante de la comunidad, saben mucho más que muchos médicos y de esa patología ni qué hablar.* (Entrevista 2)

31 Sería interesante saber si este grupo de pacientes está patrocinado por la industria farmacéutica.

Esta persona no sabe que, en muchos países, las grandes empresas farmacéuticas innovadoras financian las asociaciones de pacientes e influyen mucho en las actividades de sus directivas. Por tanto, no se puede dar una "carta blanca" a pacientes que tienen contacto con estas asociaciones, sin haber estudiado su financiación.

Caja 27. Los CEI deberían incluir a pacientes

El entrevistado es un abogado de CABA que ha participado en varios CEI (Entrevista 7):

"Si el representante de la comunidad lleva 20 años en el CEI ya sabe más que muchos y quizás ya no es un miembro de la comunidad... [sobre el representante de la comunidad] *habría dos temas: primero, definir quién puede ser el representante de la comunidad; y después cómo se lo convoca, no me gusta la palabra reclutamiento, pero cómo se lo convoca a un Comité y quién es, cuál sería su perfil.*

Ahí yo siempre lo que diferencié son dos participaciones que para mí son esenciales, una es la de los pacientes, la de los enfermos, que esa creo que es la gran ausencia, es el desconocido de siempre. Yo creo que la ética tiene que ver con eso. Foucault decía: «Es la mirada del que sufre», y ninguno cuando evalúa un protocolo puede ponerse en ese lugar, porque ninguno pone el brazo, pone la sangre, pone la expectativa, pone la ilusión, todo lo que hay detrás de un estudio clínico. Entonces, yo creo que esa es la gran cuenta pendiente que tenemos nosotros aquí, y me parece que globalmente, los pacientes no participan en la evaluación de los ensayos clínicos, salvo algunos Comités que ahora son, especialmente en Estados Unidos con lo de VIH-sida, hay Comités que están exclusivamente formados por pacientes ¿no?

...pero, en la Argentina, Comités que tengan pacientes que participen como miembros, es prácticamente inexistente... de lo que conozco, muy pocos tienen pacientes, que también tienen sus temas, ¿no?, decir, quién va, quién se va a avisar, qué tipo de sesgo podría haber, ¿no?, pero a mí me parece que la mirada del afectado es esencial para evaluar, ¿no?, es una mirada más y es una mirada esencial, y es insustituible.

Y el otro aspecto se refiere a los miembros de la comunidad, en general, yo creo que es un rol que está un poco sesgado, porque siempre se trata de buscar a alguien conocido o el esposo de alguien, o la mujer de alguien que conoce uno, alguna voluntaria que anda dando vueltas por ahí, en fin; es difícil, es difícil que sea realmente alguien..."

Un entrevistado de Santa Fe nos dice sobre el representante de la comunidad: "*Es paciente, ella y su hijo, del hospital... tiene un comedor comunitario, digamos, no es nutricionista, pero tiene toda esta cuestión de la solidaridad, digamos... revisa todos los consentimientos*" .

A la pregunta de si cuestiona y participa en la discusión responde:

> *...es lo que más le pedimos que haga, porque hay otras cosas que por ahí, o sea, si bien lo tratamos todo en las reuniones... y los protocolos en sí, los discutimos entre todos, ella participa en las conversaciones, digamos, pero como trabajo específico, la lectura de los consentimientos. No es lo único que hace, pero es lo que especialmente le pedimos que revise.* (Entrevista 18)

Un miembro de un comité privado de Córdoba explica:

> *Quien teníamos antes era una mujer que, si bien era paciente del hospital y tenía esta cosa de como... agradecimiento, o de mucha confianza en su médica de cabecera..., asumía bien el rol de ciudadano, se olvidaba que era paciente... después, esta mujer se enfermó y ahora entró una enfermera y creo que no tiene ningún tipo de conflicto de cuestionar lo que deba cuestionar.* (Entrevista 16)

Uno de los fedatarios de la provincia de Buenos Aires que participa desde hace muchos años en CEI comentó su experiencia y describe las características que debería tener el representante de la comunidad para asegurar que el participante en protocolos de investigación toma decisiones de forma libre y autónoma. El ejemplo que se presenta en la Caja 28 se refiere a un caso quirúrgico, pero sería lo mismo con una intervención farmacológica.

Caja 28. Lo que debería poder hacer el representante de la comunidad

Información de un Fedatario de un CEI de hospital privado de la provincia de Buenos Aires (Entrevista 11). Se le pregunta cómo se puede proteger mejor a los sujetos y responde:

"El CEI tiene en estos momentos las manos atadas... Y en este momento yo siento que... ahora estoy solo ... Lo que pasa es que es una tarea que no puede ser una persona demasiado joven, no puede ser muy vieja, tiene que tener mucha experiencia, hay que tener energía; pero, no solamente energía, hay que ser muy vicha [que sabe más por viejo que por diablo].

La autonomía hay que respetarla y hay que jerarquizarla si no sos del todo autónomo... esa es mi función también. Si yo veo que un participante no es del todo autónomo, hacemos un impasse y volvemos con el protocolo de vuelta, para atrás.

Hay gente que es muy inteligente, que está muy enferma y se viene... porque, además, a ver, un participante tiene una familia y tiene amigos atrás. Eso es lo que se trata de fomentar, por eso el testigo viene bien y el apoyo también. A veces viene el participante con dos hijos, o con una vecina y un amigo, con la esposa y otra persona más; y, bueno... Y, a veces, vienen con papelito, con preguntitas, donde dice: «¿qué tal cosa?», «¿qué quiere decir tal otra?» Entonces, lo que me dijiste, el médico lo tiene que saber responder.

Yo trato de hablar lo menos que pueda. Hay que ser muy diplomáticos, uno lo va a aprendiendo sobre la marcha, eh...

«¿Lo entendiste bien?», [le pregunto], *por ejemplo, a un señor o señora, «porque a mí me costó un montón, este estudio primero se vio en el Comité de Ética en Investigación y los médicos me tuvieron que explicar, porque yo soy asistente social, no soy médico. Entonces, me tuvieron que explicar mucho a mí para entender esto que vos tenés que hacer en tu propio cuerpo... a mí me gustaría saber que vos lo entendiste bien, que no tenés miedo. Porque si tenés miedo, si tenés dudas»...el médico ahí sí: «por supuesto, hay otros tratamientos. Este es otro tratamiento que se está investigando porque todavía ni se sabe si va a funcionar o no».*

Esas cosas quedan muy claras en esa charla. Hay gente que dice que no, eh. Yo soy asistente social de hace muchos años, y maestro jardinero también, y siempre en barrios muy carenciados, donde el lenguaje es muy pobre, es muy limitado y la gente, generalmente, tiene mucho temor, mucha desconfianza a lo que es la autoridad.

Entonces, bueno, la experiencia se logra y yo me juego a veces... [Por ejemplo] *Entramos a la habitación donde está internado el niñito que va a ser operado y la doctora, pobrecita, les dio las mil y una explicaciones sobre la situación en qué está... y yo adentro mío, en mi cabeza, me juego que esta le dice que no... y agarra y le dice: «¿sabes lo que pasa?, que yo no entiendo nada lo que vos me estás diciendo. La verdad que no te entiendo nada, no te estoy escuchando».*

Las chicas que son muy jóvenes, las que toman el consentimiento informado, que son parte del equipo... lo toman bien, lo han aprendido. Salen desesperadas. Entonces, les digo: «¿Vos tenés hijos?» «No», «bueno, escucha, sabes lo que es»... no importa lo que es la garganta, nariz, oídos, vos te parece que es una pavada porque el pibe en 15 minutos va a estar despierto, va a estar de nuevo en la habitación... Lo están durmiendo a su niño. ¿Sabes lo que es eso? Lo están durmiendo, le van a poner algo, le van a ser

inflar el globito como dicen ustedes, le van a inflar el globito, lo van a dormir y no lo van a ver más porque no se puede meter a la sala. Tienes que ponerte en los zapatos de esa persona. Te está diciendo que no, porque no le interesa...".

Funcionamiento de los CEI

Los CEI dicen que su misión principal es proteger a los participantes, y una de sus actividades principales es revisar los protocolos de investigación.

Los documentos que revisan los CEI

El presidente de un CEI de una provincia nos informa:

> *Revisamos los contratos, revisamos las pólizas de seguro, o sea, revisamos todo..., el protocolo, el curriculum, todo... los consentimientos informados, ya sea que... a veces son tres o cuatro diferentes consentimientos porque para la pareja embarazada, para muestras futuras, bueno, y revisamos el acuerdo económico* [entre el investigador y la empresa]*, que también nos han criticado un montón...*
>
> *Nosotros leemos el manual, el brochure, lo leemos, porque hay otros comités que no lo leen. Hubo un protocolo donde le recomendaban al paciente que no tomara jugo de uva, y en realidad era una mala traducción, que* [en el original] *decía "jugo de pomelo", y la palabra pomelo* [*grapefruit*] *y uva* [*grapes*] *en el inglés era como medio parecida.* (Entrevista 18)

Un profesor de farmacología y miembro de un CEI comercial afirma: *"A ver, nosotros solicitamos en un principio, cuando llega el protocolo, solicitamos..., evaluamos todo; evaluamos el protocolo junto con la brochure.* (Entrevista 6)

Los entrevistadores le comentan que investigadores alemanes y de EEUU pidieron a seis CEI alemanes que les pasaran los *brochures* de los protocolos que habían aprobado. Solo 3 los entregaron y, tras analizarlos, los investigadores concluyeron que los *brochures* no incluían suficiente información para poder analizar los riesgos de la molécula y sospesar la relación entre sus riesgos y beneficios. El entrevistado no entendía a qué iba el ejemplo y se le explicó de la siguiente forma: *"Simplemente, que la industria no te da suficiente información en el brochures del investigador, para que una persona conocedora pueda hacer una evaluación a profundidad de esa molécula".* A lo que respondió: "*Nosotros tenemos a un especialista que es farmacólogo, que es especialista en biológicos, que de base es clínico y reumatólogo, y que es un especialista muy reconocido a nivel mundial en cuento a biológicos y biosimilares*"; y añade: "*Yo tengo mucha experiencia, porque yo doy clases, soy docente de Farmacología de la Universidad de* [nombre de universidad importante]*, y también tengo mucha experiencia en eso*" (Entrevista 6).

Los entrevistadores enfrentaron a otros miembros de CEI con la misma información y después les preguntaron: *"¿y eso como se soluciona?"*.

Un médico especialista que trabaja en uno de los hospitales de mayor renombre y que lleva más de 25 años participando en CEI explicó:

> *...eso implicaría que el lector del Comité de Ética sea un farmacólogo o alguien que entiende todo, yo he revisado brochures, no tengo la menor idea de la mitad de las cosas, y lo que voy a ver es* [información clínica] *y cambios desde el brochure anterior, eso es lo que miro. Pretender que alguien del Comité de Ética sepa como para analizar un brochure at full, es imposible, o sea, ni sé si es el rol, porque si no tendría que ser todo poderoso cada Comité de Ética con un especialista en cada cosa... Uno tendría que exigir que cada Comité de Ética tenga farmacólogo básico, imposible, en cuyo caso favorecería uno central que dice que sí, y todos nos tenemos que atener, que también es peligroso, o sea, me parece que no hay camino fácil.*
>
> *Para mí lo más simple sería que eso lo tiene que hacer un ente central como la ANMAT. Los tipos se dedican a eso, digamos, los tipos... y si no tienen que nombrar a alguien que analice. De hecho, ellos analizan cada droga, ¿viste?, desde el punto de vista... Entonces, el brochure del investigador, el que lo tiene que leer bien es la ANMAT, el Comité de Ética institucional, para mí, tiene otro rol, digamos, porque si no necesitaríamos cada uno tener un súper, ¿viste?, de ser... una infraestructura de una potencia en cada rubro tal, para mí es impracticable.* (Entrevista 21)

El presidente del Comité Provincial de Bioética de una de las jurisdicciones nos explica:

> *Nosotros vemos los consentimientos informados, pero en la medida que vemos los consentimientos informados cada uno lo va mirando y evaluando, y aparecen cuestiones de sospecha, en cuanto al problema de salud tratado, el tipo de procedimientos de intervención, el tiempo de investigación o sospechas en cuanto a la droga en sí misma, ahí se pide el brochure.* (Entrevista 17)

Proceso y plazos para la revisión de protocolos

Un CEI comercial nos dice que lo evalúan todo, pero enfatiza los aspectos metodológicos y la rapidez en la evaluación:

> *Una vez que se evaluó el protocolo de investigación, el metodólogo hace un informe técnico, que se traslada a todos los miembros del Comité... en esa evaluación metodológica, parte de los requisitos que nosotros exigimos, es que..., para nosotros parte de los derechos a ser respetados de los pacientes es el tiempo, el tiempo en todo sentido, entonces, si nos comprometemos a evaluar, también nos parece que debe ser un tiempo lógico. No estas cosas que suceden bastante en la Argentina que capaz, uno tenía un protocolo de investigación que estaba cinco meses.* (Entrevista 6)

En un CEI de un centro privado de investigación, un abogado con estudios avanzados en economía y administración sanitaria nos explica su trabajo:

> *Yo, como secretario, recibo el paquete inicial del área regulatoria del centro... Yo hago un análisis previo de cuestiones bien técnicas* [administrativas], *¿para qué?, para no ir a evaluar algo que ya vino mal de entrada. Cuestiones del nombre del investigador principal, del nombre de nuestro Comité de Ética que muchas veces viene equivocado, frases que ya son obligatorias por la ANMAT y... hago una revisión y les damos a todos los miembros una semana para que lo lean, para ir preparados* [a la reunión].
>
> *En realidad, todos leemos todo, porque nos interesa, pero nos vamos dividiendo las tareas... Entonces, después, siempre son los médicos exponiendo el protocolo, con los miembros con-*

> *sultando cada cosa que no nos cierra, o que no entendemos, es una mezcla entre aprender, preguntando y resolviendo cosas... Con las cosas leídas se hace la reunión, mostramos todas las observaciones. Debatimos, hacemos intercambio de qué criterios tenemos para poder llegar a la aprobación, al rechazo o a la aprobación con observaciones, que es generalmente lo que está sucediendo: que hay observaciones... Nosotros la comunicamos al investigador y el investigador se la comunica, termina siendo siempre el investigador que se lo comunica la CRO o su patrocinador.* (Entrevista 8)

Un miembro profesor de bioética tiene una idea clara de lo que tiene y no tiene sentido de la contribución que puede hacer cada persona del CEI: que una persona que no tiene el conocimiento necesario lea las partes que quedan fuera de su capacidad y se reparten los materiales que reciben.

> *Claramente, en un Comité existen distintas funciones, está el director, está el metodólogo, el eticista, el miembro lego, etc., sin duda quien más carga recibe es el investigador o metodólogo, digamos, el que sabe de farmacología, el que revisa los protocolos. Nosotros como eticistas revisamos la perspectiva general, los consentimientos informados, los detalles de los seguros, pero nada más. De hecho, no podemos hacer una evaluación de un protocolo en términos metodológicos, no lo podríamos hacer, no lo podríamos y no deberíamos hacerlo tampoco... Entonces, esas tareas en equipo suponen que el director, no del instituto, el director del Comité y el metodólogo reciben un dinero superior al nuestro, digamos.* (Entrevista 15)
>
> *Cuando entra un estudio* [ensayo clínico] *nuevo se le da a un médico y a un no médico, hoy al azar en general, salvo que haya algunas cuestiones que nos interesen particularmente, entonces se lo damos al abogado del Comité y después si el evaluador tiene dudas metodológicas, se le consulta especialmente al metodólogo.*

Se pregunta si los farmacólogos se les consulta siempre o solo cuando es una cosa necesaria. Respuesta: "*No siempre, no en todo, cuando hay dudas, ¿no?*" (Entrevista 2). Lamentablemente, no preguntamos si en algún momento se reúne el CEI en pleno o si la aprobación se va haciendo de forma secuencial hasta que todos hayan dado el visto bueno para la parte que les corresponde.

Se pregunta a un estadístico que lleva más de 15 años y es profesor universitario de una provincia, y a un médico internista de CABA, que lleva casi 10 años en un CEI, cómo su CEI se reparte el trabajo de revisión de un protocolo: "[Para] *la primera revisión sí lo dividimos, pero en las reuniones, después, lo tratamos entre todos. No es que todos todo el tiempo leemos todo; cuando teníamos pocos, todos leíamos todo, pero ahora... hace unos meses que hubo más ingreso de protocolos* [ya es diferente]" (Entrevista 18).

> *En general, cuando recibimos el protocolo nos lo llevamos en soporte electrónico o en papel, o en lo que sea, pero todos nos llevamos una copia. Lo analizamos todos y después discutimos con la lectura ya hecha, digamos, las observaciones de cada uno y bueno, vemos que por ahí lo que no vio uno, lo vio el otro y entonces bueno, nos enriquecemos entre nosotros.* (Entrevista 22)

Un médico que ha trabajado muchos años con la industria farmacéutica y aún más en investigación nos ofrece la división de trabajo que han desarrollado en su CEI:

> *Todo lo que llega va a todos los integrantes, hay algunos con más responsabilidad porque son los que tienen que presentar, y otros con menos responsabilidad, porque sólo lo tienen que leer, pero todos recibimos todos los materiales: el protocolo, el brochure, los consentimientos y todo el material para el paciente, y ese agregado que a veces lleva, todos vemos todo... siempre los lee un médico, la farmacóloga seguro va a participar y estamos intentando que participe alguien más, porque si no a veces es como mucho trabajo y además, porque creemos que,*

> *como dice la que trabaja en investigación, 'todos podemos leer, porque todos…yo leo siempre los protocolos' en los que ella trabaja.*
>
> *O sea, que eso es un poco una decisión que toma el presidente, a quién le da el protocolo, pero lo habitual es que el nudo grueso lo veamos los dos médicos y la farmacóloga. Difícil que haya alguien más que lea el protocolo, siempre va a ser uno de nosotros tres, pero difícil que haya otro por fuera de… El representante de la comunidad, miembros de la comunidad reciben el consentimiento informado, siempre son de a dos, por lo menos, y todo el material para el paciente lo analizan ellos.* (Entrevista 20)

Dos entrevistados de un mismo CEI nos dan más detalles de cómo se reparte las responsabilidades dentro de su CEI:

> *Nos dividimos, en cada estudio de investigación se hacen tres copias, digamos, del brochure y del protocolo, para los médicos que evaluamos los aspectos metodológicos del diseño del estudio y demás, la historia de la droga, la farmacología preclínica y clínica; y después la hoja de información del paciente y los consentimientos para los no médicos, digamos, son tres; y las abogadas aparte evalúan el contrato.* (Entrevista 9)
>
> *…no menos de dos médicos evalúan, es un procedimiento cooperativo de evaluación científica donde gente con mayor o menor experiencia en la parte metodológica científica —es un hospital relativamente chico, no tenemos cuerpos enormes de profesionales, así que tenemos, a veces, que hacer consultas— evalúa lo metodológico y lo tiene que exponer públicamente ante todo el Comité, y tiene que ser clara la exposición para que la gente que no es médica pueda, eventualmente, entenderlo, ser claro.*

Y después de eso, la gente que hace la evaluación ética, que todos la hacemos, pero la gente que no es médica, bueno, puede ser alguien que es médico y que esté también haciendo la evaluación ética, pero gente que no es del cuerpo profesional del hospital o que fue, hace la evaluación ético-jurídica. En una época, los contratos se analizaban aparte, [lo hacían] *las abogadas, pero, hoy en día, los contratos también se analizan* [y añadió que vigilaban] *que no hubiera contradicciones entre la parte del protocolo que llegaba en inglés y las otras partes: el contrato, el consentimiento informado, la hoja de información al paciente. A veces, si había contradicciones se lo devolvíamos* [al investigador] *diciendo que no lo aceptamos, que para nosotros lo que valía era el protocolo, hasta que lo devolvieran sin contradicciones.* (Entrevista 12)

Como se ha mencionado, el número de personas de prácticamente todos los CEI raramente son más de 7, número que nos parece insuficientes para poder juzgar la conveniencia de aprobar todo el rango de complejos diseños de los experimentos biomédicos que revisa un CEI.

Dada esta realidad, preguntamos la posibilidad que tiene de consultar con expertos, cuando hay partes del protocolo que los miembros del CEI no tienen la experiencia para poder tomar una decisión. Estas son las respuestas de un médico pediatra, un estadístico, un abogado, y un médico internista: *"… en casos de pediatría, ellos me refieren directamente al doctor xxx jefe de reumatología del hospital xxx que es para nosotros de referencia y ahí tuvimos que ir directamente"* (Entrevista 4). *"Si no es suficiente con los integrantes del propio comité, consultamos con expertos, lo mismo hacemos en el Comité de la Secretaría de Salud Pública… En Argentina, todos los CEI que lo requieran pueden consultar con expertos que no pertenecen al CEI* (Entrevista 17). *"…hemos realizado consultas con expertos cuando supera el conocimiento de cada aspecto metodológico más específico sobre el medicamento, ya sea fase dos, fase tres, tuvimos alguna necesidad de recurrir a expertos, sí"* (Entrevista 8).

> *...hemos tenido consultas a otros especialistas, a veces hay algunos protocolos que son demasiado específicos y no falta por ahí el especialista justo para analizar el protocolo. Nos pasó con uno de ginecología, por ejemplo, hablaba muy específicamente de receptores y de cosas que por ahí uno no tiene demasiado claro, invitamos a algún especialista, en lo posible que fuera de otro Comité también, o sea, que tuviera también esta formación ética, como para que nos ayude a analizar.* (Entrevista 22)

A veces, resulta difícil encontrar los expertos y algunos acuden a la agencia reguladora para saber cuál sería el hospital de referencia para hacer algunas consultas. Un médico gastroenterólogo nos explica: *"Por ejemplo, hemos tenido que preguntar a* [nombre del interventor de la ANMAT] *algunas cosas específicas de organización sanitaria, justamente* [para que nos ayudase a identificar el hospital que tuviera] *la complejidad necesaria* (Entrevista 4).

También preguntamos a un neurólogo si cuando tienen alguna duda sobre el protocolo invitan al IP y responde: *"Sí"*, y de nuevo se le cuestiona: *"¿Y os fiais de lo que dice el investigador principal?"*

> *Bueno, ahí hay otra. En general, sí, porque el Comité, digamos, cuando aprueba el estudio, aprueba el estudio y aprueba que lo haga esa persona, en esta institución y en las condiciones que la institución ofrece. Es decir, se toma el curriculum del investigador, y nos ha pasado de rechazar a un investigador con los problemas internos que eso puede generar, y que ha generado... Se hace una evaluación del investigador. En general, las personas que hacen investigación son las mismas y entonces tienen bastante experiencia en investigación clínica.* (Entrevista 9)

El entrevistador pregunta: *"Pero, hay un conflicto de interés, ¿no?"*. Respuesta: *"Absolutamente, sí... se está aprobando a un miembro que es propio de la institución"*. A lo que el entrevistador comenta: *"el investigador aporta información pero está ganando una cierta cantidad por paciente"*.

> *Sí, absolutamente, sí, en ese sentido sí, claramente. En última instancia, hay una dimensión que es la responsabilidad y la confianza, que no puede estar escrita en ningún papel. La independencia del Comité independiente* [comercial], *el monitoreo de datos es independiente, pero está pagado por la industria, ¿cuán independiente es?* (Entrevista 9)

Tiempo promedio que se tardan en revisar los protocolos

Como es conocido, las empresas farmacéuticas necesitan que los ensayos clínicos se lleven a cabo en el menor tiempo posible porque cada día que pasa disminuye los días de exclusividad de ventas para el nuevo producto, y esto puede representar pérdidas diarias de millones de dólares. Por ello, las empresas presionan a las autoridades sanitarias para que reduzcan el tiempo que se tardan en completar las diferentes etapas de la implementación de un ensayo clínico, entre otras: los procesos aduanales, contratos con las instituciones responsables en cada uno de los países, revisión por los diferentes comités incluyendo los CEI, selección e inscripción de los sujetos que participan en el ensayo. Los CEI en Argentina y otros países han sido notorios por el tiempo que tardaban en la aprobación. Como se ha visto en la primera parte de este informe, en Argentina y otros países de la región, este tiempo se ha reducido significativamente.

Los CEI que llamamos "comerciales", porque su existencia depende de satisfacer las condiciones que piden las empresas, pueden aprobar la ejecución del ensayo en muy poco tiempo, y así nos lo confirma el

entrevistado de uno de estos CEI: *"Hace poco tuvimos un protocolo... lo tuvimos dos meses. En general, a la semana se resuelve"* (Entrevista 6).

En la primera parte, se informa la decisión que tomó el gobierno de Argentina: si en un periodo de 90 días no se ha aprobado un ensayo, la empresa puede empezar a ejecutarlo: *"Ahora, si los Comités de Ética de Investigación, dentro de un tiempo determinado, como creo que son 90 días, no mandan un rechazo, por ejemplo, de un estudio* [ensayo clínico], *se da por aprobado"* (Entrevista 11).

Un CEI de un instituto privado de investigación dijo que: *"Y, entre que entra el paquete inicial hasta que se va, la mediana, no el promedio, estamos en 55 días"* (Entrevista 8).

Un profesor de bioética, que entrevistamos, identifica los problemas que esta decisión genera a los CEI:

> *Creemos que hay cierta normativa que quiere garantizar, es más, quiere que esto se haga, pa' mí, creo que se quiere que se haga más rápidamente. Hay ciertos apuros, ciertas celeridades para que se aprueben, ¿no?; hay un nivel de debate o de lucha, no sé cómo decirlo ni cual... Los comités estamos totalmente fuera de juego, totalmente fuera de juego; sabemos que somos una pieza clave, evidentemente, sabemos que somos una pieza clave, porque sin nuestra aprobación no hay investigación, ¿no?* (Entrevista 15)

Criterios que utilizan para evaluar los protocolos

La metodología

Los CEI verifican que el protocolo cumple con una serie de requisitos, y uno de los que se mencionan con mayor frecuencia es que se utilice la metodología adecuada para esa pregunta de investigación, aunque reconocen que cuando se trata de estudios financiados por la industria trasnacional no pueden modificarla.

Un pediatra de un CEI comercial nos dice:

> *El principal objetivo que tenemos es la protección de los sujetos de investigación. A nuestro criterio, el comienzo de la evaluación de un protocolo de investigación comienza con la evaluación metodológica. Para nosotros, desde ningún punto de vista tiene sentido avanzar si lo metodológico no es correcto, nosotros no avanzamos cuando lo metodológico no es correcto.*
>
> *Hay cosas que las discutimos con los investigadores y hay cosas que las discutimos directamente con el espónsor, y les doy ejemplos. Hay muchos ejemplos, pero, para hacerlo simple, por ejemplo, si nosotros tenemos cuestionamientos en cuanto al diseño, nosotros lo discutimos con el espónsor, porque el investigador no tiene nada que ver con el diseño, ¿sí? El investigador acepta el diseño, el diseño ya viene preestablecido, y en general, en la Argentina, nosotros no estamos en los inicios del diseño, nosotros somos conscientes que vienen a la Argentina después de haber iniciado los estudios de investigación en otros países. Con lo cual no tenemos posibilidad, salvo... salvo en los ensayos que sí hemos tenido, que son patrocinados por industria argentina, que hemos tenido experiencia con biosimilares, entonces ahí sí, el diseño se puede discutir, más en una etapa inicial, ¿sí?* (Entrevista 6)

Un médico de un hospital privado con formación en epidemiología clínica y medicina basada en la evidencia nos dice:

> ...[Tengo capacidad para] *comprender los aspectos metodológicos de los estudios de investigación, protocolos que se presentan, dividiendo los aspectos éticos en los relacionados con el paciente y los relacionados directamente con la validez interna del estudio, y el valor del estudio. Lo que nosotros llamamos el valor del estudio, según el sentido y la importancia que puede tener ese estudio para esa comunidad en particular, e independientemente de esa importancia* [analizamos] *la validez interna, en el sentido de la calidad del estudio. Así que, algo para que sea éticamente válido tiene que tener la calidad suficiente como para... medir lo que quieres medir... de esa parte nos encargamos los médicos y ese fue uno de los motivos* [por los que me reclutaron]. (Entrevista 9)

Evalúan si hay que hacer alguna modificación para que los médicos acepten participar

Un encuestado de un CEI comercial nos explica su punto de vista:

> *Los que hacemos evaluación metodológica tenemos todos una formación clínica de base, entonces, para nosotros es muy importante también ponerse en ese rol y decir: "bueno", previo a lo del paciente, "bueno, ¿yo como médico participaría en este protocolo?"... no somos investigadores... Las buenas prácticas clínicas dicen que* [los investigadores] *si se abstienen de votar y de participar pueden formar parte del Comité* [se entiende que tienen que ausentarse cuando se evalúen sus propios proyectos]. *En un principio, en los orígenes de este Comité, siempre lo que se quiso fue la independencia en todo sentido, independencia de la industria, independencia del investigador, incluso independencia del centro también...* (Entrevista 6)

Y añade que si hay algo del protocolo que tienen dudas que lo discuten con el investigador:

> *...el investigador dice: "sí es cierto, es una droga potencialmente teratogénica", entonces está la pregunta de "y, ¿cómo aceptás participar en un grupo de investigación si es potencialmente teratogénica y no hay un test de embarazo mensual, y no están cubiertos los métodos anticonceptivos? Entonces ahí el rol del Comité está en la exigencia y bueno, el espónsor tendrá que pagar los test de embarazo, tendrá que pagar los métodos anticonceptivos, ¿por qué?, porque eso redunda en la protección de los participantes.* (Entrevista 6)

Es interesante notar que, por su respuesta, un miembro de un CEI comercial es más permisivo a que el IP esté presente en las discusiones del CEI. Obviamente, no puede votar, pero también es obvio que su presencia puede tener un impacto en comentarios críticos sobre su capacidad o discusiones sobre la naturaleza del ensayo. Lo lógico sería que si hay preguntas sobre el protocolo o sobre la capacidad del equipo del investigador se le llamara a que respondiera a las preguntas específicas que tuvieran.

Comprueban si la molécula añadirá valor terapéutico

Como se ha mencionado, las estadísticas de las agencias reguladoras indican que muy pocos de los nuevos productos que autorizan añaden nuevo valor terapéutico al mercado. Dos entrevistados, un abogado y un médico, los dos de CEI privados, nos hacen esta reflexión que nos parece importante: "*Tenemos posición de lectura crítica de cada caso en particular, hasta dónde pueden ser estudios que no agreguen nada en relación a las patologías que toman en cuenta, y teniendo el principio de la futilidad por detrás, ¿no?, para poder juzgar en consecuencia*" (Entrevista 7). "*...para mí, lo más grave de eso son los me too, o sea, otro antiinflamatorio... donde se necesitan 3 millones* [de USD] *para... eso creo que, éticamente, puede ser más cuestionable*" (Entrevista 21).

Un miembro de un CEI jurisdiccional también dijo que le preocupan los protocolos que estudian productos *me too* que se aprueban (Entrevista 1).

El problema es que, a pesar de este claro entendimiento, estos protocolos se aprueban y, en la mayoría de los casos, los que participan como sujetos del experimento son los argentinos de menores recursos.

Acceso post-ensayo

El acceso post-ensayo es un derecho reconocido en declaraciones internacionales de ética. Sin embargo, en la práctica es muy difícil de implementar, porque además de que al terminar el ensayo los conocimientos sobre la seguridad del producto son incompletos, no todos los que parecen haberse beneficiado del producto experimental durante el ensayo clínicos necesitan tomarlo durante un largo tiempo o de por vida. No basta con que los CEI reconozcan este derecho de los sujetos que participan en los ensayos y la obligación de las empresas. Pensamos que institucionalizar esta obligación es muy complejo y se debería hacer a nivel internacional. Como se puede apreciar por la respuesta que da el entrevistado y el diálogo con el entrevistador, el CEI no puede garantizar el cumplimiento de este compromiso. Habría que hacer un estudio para cuantificar la frecuencia con la que los participantes en experimentos tienen acceso a los productos experimentales que les aportaron algún beneficio.

"*Nosotros somos muy cuidadosos de qué estudios aprobamos..., que nos pueda garantizar el beneficio post trial. Somos muy insistentes en eso, en que la persona pueda acceder, que tenga un programa nacional que lo asista, si está lejano eso, no, no lo aceptamos*" (Entrevista 2). La entrevistadora pregunta: "¿Y cómo se va a determinar esto?, porque se termina el ensayo clínico, pero desde que se termina el ensayo hasta que la ANMAT lo apruebe..." Entrevistado: "*El ensayo clínico termina cuando la ANMAT lo aprueba*". Entrevistadora: *"O sea, exigís un protocolo de extensión del ensayo clínico"*. Entrevistado: "*Claro, sí, sí, de hecho, se ha cambiado la ley en el año pasado como para facilitar la importación de drogas, porque era un tema de por sí difícil. Se ha modificado la Ley del ANMAT, para que sea más fácil la importación de esas drogas*" (Entrevista 2).

Otros CEI han hablado de los protocolos de extensión y de la importación para uso compasivo, pero su uso no parece ser tan rutinario como este entrevistado sugiere.

Se peguntó a otro miembro de un CEI jurisdiccional: "*¿Se han planteado la situación que los productos que se van a probar pueden ser «me too» o que por precio u otras razones no sean asequibles a su población?*; y dio la siguiente respuesta:

> *Sí, absolutamente, no me acuerdo en cuál era la verdad, pero fue una discusión... Es uno de los ejes centrales, si nosotros estamos en salud pública, es otro de los ejes que uno toma para ese análisis crítico: sí contar a posteriori con esa droga está dentro del campo de lo posible, porque si se somete, si se incluye al sujeto que luego, o no se les va a brindar más la droga, que eso está previsto desde el punto de vista de las resoluciones existentes, el 1480, está el artículo correspondiente que si resultara exitoso deben asegurarse los medios para que esos sujetos puedan estar siguiendo con esa medicación. Pero más allá de eso, también es necesario para nosotros valorar la situación de posibilidad y de acceso a ese tipo de tratamiento en el marco de la Secretaría de Salud Pública en función del presupuesto y de acceder a esa terapéutica particular, es una de las discusiones.* (Entrevista 17)

El problema es que no hay ninguna evidencia de que estos buenos deseos se han convertido en realidad. Un CEI jurisdiccional no tiene el poder de exigir a la empresa farmacéutica que esta exigencia se cumpla. La única posibilidad para poder poner una demanda judicial seria que se incorporara como exigencia para aprobar el ensayo clínico en Argentina.

Consentimiento informado

El consentimiento informado es el documento que deben leer y firmar quienes tienen interés en participar en un ensayo clínico. Es una traducción generalmente del inglés que no siempre está bien hecha, por lo que su lectura puede ser complicada. En general, el nivel de educación de las personas que se han reclutado para participar es bajo y la posibilidad de que puedan entender lo que firman dudosa. La posibilidad de hacer cambios es limitada, entre otras razones porque retrasaría el inicio del ensayo.

Dependiendo cual es el cambio que se solicite, podría ser que hubiera que hacerlo en otros países, lo que todavía retrasaría más su inicio y/o conclusión. Las respuestas de los entrevistados confirman lo que se ha descrito en la literatura, y al mismo tiempo añade nueva información. Hay que recordar que es el representante de la comunidad es quien revisa cuidadosamente la forma de consentimiento informado y sugiere al CEI los cambios necesarios. En general, por las razones mencionadas, y porque la inscripción en los ensayos clínicos es competitiva, si se hace algún cambio a la forma de consentimiento informado son cambios mínimos, relacionados con la traducción o con la información sobre el centro y el CEI. En el pasado incluso se aceptaron consentimientos en inglés, no se exigió que se tradujera.

Revisión de la forma de consentimiento informado

Los entrevistados fueron muy críticos con la redacción de los consentimientos informados. Según un médico: *"Cuando uno analiza, ve que el consentimiento no corresponde con el protocolo exactamente, pero, además, menos corresponde el contrato con el protocolo, esto no sé si ustedes lo han visto, pero creo que lo ven en todo el mundo..."* (Entrevista 4).

Un estadístico de un CEI de una provincia se queja de que los investigadores no verifican el contenido de las formas de consentimiento informado:

> *...los que a veces no leen los consentimientos son los investigadores, entonces nos enoja mucho, porque a veces son traducciones, y se comieron un renglón, y vos decís: "si vos lo leíste te das cuenta de que falta un renglón, una línea, o que figura esto". O que le dice al paciente: "la medicación debe de tomar con agua del grifo", digo, nosotros en...* [ciudad] *decimos agua "de la canilla", agua "de red", nunca agua "del grifo". Es lo mismo, sabemos que el paciente lo puede llegar a entender, pero quiere decir que es una traducción que ni te tomaste el trabajo de leerla.* (Entrevista 18)

Este entrevistado considera que hay mucho analfabetismo funcional que impide que el participante ejerza su autonomía al firmar el consentimiento informado: *"Sí, debe entrar más de la mitad de la población en la Argentina, si lo hago con ese estándar, bueno se* [puede] *discutir cómo y de qué manera mido acá el analfabetismo funcional, es grave el problema del analfabetismo funcional. El diálogo con la gente es un monólogo con la gente"* (Entrevista 4).

Otro entrevistado precisó que el nivel de alfabetización depende de la ubicación geográfica de los participantes: *"En general, en la Capital Federal sí* [la población es alfabeta]*... pero no en el interior, en el interior hay más mezcla... acá en la capital... al haber perdido a los hospitales municipales... prima la* [persona] *alfabeta... pero ojo que igualmente también son potenciales vulnerables"* (Entrevista 6).

Un biólogo entrevistado dijo que el CEI tiene que revisar más cuidadosamente el consentimiento informado que el diseño del estudio, aunque como se ha mencionado el CEI le pide al representante de la comunidad que lo haga:

> *...los consentimientos informados tenemos que adaptarlos un poco a las características de la población nuestra, porque convengamos que la Argentina se está empobreciendo, desde el punto de vista económico. Tenemos cada vez más población vulnerable. Yo creo que los comités de ética se tienen que centrar un poquito más en los consentimientos informados, y esa creo que es la dificultad que tienen con los* [protocolos] *que provienen fundamentalmente de la industria farmacéutica*. (Entrevista 13)

Otros entrevistados comentaron que tratan de mejorar las formas de consentimiento informado y su aplicación: "*Insistimos mucho en eso, que se corrija el lenguaje, para que el paciente entienda perfectamente qué es lo que le están proponiendo*" (Entrevista 22).

> *Nosotros, en realidad, miramos mucho eso* [que se entiendan] *en los consentimientos. Nuestros investigadores nos criticaron mucho al principio. Decían que éramos muy exigentes.* [Por ejemplo, si el consentimiento dice que] *el tratamiento que le va a tocar se decide al azar,* [les pedimos que] *entre paréntesis* [pongan que es] *como, por ejemplo, si arrojáramos una moneda al aire... "ni usted, ni su médico va a saber". Por supuesto, hay personas que sí lo entienden.* (Entrevista 18)
>
> *Somos muy insistentes en que el consentimiento informado esté redactado del modo más accesible posible para la población que se atiende en este hospital... y hay dos aclaraciones más en el consentimiento: una es el dato del investigador para cualquier duda que tenga sobre la investigación, y el dato del Comité en donde se puede comunicar con nosotros, cualquier duda sobre los derechos por participar en eso*. (Entrevista 5)
>
> [Hacemos] *una revisión de la claridad de los consentimientos. Nosotros muchos consentimientos también los rebotamos, porque son inentendibles, ahí la que nos ayuda muchísimo* es [nombre de la representante de la comunidad], *a pesar de que hace muchos años que está con nosotros, sigue diciendo: "mira, yo esto no lo entiendo". Ella dice: "esto no, hay que explicarlo de otra forma". Esa es la primera garantía* [de que los participantes entiendan el consentimiento], *que sea claro. Y la segunda es la de los monitoreos que hacemos nosotros, el monitoreo ético* [de la implementación de los protocolos, pero es difícil que logren verificar que el participante los ha entendido porque no dialogan con ellos]. (Entrevista 7)
>
> *En las primeras reuniones me acuerdo de uno de los profesionales de salud, me decía: "¿Vos lo firmarías* [el consentimiento informado]*?" Porque está en juego el lenguaje, está en juego también la extensión, algunas veces hay tanta explicación que sobreabunda. Entonces decís bueno, son 35 páginas, 40 páginas, ¿lo va a leer o a mitad lo va a dejar? Entonces, en principio... nuestra responsabilidad en cuanto a la aprobación es sobre la claridad que tiene ese consentimiento, y ahí hay observaciones, en algunas ocasiones. El integrante de la comunidad para nosotros es un valor agregado, porque es quien nos da el parámetro y el que hace observaciones*.
>
> *Sí, en cuestiones de riesgo/beneficio, que muchas veces pasamos por alto, incluso los médicos que están tan acostumbrados a los prospectos y a ver un riesgo como algo natural, y por ahí nosotros como abogados abrimos los ojos, pero no terminamos de entender bien, pero el miembro de la comunidad siempre nos da esa "pata" que nos falta para entender*. (Entrevista 8)

Un trabajador social responsable de revisar los consentimientos informados explicó:

> *...los consentimientos informados cada vez tienen la letra más chiquita y son más hojas. A veces cansa la lectura, porque son tantas hojas, trato de prestar atención a eso, pero arranco desde el título... El otro día cuestionaba el título de un ensayo. "Oiga", le digo, "pero dice* [ensayo con] *la droga* [xxx] *para hipertensión pulmonar, también en sigla". No decía si era* [un experimento] *exploratorio, descriptivo, relacional... Eran 80 hojas,* [el experimento era] *en pacientes con cáncer de mama muy avanzado, que no habían respondido a tratamientos previos...*
>
> *Leo el consentimiento, pero ahí veo que se iba a someter a una paciente con cáncer de mama a una biopsia. Se supone que ya le hicieron una biopsia, que es un procedimiento invasivo, más todo lo que viene, la cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo cuestioné porque me parecía un espanto someter* [a la participante] *a una biopsia que no le produce ningún beneficio, solamente para obtener conocimiento científico. Entonces, me contesta el investigador que ellos aplicaban las buenas prácticas clínicas. Le dije que eso no se lo iba a aceptar como respuesta. Se supone que el investigador acepta las buenas prácticas médicas, pero es un renglón tan general, que es como decir: "quiero ser bueno".*
>
> *Y lo peleé, lo peleé y me decía el investigador que cómo podía dudar de su confianza y: "no, no", le digo, "que salga ese párrafo". En este Centro no se va a someter a los pacientes a una segunda biopsia, solamente para recabar datos médicos, qué sé yo, si la genética, si el tumor respondió al...*
>
> *Yo no estoy feliz con el trabajo que hago de leer el consentimiento informado, porque puedo pelear el contenido, pero no pasa de ahí, porque se queda en algo administrativo. Listo, se leyó, se peleó, se cambió, pero no se sigue el curso. Mi propuesta al Comité siempre ha sido poder hacer como una auditoría permanente, de cómo se lleva a cabo desde la obtención del consentimiento y cómo se lleva a cabo el estudio. No es que me digan que no, pero me plantean: "¿vos tenés tiempo?", y tendría que dejar todo lo otro, para poder decir, "bueno, tengo tiempo para esto", para mí es mi deuda pendiente y no me siento cómodo en solo leer o pedir que haya cambios en el consentimiento...* (Entrevista 16)

Otros entrevistados también mostraron preocupación por la longitud de las formas de consentimiento informado:

> [hay gente que dice:] "*ni loco leo todo eso, ni loco"; y gente obsesiva que ha leído hasta el último punto y coma. De hecho, por ejemplo, en las entrevistas que hicimos a estas personas sanas en estudio de prevención de HIV, encontramos que el factor que más desalienta a la participación del ensayo* [es] *la lectura de los efectos adversos de las drogas. A veces están interesados o les resulta interesante, y cuando están leyendo el consentimiento informado, dicen: "no, ¿todo esto me puede llegar a pasar?, no". Es el mayor obstáculo que tiene este estudio en término de reclutamiento.* (Entrevista 2)

"A lo mejor, en algunos consentimientos que son muy largos, realmente no sé si los leen completos, uno les pregunta y dicen que sí, pero bueno, te queda medio la duda" (Entrevista 18).

Y sobre el uso de la palabra experimento en el consentimiento comentaron:

"Experimento no, no [se utiliza], *«me están dando una droga nueva». Después, hay un montón de fantasías, que son bastante regulares, «a mí el médico me da la buena, no me da el placebo», sí, sí, sí"* (Entrevista 2).

En cuanto a la forma en que se presentan los consentimientos para las muestras biológicas un entrevistado nos respondió:

> *Ahora tenemos grandes conflictos con esto de los consentimientos, porque incluyen todo en el mismo. O sea, en el mismo consentimiento, está toda la explicación del protocolo, la invitación etc., y, después, en una hojita hacia el final o a veces al final, el consentimiento opcional para toma de muestras, y para su futura utilización. Y se coloca ahí mismo. Nosotros no se lo aprobamos. Ese* [consentimiento] *es opcional, si está junto parece que le dicen al paciente: "firme acá, firme acá", y el paciente firma todo. No, uno es el consentimiento para participar y el otro para permitir el uso futuro de las muestras.* (Entrevista 18)

Otro tema que se ha discutido en la literatura internacional tiene que ver con si el monto de los pagos a los investigadores y a la institución debe figurar en el consentimiento informado. Aunque hablar de asuntos financieros puede resultar incómodo, muchos eticistas consideran que los participantes tienen derecho a saber quién se beneficia de su participación en un ensayo clínico. En este sentido llama la atención la opinión de uno de los entrevistados:

> *En el consentimiento figura que* (...) *cobra el investigador, pero no lo que cobra, solo esa frasecita que... a veces, medio la disfrazan y le decimos: "no, tiene que figurar que el investigador recibe por este protocolo, por este proyecto de investigación". En otra parte ponían eso de la institución, y nosotros se lo hacíamos sacar de los consentimientos, porque la institución solo recibe el overhead.* (Entrevista 18)

Tanto el consentimiento informado para muestras biológicas como los contratos con la institución y los investigadores figuran entre los temas que más discuten los CEI. Más adelante se habla más sobre estos temas.

Proceso de obtención del consentimiento informado

Algunos CEI argentinos, en determinado momento, han observado la toma de los consentimientos informados:

> ...[La regulación de] *la Nación dice: "en los casos que haya vulnerabilidad, tiene que haber un testigo";* [la] *ley de provincia* [de Buenos Aires]*: "siempre tiene que haber un testigo, siempre tiene que haber una acción fedataria". Con lo cual la acción fedataria es al momento de la toma del consentimiento*[32]*... El testigo siempre termina siendo un amigo... del sujeto.* (Entrevista 8)

Sin embargo, hay pocos CEI que cuenten con el tiempo para participar en la toma del consentimiento informado: *"El Comité tiene tiempo libre para sentarse y mirar el protocolo, no tiene tiempo para estar supervisando cómo se toma el consentimiento. Acá, en la Argentina, la toma del consentimiento es una mentira, el proceso y la aplicación es mentira"* (Entrevista 4).

> *Uno intenta estar en todas las tomas de consentimiento, pero para un Comité de Ética, por lo menos como el nuestro* (...) *Nosotros somos seis miembros titulares, muchos trabajan y fueron convocados a participar de este Comité, pero no tienen* [tiempo libre] *en los horarios en que se da la toma del consentimiento.* (Entrevista 8)

También explicó: *"...empezamos a solicitar también el enlace a la declaración de Helsinki* [en la forma de consentimiento informado]*, digamos, para que aquel* [participante] *que tiene curiosidad... por lo menos tenga el acceso a la declaración a los derechos del paciente"* (Entrevista 8).

Si bien algunos entrevistados consideran que:

32 Esta acción fedataria la puede ejercer un escribano, un funcionario público o la persona a quien el Ministerio de Salud de la provincia haya delegado.

> *...hay más control porque se evalúa y se habla con el investigador y se insiste en que el consentimiento no es una firma en un papel, sino todo un proceso en donde* [el participante] *tiene que entender qué está pasando. De hecho, no estoy seguro, pero me parece que, a veces, también se pide que alguno de los otros investigadores sea el que toma el consentimiento y no el que es el médico de cabecera de ese paciente.* (Entrevista 5)

Varios entrevistados expresaron escepticismo frente a la posibilidad de que los participantes pudieran otorgar su consentimiento informado con plena autonomía y conocimiento de los riesgos y obligaciones que surgen de participar en tales experimentos. Un entrevistado nos lo explica utilizando como ejemplo su experiencia con el consentimiento informado en cirugía donde, después de una larga explicación, las pacientes hacían preguntas que indicaban que no habían entendido nada (Caja 29).

> *Yo creo que el rol del médico asistencial en investigación es un problema de por sí, de hecho, es un problema ético... Esta discusión eterna de la asimetría de la relación no es una discusión válida, la asimetría existe y punto. No es una discusión, no hay nada que baje la asimetría, que la pueda achicar, pero la prueba somos los médicos que nos ponemos como pacientes, hay un punto donde la confianza anula la decisión.* (Entrevista 4)

Caja 29. El Consentimiento Informado en cirugía (Entrevista 4)

La experiencia de un médico:

Se trata de una cirugía en mujeres jóvenes que requería sacar el útero, la mitad de la vagina, los ovarios, las trompas, el epiplón, y todos los ganglios de la pelvis con un éxito terapéutico superior al 60 por ciento, en mujeres jóvenes, sobre todo. Se trata de una cirugía que cambia el proyecto de vida *"¿Cómo hacía yo para obtener el consentimiento?"*

"Cuando se hacía el diagnóstico y me traían a la paciente, yo exigía hablar absolutamente con todas las pacientes que iban a ser operadas, hablaba con ellas, les explicaba, cualquiera que haya hecho asistencial sabe lo que significa explicarle esto a cualquier persona... además, a los dos segundos dice a todo que sí, porque ya no puede más... Después, les decía que volvieran a su casa, que hablaran con su familia y que volvieran con preguntas a la semana siguiente. Después de tres entrevistas muchas preguntaban antes de la operación: «¿Entonces no me voy a poder quedar más embarazada?»... Cuando si uno no sabe leer eso, no sabe leer nada..."

Otros entrevistados expresaron la misma idea:

> *Si nos posicionamos nosotros como sujetos* [de experimentación], *de las 24 páginas* [del consentimiento informado] *¿qué es lo que a uno le queda?, por más que a uno le den la ventaja de llevar a su casa el* [consentimiento]... *puede haber un problema de inducción indebida y una cuestión que tiene que ver con la asimetría, porque el escritorio no está de casualidad puesto entre el investigador y el paciente, ¿no?, entonces, en términos de la confianza,* [el participante] *no se puede imaginar que pueden aconsejarle algo que pueda perjudicar su salud..., "bueno, lo que usted diga doctor", porque es así.* (Entrevista 17)
>
> *Los pacientes se fían del médico que los recluta. No leen el consentimiento.* [Cuando yo solicitaba el consentimiento] *y decía: "bueno, pero esto lo tenemos que leer",* [me preguntaban:] *"¿lo leyó usted doctor?, para mí es suficiente",* [y yo insistía]: *"No, no, no es así, escúcheme, vamos a leer juntos. Yo voy a leer, por lo menos, rescatando lo más importante, porque usted tiene que saber lo que va a hacer". O sea, que se tiene esa sensación de que el*

> *paciente se entrega porque está necesitado de que alguien lo atienda, lo cuide, lo cure y le dé la medicación. Y confía, es así.* (Entrevista 20)
>
> *Entonces, situaciones que uno ha tenido oportunidad de ver, el candidato a participante dice: "Doctor, sí, yo confío, me comentó todos los aspectos", mucho más simple de lo que estoy diciendo yo, ¿no?, pero decir: «confío, firmo».* [Y el investigador dice:] *"yo necesito que lo lea".... Entonces* [el investigador] *se paró, se lo dejó y dijo: "cuando termine de leer me avisa"... Entonces, ¿qué pasa?, al irse obliga a la persona a leerlo, a quedarse, por eso no tardan una hora. O sea, yo cuando vengo a hacer unos actos de fedatario, es el tiempo que uno ve. En una oportunidad me dijeron: "¿le puedo mostrar a mi médico de cabecera?", "sí, se puede llevar una copia", y sintió la confianza de preguntarme en ese momento.* (Entrevista 8)

Algunos miembros de CEI confían en que el investigador obtendrá el consentimiento informado adecuadamente:

> *El consentimiento es un contrato y no lo puede leer nadie. Entonces, ahí vos tenés que confiar en... o sea, en última instancia, todo lo que estamos hablando depende de la honestidad del investigador, que hoy por hoy está totalmente viciado, por más buen tipo y Jesucristo que sea, por la plata. Porque nosotros cobramos USD 2 por una consulta y te pagan USD 1.500 por paciente; así que, por más que uno sea más papista que el Papa, eso no va. Entonces el investigador te puede traducir bien el consentimiento.*
>
> *Los intentos por hacer un consentimiento tipo, en la Argentina, no han fructificado porque la industria, cada una, tiene su cosa legal y qué se yo. Eso no va a andar, entonces, que* [el participante] *no lea a mí no me preocupa, me preocupa que no le expliquen. Si se analiza mucho, los ensayos clínicos se paralizarían. O sea, es muy complicado, si uno se quiere meter hasta el fondo yo creo que estarías paralizándote, porque es claro,* [se trata de] *la salud pública, y la educación del pueblo, ¿viste?* (Entrevista 21)

Un miembro de un CEI de centro privado de investigación nos sorprende con su entendimiento de "autonomía":

> *El sujeto muchas veces ya viene preparado por el médico*[33] *pero, al mismo tiempo, en ese momento también quiere saber algunas cosas. La verdad que no quiere leer todo el consentimiento y agarrar cada página y desmenuzarlo; pero sí hay cosas sobre las que quiere prestar atención, que muchas veces son los riesgos y en todos los consentimientos informados se informan todos los riesgos, inclusive el riesgo de muerte. Entonces esa... yo creo que ahí está también la autonomía del paciente, ver qué quiere saber, cómo lo quiere saber, pero muchas veces: "no, que tiene que saber todo". La autonomía es autonomía, la autonomía no es paternalismo si yo quiero que sepa todo.*
>
> *Acá, el aspecto clave que nosotros consideramos en el Comité de Ética es trabajar con los investigadores, que ese es el protagonista que, en ese momento, o dice: "firme", o se retira como lo he visto más de una vez: "tómese el tiempo para leerlo". El médico es el que tiene la posibilidad, la mayor posibilidad de hacer comprensible ese consentimiento informado.* (Entrevista 8)

Frente a esta afirmación, los entrevistadores comentan que el médico es el que gana dinero por cada sujeto que inscribe, a lo que contestó: *"Sí, ahí está la ética, creo que ese es el gran desafío de participar en*

33 Esto podría indicar que ha habido inducción indebida: énfasis en los beneficios de participar en el estudio versus explicación de los riesgos.

un Comité de Investigación. Es decir, a ver, hay un investigador que cuando recién iniciamos el Comité, me dijo: «[la toma del consentimiento], *no, es entre el paciente y yo, no quiero que esté nadie»"* (Entrevista 8).

Este comentario contrasta con la ley que exige la presencia de un testigo, que suele ser un familiar y, en el caso de la provincia de Buenos Aires, un fedatario.

Los entrevistados aclaran que no siempre es el IP el que toma el consentimiento informado, que también lo pueden tomar los investigadores que ayudan al principal, pero suele hacerlo aquel miembro del equipo que haya desarrollado una buena relación médico-paciente (Entrevista 8).

A la pregunta de si un miembro del equipo de investigación puede firmar como testigo contesta: "*Es que parte de la definición de testigo independiente es esa, es que no pertenezca al equipo de investigación del estudio* [experimento]. *Tiene que ser o alguien que trae al paciente o, algunas veces, son pacientes de otros estudios que aceptan ser testigo*" (Entrevista 8).

Los entrevistadores preguntaron si el posible participante sabe que ese fedatario es también miembro del CEI:

> [Nos presentan] *como fedatarios, sí, ... O sea, la persona sabe que el centro privado de investigaciones cuenta con un Comité de Ética al cual puede acudir si cree que le han vulnerado un derecho; para hacer cualquier consulta, digamos. El esquema básico está en el consentimiento. La percepción que uno sintió al estar* [en la toma del consentimiento]*... yo pensé quizá que era de incomodidad porque hay una persona más en ese momento, en ese hito con el testigo... que puede ser conocido o no.* (Entrevista 8)

En este caso, cuando se firma el consentimiento informado, el paciente también recibe una tarjeta que lo identifica como participante en un ensayo clínico. Los miembros del CEI pueden entrevistarse con los pacientes cuando deseen (Entrevista 8).

Un entrevistado de otra provincia comenta:

> *El seguimiento de los pacientes a la hora de la toma del consentimiento es un tema no resuelto, no resuelto... ver la comprensión, para que no sea solamente una firma, ¿verdad? Ese control nosotros no lo estamos haciendo, y hay varios Comités que no lo hacen, lo digo públicamente y eso es así... No se hace porque supone tiempo, más dinero, supone en una intervención muy delicada en la relación médico-paciente. No es solo mirar la historia clínica, hay un detalle de confidencialidad muy delicado, muy delicado... los médicos se resisten a ello...* (Entrevista 15)

Otro entrevistado comentó que en el pasado acompañaban la toma del consentimiento informado:

> *...las experiencias en algunos casos fueron buenas y en otros casos fueron regulares, en la medida en que esa toma de consentimiento informado, que uno piensa que tiene que ser absolutamente explicitada y didáctica, no era tal, era más a los apurones que el momento de reflexión y de explicación de todo lo que significaba participar de un ensayo clínico.* (Entrevista 17)

Se le preguntó por qué no seguían participando en la toma de consentimiento y dijo que hubo cambio de personal y los nuevos integrantes del CEI se dedicaron a terminar los procedimientos operativos y concluyó: "*Yo creo que, lamentablemente, lo debo decir con todo el dolor del alma, pero el acompañamiento político, en el funcionamiento de los Comités de Ética, creo que es central, y hay veces que este acompañamiento y este empuje resulta más verbalizado que real*" (Entrevista 17).

Verificación de la comprensión del consentimiento

La gran mayoría de CEI no entrevistan a participantes durante la ejecución de los ensayos clínicos ni están presentes durante la toma del consentimiento informado (Entrevistas 5, 7, 15, 21, 22). Como hemos visto, son pocos los CEI que participan en la toma de consentimiento informado (Entrevistas 8, 9, 11, 12)[34] o entrevistan a los participantes en los ensayos clínicos para verificar si lo han entendido, y algunos solo lo hacen cuando surge alguna preocupación (Entrevista 2).

La excepción son los fedatarios que trabajan en dos hospitales de la provincia de Buenos Aires[35]:

> ...[Estos] *delegados fedatarios, que son por un lado delegados del Comité y por otro lado delegados del Ministerio de Salud de la Provincia, son como veedores independientes de la toma del consentimiento...* [El trabajo de los fedatarios] *exige mucha disponibilidad, o sea, no tanto en tiempo activo de estar, pero exige disponibilidad, sobre todo para estudios de investigación que se hacen, son de urgencia, por ejemplo, hay que estar disponible al momento de llamada.* (Entrevista 9)(Caja 30).

El entrevistado explica su experiencia cuando se investigaron las anomalías que se cometieron durante la implementación del ensayo COMPAS[36].

Un médico dijo:

> *Estuve en Santiago del Estero, que fue la que vez que peor me sentí en mi vida, por tonto. No, en serio. En un momento determinado no me doy cuenta y estoy hablando con una de las madres a la que se había muerto su bebé, y en un momento determinado, sin darme cuenta, le digo: "pero señora, ¿usted firmó el consentimiento informado?", ella me contestó así: "Sí, después que le hicieron el tratamiento, lo firmé". Y yo pensaba "y, ¿qué le digo a esta mujer ahora? Yo, ¿qué le digo?, ¿qué le voy a decir?, que lo tenía que firmar antes". Se le había muerto el hijo... Entonces esta mujer estaba convencida de que había hecho todo lo que había tenido que hacer y había firmado el consentimiento...* (Entrevista 4)

Otro médico afirmó:

> [El sujeto] *no entiende nada, no entiende nada...* [hay un estudio] *del consentimiento y a los 3 meses* [el participante] *no se acuerda de lo que le dijeron, ni si lo entendió. Entonces, el paciente que uno trata de proteger también es un arma de doble filo, porque es como el paciente asistencial, oíste, está todo bien hasta que se pone querellante.* (Entrevista 21)

En cambio, otro entrevistado, que no es médico, dijo:

> *En términos generales* [cuando hacemos estas entrevistas, que son excepcionales], *nosotros nos encontramos con bajos niveles, no de entendimiento, sino de memoria, por ejemplo,*

34 Las Entrevistas 9, 11 y 12 son a miembros del mismo CEI.

35 La Ley 11044 de la provincia de Buenos Aires considera que el consentimiento informado es un documento público, lo cual obliga a verificar la firma de los participantes en el ensayo clínico. Esto lo puede hacer un escribano o funcionario público (generalmente, el director de un hospital público). El Ministerio de Salud Pública delegó este acto de dar fe en las instituciones privadas a tres miembros de cada CEI designados por el mismo CEI. En el caso de dos hospitales de la provincia de Buenos Aires, se aprovechó esta legislación para delegar en los fedatarios, y tal como se explica en la Caja 30, el trabajo de los fedatarios va mucho más allá de verificar la firma. La nueva legislación de la provincia de Buenos Aires, aprobada a finales de 2023, ya no considera que el consentimiento informado es un documento público.

36 El ensayo COMPAS estudió una vacuna contra el neumococo. Se inscribieron más de 13.000 bebés de las provincias más pobres del país, y tras producirse 13 muertes la ANMAT investigó y descubrió que había habido serios problemas en el reclutamiento (se violaron los criterios de inclusión y exclusión) y durante la toma del consentimiento informado. Las madres no sabían que sus bebés estaban participando en un experimento. En este caso, donde se cometieron todo tipo de irregularidades, la ANMAT impuso una multa al IP y al patrocinador. El monto de la multa fue irrisorio comparado con lo que recibió el IP por la ejecución de ese estudio (Ugalde & Homedes, 2014c, pp. 113-130).

> *qué se está comparando, qué con qué. Todo el mundo recuerda que está en una investigación. Nadie, nunca nos encontramos a nadie que esté en una investigación clínica y no sepa en qué está...* (Entrevista 2)

Y afirma que: *"Por las entrevistas que hemos hecho, nunca lo hemos encontrado* [el engaño terapéutico]" (Entrevista 2).

Hay otro médico que claramente contradice esta declaración:

> *Hay varios estudios que muestran que esta confusión terapéutica existe y que el paciente siempre cree que tiene el mejor trato posible y muy difícilmente entiende que realmente es una investigación. Es como un dilema, ¿cómo haces investigación cuando el paciente tiene que saber que se está haciendo investigación y, por más que se lo digas, sigue pensando que no lo es?* (Entrevista 5)

En realidad, se trata de experimentar los efectos de un producto. Se espera que el resultado sea positivo, pero también puede fracasar o tener un impacto negativo incluyendo la muerte. En este sentido experimentar es muy diferente a investigar.

En otra entrevista, los entrevistadores mencionan que es muy frecuente que los pacientes no sigan las recomendaciones médicas y añaden que en otros países se ha documentado que los participantes no siempre hacen lo que les dice el investigador o el coordinador del estudio, llegando a exponerse a riesgos innecesarios y pudiendo comprometer los datos del ensayo. La única forma de identificar estos casos y resolverlos tomando las medidas necesarias es a través de entrevistas a los participantes.

> *Claro, y me parece que eso debería empezar a pensarse... si pensamos en ese sujeto pero como un conejillo de indias. No pensamos en su complejidad, y si no pensamos en su complejidad no es ensayo* [experimento] *con humanos, es otra cosa. Pero si pensamos en* [el participante con] *esa complejidad, y pensamos en que las obligaciones de los sujetos son parte de su preparación, claro que las manejará de otra manera... En América Latina, lamentablemente, es muy frecuente hablar de población marginal y población excluida.* (Entrevista 4)

Añade que esto es más importante porque la gente que participa en los ensayos suele ser gente excluida (de acceso a medicamentos y servicios de salud, de escasos recursos)[37] (Entrevista 4).

Un miembro del CEI de un centro privado de investigación dijo que querían empezar a entrevistar a los pacientes porque les interesa conocer:

> *El empoderamiento del paciente en el momento de la toma del consentimiento informado. De hecho, uno recibe consultas por fuera,* [una fue] *de una persona que sabe que yo estoy en el CEI, y me dice: "Me propusieron en otro hospital público enrolarme en este estudio de investigación, traje el consentimiento informado, ¿lo leemos?", "sí, lo leemos, vamos a ver". Ese empoderamiento lo vamos haciendo gradualmente, creo que es una de las fases que tenemos que desarrollar y que está hablada inclusive con el Centro* [de investigación]. *Es empezar a averiguar... por lo menos, qué queremos saber por un lado y qué nos quieren decir.* (Entrevista 8)

Cuando se intenta profundizar sobre el significado de empoderamiento responde: *"A ver, es un aspecto muy cualitativo. Por eso, cuando pensamos en hacer algún tipo de encuesta, dijimos: «nos tenemos que sentar todos a decir bueno... ¿cómo lo queremos ver?», todavía no está desarrollado"* (Entrevista 8).

37 Los más de 13.000 niños argentinos que participaron en el ensayo COMPAS eran de familias pobres o muy pobres residentes en áreas rurales.

A la pregunta sobre si los participantes saben que están participando en un experimento, la respuesta es que eso se explica en el consentimiento (Entrevista 8). Sin embargo, sin haberlo comprobado empíricamente, la afirmación del entrevistado es un poco gratuita dado que, como ya se ha dicho, la mayoría de los participantes piensan que están recibiendo el mejor tratamiento disponible y las formas de consentimiento informado no utilizan la palabra experimento.

La presencia de fedatarios durante la toma del consentimiento informado podría ofrecer ciertas ventajas desde el punto de vista de la protección de los participantes y la prevención del engaño terapéutico (Caja 30), pero genera cierta tensión entre los investigadores:

> *Los delegados fedatarios tienen un doble rol, el rol, digamos, formal, de ser veedores, de hecho, miran el documento del paciente, que el paciente que firma sea la persona que dice que es, que coincidan las firmas, etc., y el otro es el aspecto menos formal que tiene que ver con cómo* [el participante] *comprende lo que está, lo que está en juego, y eso lo preguntan al paciente, lo preguntan al familiar y ahí no, el investigador no interviene...* [aunque esto se hace] *en presencia del investigador. Lo que hemos visto con eso es... digamos, dos aspectos: el aspecto negativo es que muchos investigadores, sobre todo los más mayores, digamos, tienden a ofenderse y a tomar esto, sobre todo en un principio, como una injerencia, digamos, indebida y exagerada; y, también, como una cosa que entorpece el proceso, en el sentido que es otra persona más que hay que llamar, y que hay que involucrar y demás. Se involucra a tantas personas y hay tantos resguardos que genera desconfianza en el participante.* (Entrevista 9)

Por otra parte, la figura de los fedatarios puede generar problemas económicos a los hospitales, porque también verifican la obtención del consentimiento informado en los estudios no patrocinados, generando un gasto para el hospital. Es decir: *"la institución tiene que pagar por lo que no genera ingresos, esa es la verdad"* (Entrevista 9).

Un entrevistado intentó hacer entrevistas con participantes, pero le bloquearon:

> *Cuando yo estuve a cargo, quería saber cuál era la verdadera voluntariedad de las personas y qué entendían, la legibilidad y la comprensión de los consentimientos junto con la verdadera voluntariedad de trabajar, y me comuniqué con* (...)*, porque él había hecho entrevistas a 82 pacientes y les había aplicado un cuestionario. Le pregunté: "¿yo podría usar?... porque ya que usted lo tiene, hagamos algo similar", y me dijo que encantado, que haga lo que quiera. Entonces, empecé a trabajar en pasarlo al español, al castellano, a verificar que estuviera, que se entendiera todo, trabajé en eso y lo presento al* [Comité de Bioética de la provincia] *para concretar cómo hacerlo, pero me encontré con palos en la rueda, trincheras, clavos, todo lo que vos quieras.* (Entrevista 14)

Caja 30. Los fedatarios de la provincia de Buenos Aires

El entrevistado es fedatario de la institución en donde trabaja y también es miembro del comité de ética hospitalaria, cargo que tiene durante muchos años (Entrevista 11).

Este hospital tiene un sistema novedoso para verificar que el sujeto accede a participar. Cuenta con fedatarios, cuya misión es:

"Doy fe yo, o damos fe, de que se cumplen ciertas normas éticas en la toma o en la firma del consentimiento informado. Realmente, es un proceso por el que, eventualmente, el sujeto que entra en la investigación lo hace en forma autónoma, libre... puede preguntar todo lo que necesite saber sobre ese protocolo donde va a entrar, fundamentalmente en los estudios... El hospital tiene estudios que tienen que ver con los laboratorios y estudios internos del hospital. Estos estudios son de médicos del hospital o externos

sobre diferentes aspectos de la práctica médica. Yo, en este momento, estoy monitoreando todos los estudios, los externos y los internos".

El entrevistado explicó:

"La 11044 [de la provincia de Buenos Aires] nos vino bárbaro, porque dice que el consentimiento informado se convierte en un documento público, entonces, primero se llamó a los escribanos, los escribanos primero dijeron: «escúchenme, yo no puedo venir a las siete de la mañana, a las nueve de la noche, no, no». Después, que les cobraban mucha plata y, además, que lo único que están certificando que vos sos parte... que yo soy «M...» con DNI tal y tal y tal, pero no están monitoreando, ni dando fe de que se están cumpliendo pautas morales en ese consentimiento. Ese es mi trabajo".

Se le pregunta: *"Y en las primeras situaciones en que usted intervino como fedatario, el médico, en este caso el médico investigador, ¿cómo la miraba? ¿Hubo mucha resistencia?"* El entrevistado responde afirmativamente y continúa:

"Pero de a poco se fue dando un proceso en que se dieron cuenta de mi lugar, no solamente porque yo defiendo los derechos humanos del sujeto en investigación, sino que a ellos también le sirve porque hay mucha gente que después dice: «Yo no sé lo que firmé», por ejemplo. En ese caso me piden auxilio porque yo estoy ahí para dar fe de que ellos saben lo que firmaron, porque yo les hago que se tomen su tiempo. Inclusive, cuando quieren pensarlo con otra persona: «Usted consúltelo con su médico de cabecera, chárlelo, si está internado, después nosotros volvemos, en otro momento venimos»".

"Es decir, también hicimos una tarea docente... y, ahora, los investigadores nos reciben bien, a pesar de que esta nueva coordinación dice que hay muchos investigadores que dicen que mi función desalienta la investigación dentro del hospital. Por eso fue que el miércoles hubo una reunión muy, muy fuerte, muy terrible, porque yo tuve que suspender un consentimiento informado para que ingresara un niño al estudio donde se tomó el consentimiento sin mi presencia. Yo llegué diez minutos más tarde, y yo tuve que decir que a ese chico lo sacaran del protocolo".

Se le pregunta: *"En el proceso de consentimiento informado, mientras el médico investigador habla con el paciente, ¿usted puede intervenir y decirle: «doctor eso no es?»"*

"Puedo. Trato de que no, de no intervenir. Trato de... al principio, de solucionar cosas fuera del consultorio. Es decir, por eso te digo que fue una tarea docente, fundamentalmente,...y, a veces, en unos términos muy cálidos, cordiales, atentos, les digo a los participantes: «Acuérdense que ustedes se pueden arrepentir cuando quieran» ... «Sí, sí, dice el doctor, me olvidé de decirles». Y, al final, [los investigadores] me dicen: «¿Te parece que me olvidé de algo?», «No, no, está perfecto». Si se olvidó de algo, se lo recuerdo, con mi cara más gentil".

El entrevistado contin{ua:

"Vos sabes que esto fue un proceso para nosotros también, para los fedatarios. A mí me molestaba terriblemente tener que pedir los documentos nacionales de identidad. Entonces en el monitoreo, yo, nosotros, nos obligamos a poner nuestros propios documentos y a poner la matrícula del investigador a cargo, porque tenemos que estar todos en un mismo nivel. Sí, ellos tienen que presentarse con matrículas, con documentos nacionales de identidad; y los participantes también. Acá se necesita participante y testigo del participante, no [es así] en todas las provincias. Y está la figura de apoyo, que es cuando la persona entiende, pero no puede firmar. Un ciego, un analfabeto... que comprende, que asiente, que dice que sí quiere participar pero que no puede firmar, o no puede poner su nombre y apellido completo. Entonces, está la figura de apoyo, una figura nueva que surgió en el nuevo código civil".

"Nunca puede ser testigo ningún empleado del hospital, ni nadie que tuviera que ver... y yo no soy empleado del hospital, yo no estoy delegado por el hospital; estoy delegado por el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires".

Se le pregunta si se le paga por este trabajo:

"Me pagan... sí me pagan... me pagan. Me paga el hospital... a ver, el hospital recibe cierta cantidad de dinero de los laboratorios... entonces, se reparte. La gran parte se la quedan ellos, una parte los investigadores... lo que pasa es que... lo que estamos descubriendo es que hay mucha plata que se queda en algún lado, que no entra al hospital".

Se pregunta: *"¿Cómo te aseguras de que ellos* [los sujetos] *entiendan el consentimiento informado?"*

"La cosa es así: El médico de cabecera sabe que hay un estudio de investigación, tal y cual de traumatología. Entonces lo invita al participante a que se ponga en contacto con el investigador de traumatología que está haciendo el estudio. Tienen que darle el consentimiento informado en mano y explicarle y decirle: «Mire, este es el consentimiento informado, este es el estudio que se está por hacer, si usted tiene interés en participar, yo lo espero tal día y a tal hora, qué se yo. Pero primero lléveselo a su casa, háblelo con su esposa, con su esposo, si acepta, le puede decir a su médico de cabecera que sí aceptó». Y ahí le explica que tenemos que firmar un consentimiento informado, donde va a estar la monitora, el fedatario... En general, no es que le tomamos examen, pero tratamos de que, con sus propias palabras, por más difícil que sea el estudio, nos digan si lo entendieron o no lo que le va a pasar. Y lo entienden, lo explican claramente".

Una segunda pregunta: *"¿Y entienden lo que les va a pasar y entienden las obligaciones que adquieren cuando participan en un ensayo...?*

"Si", y el fedatario nos muestra los formularios que utilizan para verificar el consentimiento informado de los adultos y el asentimiento de los menores de edad. En estos documentos, que en el caso del participante adulto firma el participante, el testigo, el investigador y el fedatario, se indica que el monitor/a da fe de que el paciente reconoce:

- Que ha leído o que se lee en su presencia el formulario de consentimiento informado.
- Que tuvo la oportunidad de formular preguntas y le fueron contestadas.
- Que entendió que su participación en el estudio es voluntaria.
- Que puede elegir no participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento.
- Que no perderá ningún beneficio si así lo hiciere y que seguirá siendo atendido como corresponde de acuerdo a su dolencia.
- Que entendió los riesgos probables por participar del estudio.
- Que entendió la diferencia que existe ente un estudio de investigación y un tratamiento clínico.

El formulario para los asentimientos de menores es algo diferente, pero contiene el mismo tipo de información.

Se pregunta: *"Y el investigador que está haciendo el proceso de consentimiento informado, ¿cómo les explica algunas palabras como: aleatorización, placebo, randomización, doble ciego?"*

"Trata, trata... sí lo explican. La verdad es que lo explican bien". Sin embargo, el entrevistado explicó que tiene miedo de que los cambios que se avecinan terminen con todo este esfuerzo.

También, nos explica que el CEI del hospital exige que el investigador redacte un consentimiento informado sencillo. *"*[Es un consentimiento] *con un lenguaje más claro... es decir, lo tengo que entender yo, por ejemplo, que de medicina no sé nada..."*.

Los investigadores comentan: *"Pero llevas bastantes años en el hospital"*. A lo que responde:

"Sí, pero, bueno, hay muchas cosas que no sabemos y que nos las tienen que explicar. Y, además, mi función dentro del Comité de Ética es de miembro de la comunidad. Yo me despojo totalmente de mi posición y soy un miembro de la comunidad. Yo soy un paciente, entonces, «por favor, háblame clarito, sencillo, para que yo te entienda, y lo escribís clarito y sencillo dentro del consentimiento»".

"Este es el consentimiento que se le da al participante", que puede ser muy diferente al que preparó el patrocinador, *"pero lo hace el mismo investigador. Nosotros lo que hacemos es corregirlo. Entonces acá vienen las preguntas, estas que vos decís* [como] *qué obligaciones* [tienen]*... pero tienen que poner que* [los investigadores y el hospital] *cobran".*

Además, el entrevistado nos explica que:

"Los coordinadores de los estudios entregan a los participantes unas guías en las que les explican todo lo que tienen que hacer: análisis de sangre, todos los cuidados que tienen que tener, los alimentos que no pueden consumir..."

El entrevistado le pide a la entrevistadora que lea la frase: *"...si ha entendido la diferencia entre un estudio de investigación y un tratamiento médico"*... y luego comenta:

"...claro, porque este es el tema... que se hablaba de medicamento y en un protocolo de investigación no hay medicamento, es una droga experimental o, en todo caso, un medicamento experimental que no sabemos qué va a pasar".

Lamentablemente, se ha generalizado tanto el uso de la palabra investigación para referirse a un experimento.

Engaño o equívoco terapéutico o falacia terapéutica

Como ya hemos dicho, los participantes confían en lo que les dice el médico y, en algunos casos, esa confianza resulta en que no leen el consentimiento informado. Es muy probable que esos pacientes piensen que el médico, o el IP, les está ofreciéndo el mejor tratamiento y no sepan que están participando en un experimento. Esto es lo que se conoce como engaño, o equívoco, o falacia terapéutica. El sujeto de investigación no se da cuenta de que la relación con el proveedor de salud ha dejado de ser una relación médico-paciente, para pasar a ser IP-sujeto de investigación. Algunos entrevistados ofrecieron comentarios sobre este tema.

> *Me parece bien importante mencionar que, en épocas anteriores, esa confusión, ese equívoco terapéutico entre el tratamiento en sí mismo y el estudio de investigación no quedaba explicitado claramente, ni en los consentimientos informados, ni en la verbalización que hacían los investigadores principales. La diferencia entre el proceso de atención corriente y el seguimiento de ese sujeto con un determinado problema de salud y su inserción en determinado protocolo, con un tratamiento que iba a durar un determinado tiempo, ¿no? Esto es una cosa que se ha logrado cambiar... es uno de los trabajos que uno se toma, que quede claramente establecido* [en el consentimiento informado] *que* [a lo que] *los están invitando es a un proyecto de investigación, a una investigación, y también insisten en que los investigadores expliquen esa diferencia*. (Entrevista 17)

Vale la pena notar que no utilizan la palabra "experimento".

> *La Universidad Austral hizo una encuesta* [da el nombre de la persona] *apuntando más a la comprensión de los pacientes y algunas cosas eran interesantes porque la población que se atiende en el Hospital Universitario Austral es una población con un alto nivel de instrucción y de nivel socioeconómico alto y, a pesar de eso, era increíble ver como muchos no..., o sea, tenían esto de la interpretación falsa... (engaño terapéutico)... Pensaban que les iba a tocar la rama activa, no terminaban de entender que se podían retirar, que era para empezar que era algo experimental, que no era asistencia.* (Entrevista 19)

> *Bueno, luchamos con capa y espada contra el concepto de la falacia terapéutica de los ensayos clínicos, no estamos para nada de acuerdo con que los ensayos clínicos son una fuente de nuevo tratamiento, y creo que eso, digamos, divide aguas en los comités, más que en los comités, divide aguas en los centros que hacen investigación en nuestro país: los que creen, ya sea por convicción o conveniencia o por la razón que fuere, que los ensayos clínicos son una oferta de tratamiento respecto de los que no. Son dos mundos completamente diferentes... Nosotros creemos que no es un nuevo tratamiento, es un estudio de investigación y, como tal, conlleva cierta incertidumbre que obliga a hacer una investigación, precisamente, para salir de esa incertidumbre, si fuera un tratamiento no habría que hacer una investigación.* (Entrevista 9)

A la pregunta de cómo verifican que el reclutado entiende que no se trata de que le den un medicamento, sino que es una investigación, responde:

> *...que la gente sepa de antemano, antes de participar en una investigación, que esto existe y que es importante, pero que no es un tratamiento, es parte de esa educación global...Y, después, en el aspecto puntual, en la toma real del consentimiento, usamos diferentes instrumentos, por supuesto, depende, digamos... de cómo sea el estudio. Yo, en particular, prefiero siempre hablar con el participante... seguir un proceso, ¿no? Hablar con el paciente, hablar con los familiares que estén disponibles, interesados, darles las hojas de información al paciente, que se las lleven, que hagan preguntas, que si tienen un médico conocido de familia que le pregunten, que no hay ningún problema, que es una invitación a participar, y... que, por un lado, no tiene ninguna obligación, pero que al mismo tiempo es mi deber ofrecérselo si está disponible.* (Entrevista 9)

Este entrevistado considera que los ensayos clínicos son una forma de ofrecer esperanza al paciente, aunque sabe que no puede hacer ese tipo de comentario cuando lo invita a participar.

> *...uno no puede pretender que el paciente, por participar en un ensayo clínico, se le quite la esperanza de que* [el tratamiento que se le administre] *redunde en un beneficio personal y colectivo. Es inherente a su participación, pero eso no quiere decir que uno tenga que utilizar eso como instrumento para que participe. Eso corre por cuenta del paciente, y está bien que tenga expectativa de beneficio y de mejoría de su estado. Pero no, yo, como investigador, utilizar eso, no.* [No puedo decir para que] *tenga esperanza, porque esto va a ser, si sale bien lo va a ayudar.* (Entrevista 9)

Este mismo entrevistado, que también es investigador, llega a cuestionar si la protección que los CEI ofrecen a los pacientes limita su autonomía:

> *Eeeh... no me ha pasado a mí, pero he visto pacientes enojados porque dicen: "Pero, estaba esta investigación y a mí me interesa esta investigación, ¿Por qué el doctor no me la ofreció?" En eso también tiene un aspecto ético y ahí entra de vuelta el conflicto de la autonomía del paciente, y la decisión de los Comités de decir qué se investiga y qué no se investiga. Quizás,*

> *lo que un Comité decide que no se investiga para cierto grupo de pacientes era de interés, era de interés...* (Entrevista 9)

Sobre este comentario, lo que hay que aclarar es la necesidad de que al paciente le quede claro que el ensayo es un experimento y que muy pocos de los experimentos tienen éxito y, en caso de que resulte ser exitoso, quizás no podrá seguir tomando el medicamento cuando se acabe el experimento.

Temas que más se discuten en los CEI

Diseño

Varios entrevistados consideran que los estudios patrocinados generan poca discusión: *"...en realidad, los* [ensayos] *patrocinados vienen como más organizados, o sea, es una opinión mía, como vienen de países donde realmente la reglamentación es muy estricta, los laboratorios ya traen sus protocolos como más organizados, entonces no revisten mayores problemas técnicos"* (Entrevista 13).

Se pregunta a un experto en metodología si pueden alterar el diseño de un ensayo patrocinado y responde: *"No, se sabe que esas* [el diseño] *son cuestiones en las cuales es muy difícil intervenir, pero sí hemos intervenido en cuanto a la propia patología que entraba en consideración, la cuestión que tiene que ver con efectos colaterales, con la duración de los protocolos"* (Entrevista 17).

Por ejemplo, rechazaron un protocolo porque su duración era demasiado larga y había demasiados factores que podían afectar los resultados, no solo el producto en experimentación. Según este experto, no identifican problemas de diseño.

Según un abogado: *"Los diseños en general están bien, no hemos tenido grandes complicaciones"* (Entrevista 7).

Según un neurólogo, no se han identificado problemas de diseño: "...[pero] *tampoco hemos todavía recibido los nuevos diseños adaptativos o de conglomerados*" (Entrevista 19). El entrevistado considera que si los recibieran quizás tendrían que solicitar la ayuda externa para evaluarlos.

Los miembros de los CEI son conscientes de que los ensayos clínicos esta diseñados por prestigiosas empresas de países tecnológicamente avanzados que emplean especialistas. Dada la falta de especialistas en diseño de ensayos clínicos en los CEI, sus miembros aceptan los diseños que reciben. Según un estadístico:

> *En general* [los diseños] *están, o sea, nosotros los revisamos igual, pero, en general, están bien diseñados, porque ellos* [la industria que los patrocina] *tienen equipos, o sea, los grandes laboratorios tienen equipos estadísticos, médicos, que arman las cosas y las arman bastante bien, o sea, es raro encontrarles defectos en cómo van a analizar los datos, cómo calcularon el tamaño de muestra.* (Entrevista 18)

Se le pregunta si han hecho alguna observación estadística y nos dice:

> *Casi que no, por eso te digo que están evidentemente muy bien armados, o sea, le encontramos todos los otros conflictos, si bien revisamos la cuestión metodológica e incluso yo enseño a mis alumnos que lo metodológico es fundamental, que el consentimiento puede estar muy lindo, pero si estamos invitando al paciente a hacer algo que no va a servir, porque está mal diseñado y que la conclusión después no va a ser aplicable a nada, no es ético. Pero, en general, tienen esos grandes equipos de estadísticos los laboratorios, que es difícil encontrarles un error.* (Entrevista 18)

Consentimiento informado

La mayoría dicen que invierten mucho tiempo revisando el consentimiento informado y, como hemos visto antes, unos pocos CEI están presentes durante la firma del consentimiento. Esta inversión de tiempo es importante porque como dice un abogado de un centro privado de investigación:

> *La mayoría de las veces, en realidad,* [la revisión de los protocolos] *se enfoca mucho en el consentimiento informado. Nosotros siempre nos terminamos compenetrando con lo que va a leer el sujeto de investigación. Comprendiendo cuál es la población a la que en ese diseño se está apuntando, tratando de generar esa empatía, o ese ponerse en el lugar de ese sujeto, qué es lo que se le está informando.* (Entrevista 8)

En otro CEI de un hospital privado se generan discusiones sobre cómo se debe equilibrar el trabajo del CEI con el respeto por la autonomía de los pacientes, reconociendo que los CEI sirven para facilitar que los participantes ejerzan su derecho de participar en los ensayos clínicos:

> *La comprensión por parte del paciente de la voluntariedad del acto de participar y ese equilibrio difícil entre dar protección al paciente, pero, al mismo tiempo, respetar su autonomía. Es decir, muchas veces discutimos el alcance del consentimiento informado en el sentido de que, a medida que va pasando el tiempo, el consentimiento informado tiene cada vez más hojas y se transforma* [más] *en un documento legal que en una fuente, digamos, de información y de seguro para el paciente, de seguro en el sentido de sentirse confiado, no judicialmente, sino médica y éticamente...*
>
> *Y, digamos, hay una línea muy delgada en la que el Comité de Ética se transforma, hace una sobreprotección del paciente y la sobreprotección la entiendo yo como... digamos, la otra cara de la moneda... del desprecio o, en este caso, de no respetar la autonomía del paciente. Al mismo tiempo, creo que hay mucho desconocimiento acerca de lo que es la investigación* [experimentación] *clínica, la importancia de la investigación clínica, y de lo que se pone en juego en una investigación. Entonces, los Comités de Ética son necesarios para salvaguardar ese derecho al paciente.* (Entrevista 9)

Pertinencia del estudio

Un médico nos dice que no aprueba: "*...ningún ensayo de un medicamento que, por cualquier causa, no es accesible a toda la población... si una investigación no va a favorecer directamente a la población a la que es sometida la investigación*" (Entrevista 4).

Esta respuesta nos hace pensar que puede haber miembros de CEI que no tienen en cuenta que hay medicamentos que, por su alto precio, ni su seguro ni el gobierno de Argentina los podrán comprar.

En cambio, un profesor de bioética afirma que la falta de pertinencia no sería un motivo para rechazar el estudio, y rechazarlo generaría un problema:

> [Las prioridades de investigación para el país] *son* [estas enfermedades] *escasas... hay... el tema del Chagas... eso es verdad... y algunas otras enfermedades... pero me parece que quien lleva el rancho tiene interés en enfermedades cardíacas, presión arterial, diversos tipos de cánceres... No, no se rechazaría por eso. Y si un investigador tiene un Comité que rechaza ese proyecto,* [el CEI] *tendría un problema con la institución, ¿no?, y, ¿qué haría* [el investigador]*?, iría a otra institución...* (Entrevista 15)

El entrevistado reconoce que además estos medicamentos son muy caros. Se le pregunta si el Comité Provincial podría exigir que solo se hicieran ensayos clínicos sobre patologías que son prevalentes en Argentina pero que no son prioritarias para la industria porque no tienen un gran mercado en EEUU o Europa:

> *No creo que pudiera hacer eso, honestamente no, porque sería ceder el mercado a otras provincias que, si bien están menos avanzadas en algunos casos, acá hay algunas provincias que son pioneras, ¿verdad?, Buenos Aires 8 (la Ciudad Autónoma), la Provincia de Buenos Aires, Córdoba, Rosario, no sé, algunas otras, no es muy amplio el* [territorio en el que se hacen ensayos clínicos]*... está ampliando de a poco eso, se está ampliando de a poco, entonces no.* (Entrevista 15)

Accesibilidad al producto en estudio

Un médico hizo el siguiente comentario: *"...bueno, si no tiene accesibilidad a futuro, si no tiene alguna manera de llegar y si la única manera que tienen es, pues, comprometer a los Estados para que los laboratorios sigan ganando plata, yo no estoy de acuerdo en esa investigación"* (Entrevista 4).

El entrevistado afirmó que el CEI ha rechazado estudios por ese motivo. Lamentablemente, no preguntamos cómo el CEI verifica que ese producto en experimentación será accesible en Argentina.

En cambio, otros CEI luchan por el acceso al medicamento una vez ya se ha concluido el ensayo clínico, no durante su proceso de aprobación. Un asistente social nos explica que:

> ...[respecto] *al tema del acceso* [al medicamento] *cuando finaliza el ensayo, se pelea bastante el tema de si se abre el ciego o no cuando se demuestra que el paciente mejoró su estado médico con el ensayo clínico. La provisión del medicamento, y en eso sí hemos, como Comité, peleado bastante, por ejemplo, con una enfermedad autoinmune... que había terminado el ensayo... carísimo, costosísimo el medicamento y no se lo daban a la paciente, y... era una enfermedad autoinmune que se ve en reumatología, con efectos en el cuerpo por falta del medicamento y carta va, carta viene, carta va, carta viene, pasan meses, meses y meses, meses con muchas eses,... pidiendo la provisión de ese medicamento, con cartas, documentos, todo eso, o sea... Ahora han inventado los ensayos clínicos de extensión, que le dicen, que es abierto, pero para poder estar en la extensión tiene que haber estado en el primero, digamos, en el que es comparativo.* (Entrevista 16)

Uso de placebo y tratamiento estándar

Se acepta que no se debe usar un placebo si ya hay un tratamiento que no tiene efectos secundarios serios para la misma condición. Preguntamos la opinión a varios entrevistados. Un médico afirma que hay que: *"Asegurarse de que el paciente reciba el tratamiento estándar y que lo único novedoso sea el nuevo producto* [en el grupo experimental]*"* (Entrevista 9).

Así lo expresó un profesor de bioética:

> *Admitimos el uso del placebo en* [los diseños *add on*]*, nos parece un elemento adecuado siempre que no se prive al paciente del* [tratamiento estándar]*, porque el problema del placebo, que ha habido tanto debate, incluso en la reforma de Helsinki, es esta cuestión del doble estándar... El uso del placebo* [debe aparecer] *claramente expresado, obviamente, en el consentimiento informado, debe garantizar el acceso a la mejor atención, el gold estándar.* (Entrevista 15)

Un trabajador social explica con detalle lo que se debe hacer:

> *Lo que ellos llaman tratamiento estándar, en general, yo lo cuestiono. Les digo que necesitaría que me dijeran cuál es el tratamiento estándar. Si el tratamiento estándar de Argentina, con todo el respeto lo digo, es el mismo que el tratamiento estándar de España para la anticoagulación. Acá estamos como en la época de la carreta, ¿no?, que tienen que venir todas las semanas a ver el RIN* [prueba para medir el grado de anticoagulación] *y, en eso, la dosis, y resulta que hay un súper medicamento aprobado por la FDA y por la Comunidad Europea y también en Argentina que toman la pastillita y no tenés que hacerte el RIN.*
>
> *Pero, ¿qué pasa?, las obras sociales de los jubilados no se lo dan, ¿por qué?, porque dicen que este medicamento que es más barato cumple la misma función que el otro que es más caro. Entonces, ¿cuál es el cuestionamiento?, es decir, el mejor tratamiento estándar, las condiciones sociales son completamente distintas, de accesibilidad, sociales, son completamente distintas; entonces, es un medicamento que anda para todo el mundo y no somos todo el mundo.* (Entrevista 16)

Se pregunta a un abogado si los sujetos saben que pueden estar en un grupo placebo y responde: *"Sí, claro, sí saben, somos muy* [cuidadosos]*, en el tema de grupos de control con placebos somos bastante, digamos, estrictos en ese sentido... pero no me acuerdo ahora que hayamos tenido algún problema con pacientes por desconocer si estaban en un grupo u otro..."* (Entrevista 7).

Y añade que los ensayos controlados con placebo se aprueban: "*Muy pocas veces, es algo en condiciones muy limitadas, quizás con alguna metodología add on o, por ahí, en pacientes refractarios, es una condición por naturaleza casi compasiva, digamos, pero en general, no*" (Entrevista 7).

Estas respuestas tan positivas contrastan con los datos que hemos presentado en la primera parte y que extrajimos del registro estadounidense de ensayos clínicos. En Argentina, alrededor del 50% de los ensayos incluyen un grupo que solo recibe placebo, además, hay otros ensayos que tienen un diseño *add on*.

Anticoncepción

Un miembro del Comité Central de Ética en Investigación, del Ministerio de Salud de una jurisdicción, dijo que en el caso de ensayos que reclutan a mujeres en edad fértil se discute el acceso a anticonceptivos:

> *Tienen que proveer los métodos anticonceptivos para los pacientes. De hecho, bueno, una vez..., ese estudio igualmente no llegó a aprobarse en ANMAT, pero era un estudio en población en edad fértil y el protocolo, o sea, acá el aborto no está permitido, y el protocolo mencionaba el hecho de que si la mujer quedaba embarazada en el curso del estudio tenía que discutir con el médico las conductas a adoptar, eventualmente, interrupción del embarazo, qué sé yo, la verdad, acá no se puede.* (Entrevista 19)[38]

Almacenamiento de muestras biológicas para futuras investigaciones

Un estadístico y un médico nos hablaron de los problemas relacionados con la solicitud a los que participan en los ensayos de que autoricen el almacenamiento de las muestras biológicas que a veces se envían a BB en el extranjero:

38 En el momento de la entrevista no había legislación que permitiera el aborto en Argentina, pero eso ha cambiado.

> *Últimamente, lo que más discutimos es el tema* [del almacenamiento] *de las muestras para investigación futura, eso todavía no hemos podido diferirlo* [resolverlo]. *Cuánto tiempo van a mantener las muestras una vez finalizado el protocolo, quién almacena las muestras.* [Son] *los conflictos más serios* [que tenemos] *con los investigadores... Porque con los consentimientos, uno les pide las correcciones, siempre pedimos, por eso también nos dicen que somos exigentes, porque siempre pedimos correcciones, porque a veces hacen unas traducciones que son imposibles de entender por el paciente, entonces, ellos se quejan de que nosotros siempre pedimos correcciones.* (Entrevista 18)
>
> *En la Argentina, hay una Ley de Protección de Datos Personales, y es una Ley muy exigente, tiene que ver con la historia, en este país, de desaparición de personas y demás. El mal uso de la información confidencial y dentro de la información confidencial y datos, lo que llaman datos sensibles, está la información de salud. Hay un problema grande cuando las muestras van al exterior, donde ya no aplica la Ley de Protección de Datos Personales local, entonces, ¿cómo garantizan los patrocinadores el cuidado de esos?, de los datos personales de esa muestra, ¿no?*
>
> *Eso también debería estar en el consentimiento y en el protocolo, que el uso de esas muestras sea exclusivamente para esta investigación y que no se utilicen en una investigación futura, para las que no está establecido, por ejemplo, el* [lugar de] *almacenamiento de esas muestras, o bajo qué jurisdicción. Entonces, a veces, los patrocinadores no dan respuestas claras, porque puede ser que esté en un lugar, después en otro, ahí hay un problema... La resolución más drástica que hemos tomado es que, en lo posible, que no se participe en subestudios de biomarcadores o muestras biológicas, porque hay un manejo incierto de las muestras, y no se puede garantizar al paciente la protección de los datos y qué se va a hacer con eso* [las muestras]. *Entonces, pedimos a los investigadores que, en lo posible, no participen de esos estudios, así de tajante, digamos. Hay estudios que no queda otra, por ejemplo, los estudios de oncología, que parte del estudio implica hacer análisis genéticos de la pieza, bueno, ahí no hay alternativa, pero si son subestudios, preferimos que no participen, no exponer a eso.* (Entrevista 9)

Póliza de Seguros

La póliza de seguros tiene como objetivo preservar los derechos de los sujetos, y sirve para asegurar una compensación y el tratamiento de los sujetos que resultan dañados como resultado de su participación en un experimento. En el pasado, o no había pólizas, o las pólizas las ofrecían empresas extranjeras sin oficinas en Argentina. Por lo tanto, cualquier reclamo tenía que presentarse en el país donde estaban las oficinas centrales, y en inglés, o en el idioma del país que lo recibía. De hecho, era algo imposible para prácticamente todos los que participaban en los ensayos clínicos. Tres médicos nos lo explican:

> *Lo que vi y lo que sí discutí fue cuando aparecía la póliza de seguros y su ejecución era en la Gran Manzana* [Nueva York]. *Yo decía, pero, ve, "¿ustedes ven a alguien llegando a Nueva York para hacer valer esta póliza de seguros?" Ni siquiera pensar en la accesibilidad, pensar en dónde está redactado. La redacción, en muchos de los protocolos, no sé si ustedes lo han visto también, esto es bastante común* [que] *no coinciden las traducciones. Nosotros lo hemos visto, eso sí es una exigencia que he tenido siempre. Cuando yo formaba parte del Comité Central sacamos la exigencia de que figurara el traductor oficial en la traducción, porque venía cosas que uno... yo, que hablo como Tarzán el inglés, la leía y sabía que decía otra cosa.* (Entrevista 4)

> *Yo me acuerdo de que cuando trabajábamos al principio con nuestros Comités había que tener un ojo aguzado al máximo para detectar pequeñas trampas en temas de seguro, temas de cobertura médica, de golpe, uno de los últimos que vimos en el hospital nuestro era el paciente que, por alguna razón, tenía que litigar, tenía que litigar en los tribunales de Nueva York, por ejemplo, por decir alguna de las trampas que traía esto, ¿no es cierto?* (Entrevista 10)
>
> *Mientras yo estuve ahí, estuvimos trabajando en hacer las reglamentaciones de las distintas cosas, por ejemplo, la reglamentación del seguro, que nos generó terribles, terribles problemas... Porque necesitábamos que en la Argentina y en Córdoba tuviera representación ese seguro, a mí que me importa que sea en Suisse Medical de* (...) *que tiene base en Viena, ¿para qué quiero yo eso?, yo quiero que tenga representación acá, por ejemplo, bueno, de esa cosa que es tan mínima y es elemental, en adelante, y, ¿cuánto tiempo va a durar el seguro?, dos años, tres, cuatro, ¿cómo va a ser?* (Entrevista 14)

Según nos menciona este médico, ahora los patrocinadores deben presentar: *"Un protocolo, el brochure, la póliza, no simplemente decir que: «sí tengo seguro», no, la póliza. También vemos cuánto es el monto, porque si vas a reclutar tal cantidad de pacientes en todo el mundo, hay que ver el monto cómo es* [si es suficiente]" (Entrevista 14).

Esta información es importante porque el seguro que contratan las empresas es para un medicamento cuyo ensayo clínico se puede estar haciendo en varios países y, en los ensayos de Fase III, el número de participantes puede llegar a ser elevado. Por eso, hay que asegurarse de que la cantidad contratada es suficiente para compensar a todos.

Además, una persona con experiencia de muchos años en diferentes CEI nos dice:

> ...[la empresa] *tiene que tener un representante en Argentina porque, si hay una dificultad, el paciente tiene que saber dónde ir en Argentina. Existe una exigencia, que en el Comité de Ética debe haber un abogado que entienda sobre póliza, por eso hay pocos de estos profesionales y por lo tanto forman parte de varios comités.* (Entrevista 3)

Un médico de un hospital privado explica que:

> [Las empresas aseguradoras] *están obligadas por ley a tener representación local, y uno de los conflictos que escuchamos con frecuencia de las abogadas es que delegan a la CRO la representación, pero el contrato se firma con el patrocinador, entonces, el patrocinador firma el contrato, pero no tiene representación local. Entonces delega en la CRO, pero la CRO no firma el contrato.*
>
> *Entonces, ahí ellas lo que dicen es: "¿cómo va a firmar un contrato con alguien que no tiene la representación local y legal... de las consecuencias peligrosas del estudio?" Entonces, es sobre un tercero y ese tercero, que es la CRO, a veces no está establecido en el contrato, eso es un punto.*
>
> *Después que la cobertura de la póliza que sea en el país y que no sea en el exterior que, eventualmente, si hay conflictos legales, que se puedan litigar. Que el hospital, el representante legal del hospital sea parte del equipo, digamos, de defensa de la institución... porque la mayoría de los contratos dice que el patrocinador se hace responsable de la representación legal, y lo que dice más abajo es que esa representación legal representa a los patrocinadores, no representa a la institución y que eso, ante un conflicto legal, puede dejar desamparada a la institución y al médico, porque no tiene su propia, su propia defensa.* (Entrevista 9)

Un profesor jubilado añade que el participante debe saber cómo activar la póliza: "*...en el consentimiento informado aparece toda esta cuestión de la póliza de seguro, del lugar donde recurrir, de los teléfonos a los cuales deben contactar, desde el investigador principal o algún otro investigador que debe responder, de los propios Comités de Ética, están los teléfonos*" (Entrevista 17).

El problema es que los participantes no reciben una copia de la póliza y no todos los CEI aseguran que la forma de consentimiento informado incluya toda la información necesaria y que la entiende la persona que está considerando participar en el ensayo clínico.

Algunos CEI han conseguido que se cambien los términos de las pólizas de seguro. Un médico que participa en el Comité Central de Ética de Investigación de un CEI de Ministerio de Salud provincial nos hace saber:

> *...o, sí hemos pedido cambios en las coberturas, nos ha pasado... también este que era un estudio en personas en edad fértil y que decía que no iba a cubrir malformaciones congénitas, por ejemplo, y bueno, si ocurría un embarazo en el transcurso del estudio, claramente tenía que estar comprendido y, también, ¿cuál fue la otra, otros cambios?, ¿cómo era que decían?, bueno, que no se cubrían o no incluía problemas preexistentes. Entonces, nosotros lo que dijimos es que tampoco podía ponerse de esa forma porque, por ejemplo, si una persona... un estudio que era, pongamos, no sé, para un problema digestivo, por poner cualquier cosa, pero supongamos que la persona es diabética, no tiene nada que ver con la patología en estudio y el fármaco que se está probando le hace descompensar su diabetes, y termina con un coma diabético, no puede quedar excluido de la cobertura un empeoramiento de una patología subyacente como consecuencia de la participación del sujeto. Y protestaron, y rezongaron, pero siempre terminaron cambiando esas cláusulas de la póliza, sí, eso nos ha pasado.* (Entrevista 19)

Un abogado de un CEI privado nos dice que en el momento de la entrevista en Argentina:

> *Hay dos modalidades* [de póliza de seguros], *una es claims made* [en base a reclamo] *y otra es por ocurrencia* [en base a suceso ocurrido], *son las dos modalidades contractuales para los seguros*[39]*. Nosotros siempre preferimos la que tenga mayor extensión de cobertura, a pesar de que ahora, por el Código Civil, el plazo de protección que tiene un paciente es de 3 años, antes era de 10. Después vemos el monto de la póliza, que sea más o menos aceptable, y que no exista ningún tipo de limitación de responsabilidad, ¿no?, cláusulas de limitación...* (Entrevista 7)

Y añade que demostrar la causalidad del daño del sujeto en un ensayo es complicado:

> *Bueno, a ver, sí claro, la relación de causalidad, digamos, que se establece a través de un juicio de responsabilidad, pero muchas veces se manejan con evidencia, si nosotros lo decimos, son indicios. Si esos indicios son graves, precisos y concordantes, como dice la ley, a muchas de las compañías les conviene, digamos, resarcir el daño antes que involucrarse en un juicio, porque van a pagar mucha más plata, porque van costos asociados al juicio, honorario de los abogados, o ese tipo de cosas. Pero, la verdad, la relación de causalidad muchas veces es a través de presunciones.*
>
> *He tenido casos, pocos, que tuve conocimiento, porque acompañé a los pacientes, como abogado independiente, ¿no?, en donde la industria... Era un caso de un evento grave, de una dro-*

[39] Cuando la póliza es en base a ocurrencia, suscrita con una vigencia específica, la aseguradora responde por aquellos acontecimientos que ocurrieron durante la vigencia de la póliza, sin perjuicio de la fecha de manifestación del reclamo. Es decir, reconoce todo reclamo originado en un acontecimiento ocurrido durante dicha vigencia, independientemente de la fecha en que se inicia el reclamo. En cambio, cuando la póliza es en base a reclamo, para poder acceder a la compensación, la póliza debe estar vigente. Se puede leer más sobre este tema en Roitman *et al.*(s/f).

> *ga en estudio que provocó rabdomiolisis, la famosa lovastatina asociada con gemfibrozilos provocaban la..., esa interacción estaba advertida, y en ese caso la industria sí... porque en ese momento creo que no tenían seguros, o los seguros están muy limitados, en esos casos, que fue un estudio de Bayer, lo puedo decir tranquilamente, ellos hicieron un acuerdo extrajudicial con los pacientes acá en la Argentina y otros fueron a juicio* [y lo ganaron]. *Algunos fueron a juicio porque no aceptaron el acuerdo, el ofrecimiento de la industria.*
>
> *Lo que pasó es que contra Bayer había dos pacientes, que estaban en un estudio, pero* [el medicamento] *ya tenía registro, por lo cual ya era un producto que estaba comercializado, un producto... pero había pacientes que venían consumiendo la medicación, porque estaban en un estudio de extensión, y venían consumiéndola hasta después del registro.* (Entrevista 7)

Un médico de un CEI privado comenta:

> *Sí* [probar causalidad es complicado] *no sé si es por legislación o el uso y costumbre, digamos... independientemente de la relación causal con el fármaco, lo que ocurra al participante ,por el hecho de estar participando, se considera que el sujeto está cubierto por el patrocinador, por un procedimiento, o digamos, por el hecho de que está participando. La ANMAT en ese sentido es bastante restrictiva, o sea, no importa que se diga que no tiene relación con el fármaco.* (Entrevista 19)

En cambio, para otro entrevistado este proceso no está tan claro: este especialista en bioética que no tiene conocimiento jurídico afirma:

> *Y el problema, yo diría, en la discusión ética* [es] *cuando se reporta un evento adverso grave, un fallecimiento, cómo vincular ese fallecimiento al medicamento que se está probando, ¿no?, porque el paciente, que en algunos casos son de altísimo riesgo, ¿verdad?, tiene probabilidades de su muerte, están determinadas de antemano.* (Entrevista 15)

Cuando se le pregunta quien hace esa relación causa-efecto, dice: "*El investigador, el médico que lleva adelante el trato con el paciente*". Sigue esta pregunta: "*¿Y, entonces, que hace el CEI?*", "*Nosotros, pues, aceptamos eso, receptamos eso y elevamos con mayor premura y datos de tiempo, me acuerdo ahora, al CoEIS, al SERFIS, al RePIS, que, en este estudio se han relevado estos eventos adversos graves, serios o hasta muerte*" (Entrevista 15).

Ninguno de los entrevistados con quien se habló sobre el tema de seguros pudo identificar un caso en el que se hubiera activado una póliza de seguros (Entrevistas 4, 5, 6, 7, 13, 18, 19).

Opiniones sobre diseños cuestionables

Ensayos de no inferioridad

Según un médico: "*En general no estamos de acuerdo con los de no inferioridad y yo diría que, si llega a nuestro Comité alguno de ellos, difícilmente va a pasar*" (Entrevista 10).

Un colega está de acuerdo en que el CEI debería parar los estudios de no inferioridad: "*Excepto en condiciones muy específicas, muy específicas, en áreas muy específicas donde la limitación de la oferta es real, no estoy hablando de la oferta económica, sino de la oferta real del medicamento, es mínima*" (Entrevista 4).

Otro colega tiene otro punto de vista:

> *Yo creo que, si no hay inferioridad en cuanto al efecto, a la eficacia, pero hay un mejor perfil de seguridad, sí son éticos. Porque puede suceder que un fármaco sea igual de efectivo, pero con menos efectos secundarios, con menos eventos adversos... para eso se hace el estudio en realidad. Uno, a priori, no puede saber si el perfil de seguridad es mejor o peor que el otro; después, el tiempo, los resultados nos dirán si habrá sido útil o no... la realidad es* [que] *muchas veces uno no lo puede saber si no lo somete a un ensayo clínico*. (Entrevista 19)

Un metodólogo es muy tajante: "*Personalmente,* [los estudios de no inferioridad] *me parecen una inmoralidad*"; y cuando se insiste sobre si los aprueban responde: "*Depende, depende, hay que mirar bien el protocolo, si está muy bien hecho, y los mecanismos de rescate... por ahí alguno se hace, pero no está muy bien visto, no nos gusta aprobarlos*" (Entrevista 23). Estas afirmaciones cuestionan la independencia de este CEI.

Un abogado de un CEI privado especializado en derechos humanos que tiene amplia formación bioética ofrece una justificación cuestionable:

> *Bueno, los estudios de no inferioridad nosotros los aprobamos, pero pedimos una condición, que haya un compromiso de mejora en cuanto a la accesibilidad. Por ejemplo, los ensayos de no inferioridad nosotros los aprobamos en la medida de que exista un compromiso del patrocinador y se lo exigimos, de que eso, si se hace, se haga para mejorar la accesibilidad. Es decir, que se presenten formulaciones para que tengan menor costo y que mejoren el acceso, pero cada vez hay menos estudios de no inferioridad, ¿eh?* (Entrevista 7)

Hubiera sido interesante indagar más sobre cómo este CEI entiende y se asegura de que haya esa accesibilidad.

En la Caja 31 incluimos la conversación con un médico que dirige la unidad de investigación en un hospital privado sobre los motivos para proponer ensayos clínicos de no inferioridad y cuando deben aprobarse.

Caja 31. Estudios de no inferioridad

El entrevistado es un médico que ha coordinado la investigación en su hospital privado (Entrevista 9).

"A lo largo de los años he observado cambios en el enfoque de los ensayos, creo que ha habido una sutil variación y, por ejemplo, la transformación más notable que yo he vivido, metodológicamente hablando, es la explosión de los estudios de no inferioridad"

Cuando se le pregunta si aprueban estudios de no inferioridad, responde:

"No muchos, tampoco tenemos tantos... pero evaluamos básicamente la pertinencia, pues más allá de los aspectos metodológicos, está la discusión grande [alrededor de si el estudio de] *no inferioridad es un vehículo para incluir esos productos que en realidad no aportan médicamente gran cosa, sino que son una forma de mantener patentes y mantener un mercado en pro de* [la industria]*...*

Ese sería el lado negativo de los estudios de no inferioridad. Por otro lado, tienen un lado positivo que es, si uno piensa en forma optimista, ¿por qué no?, también inocente, que los nuevos tratamientos van generando una diferencia respecto al anterior. Se supone que hay un momento que, para una determinada área o condición en particular, no tiene por qué haber algo que supere lo que ya existe.

En esa situación se pueden generar nuevos productos que puedan ofrecer una ventaja sobre lo que ya existe, pero que esa ventaja no sea estrictamente de eficacia, que pueda ser de seguridad, de seguridad en la prescripción, o de la formulación

farmacéutica; y que sea lo suficientemente relevante como para que haga una diferencia en la atención médica. En ese caso, un estudio de no inferioridad sería aceptable, por lo menos eso es lo que yo opino. De hecho, originalmente aparecieron los estudios de oncología, nuevas drogas que lo que demostraban en los estudios de fases farmacológicas... digamos, clínicas, antes de los estudios en Fase III, que podían tener una eficacia similar a lo que ya existía, pero con alguna ventaja en la toxicidad".

"Entonces... hasta que salieron los nuevos anticuerpos que han marcado la diferencia en el tratamiento del cáncer. Los quimioterápicos que habían salido por lo menos en la mitad de la década del 90 hasta el 2010, la única ventaja que tenían respecto a lo que ya existía era en la toxicidad, entonces eso era una ventaja. El problema es que se generó un ámbito, un ámbito no... una especie de lugar gris en el que no estaba bien establecido qué era lo que se entendía como no inferior, es decir, cuan no inferior tenía que ser un nuevo tratamiento para demostrar que no era inferior a lo que ya estaba".

Cuando se le cita fuentes publicadas en *Lancet* y *New England Journal* de autores internacionalmente reconocidos que afirman que los estudios de no inferioridad no son éticos responde:

"O sea, la discusión puntual es... yo tengo un tratamiento estándar A, yo industria farmacéutica quiero sacar un nuevo producto B, ¿sí?, lo comparo con A, que no tiene una eficacia establecida, está instalada como tratamiento estándar por un devenir histórico, más allá que puede haber estudios que lo avalen y demás.

Cuando empezaron a aparecer estudios cardiovasculares en estudios de no inferioridad, se decía: «bueno, si el efecto basal del tratamiento equis es este, y su piso efecto de eficacia es este, yo voy a considerar que el nuevo tratamiento no es peor o no es inferior si su efecto mínimo está por tal nivel», ese tal nivel es arbitrario, ¿eh?, y ahí está el problema. Entonces, cuanto más bajo yo pongo el piso, menos le exijo a un tratamiento nuevo. Esto se conoce como margen de no inferioridad. No había pautas para establecerlo, de hecho, en los estudios de cardiología no había pautas y para cardiología se empezó a utilizar el término de que, o la idea de que conserven al menos el 50% de la eficacia del tratamiento previo con el que se comparaba, ese 50% también era arbitrario, pero era un piso por lo menos personal.

Entonces, de ahí se extendió, digamos, de oncología se extendió a cardiología y después de cardiología se extendió a las otras especialidades; pero siempre con este margen de no inferioridad sin saber lo que eso significaba, entonces empezó a haber un abuso y nosotros lo vimos en neurología. Por ejemplo, con epilepsia, en epilepsia salió un estudio famoso, tan famoso que no me voy a acordar el nombre, de... creo que fue el primer estudio de levetiracetam para el control de crisis parciales en... para el control de crisis parciales entonces utilizaban como tratamiento estándar la carbamazepina.

Ahora, resulta que la eficacia de la carbamazepina no era algo que estuviera perfectamente demostrado y que uno pudiera decir: «bueno, el efecto de la carbamazepina va de acá a acá, y el piso del efecto de la carbamazepina es esto». Entonces, si uno arranca de un terreno pantanoso, el piso uno lo puede poner a diferentes alturas, total no hay un piso fijo, entonces ese es el problema que empezó a haber con los estudios de no inferioridad".

"Lo mismo en Parkinson, en otras áreas de la neurología y eso todavía no está aún definido, ¿no?... Después, otra discusión está en ¿quién decide qué va a la no inferioridad y qué no?; por supuesto no lo decidimos los médicos, sino, los médicos pasamos la actividad asistencial, sino, bueno, la industria farmacéutica, esa es otra discusión, ¿no?

Entonces, cuando comparo B con A, resulta que demuestro que B no es peor que A, siempre asumiendo que no hay un piso estandarizado. Entonces, el ejercicio teórico es ¿qué pasa si por alguna razón A sale del mercado?, resulta que ahora tenemos un producto B, que se transforma en el tratamiento estándar, que nunca demostró eficacia real ni contra placebo, ni contra otros productos en términos de superioridad. O sea, lo mínimo que uno le exigiría es que sea superior al placebo, ¿sí?, pero pasa a ser

aprobado, no porque tenga una superioridad sobre el placebo, sino porque no es peor que lo que ya estaba, que tampoco tiene una eficacia a su vez completamente aclarada.

Entonces, el ejercicio teórico puede seguir, ¿qué pasa si ahora B sale del mercado porque aparece un efecto...? resulta que aparece una droga C que puede ser no inferior a B, pero que ya no tiene nada que ver con la eficacia original. Eso es lo que en algunos tipos se llama como bioclin, como un biodesgaste... que a medida que va pasando en el tiempo, van saliendo productos al mercado y los que se fueron aprobando [a partir] de estudios de no inferioridad, no tienen la eficacia demostrada. No solo eso, sino que pueden tener una eficacia menor de la que se esperaría con placebo, porque nunca fueron comparadas con eso".

"Y después está el contrato ético con el paciente, es decir, hay un artículo que, no sé si es de Mario Negri, que dice algo así que... el contrato con el paciente sería algo así como: «Mire, le proponemos participar en un estudio que, en el mejor de los casos, el producto que estamos estudiando no va a ser peor que lo que ya existe, y lo que ya existe no sabemos cuan eficaz es, pero si sale al mercado, esto le puede beneficiar». O sea, hay un contrasentido implícito, es decir... bueno, en ese sentido, es un doble sentido antiético, digamos, uno es el contrato con el paciente y el otro en que quiere demostrar una eficacia que en realidad no está, digamos".

Ensayos con placebo

Un médico que es jefe de la unidad de investigación en un hospital privado explicó:

> *Creo que* [los estudios controlados con placebo] *tienen su lugar solamente cuando está claro que no hay ningún tratamiento estándar para esa condición puntual o cuando* [un producto] *se compara con placebo sobre el tratamiento de base. Es desde el principio de equipoise para todos los pacientes.*
>
> *Es una situación que va a ser menos común, porque hay variantes de tratamiento para todo, entonces el límite entre lo que se establece como que no hay un tratamiento estándar y sí hay un tratamiento estándar a veces es difícil, pero no soy de los que creen que de ninguna manera deberían hacerse estudios contra placebos, yo creo que depende, depende de la situación.*
>
> *Sí que cada vez son menos, y sí que hay una tendencia, un abuso de comparar contra placebo, y bueno. De hecho, diría que la principal razón por la que citamos a los investigadores principales de los estudios cuando hablamos de sus estudios en el Comité, es para estar seguros de que ofrece el estudio como tratamiento comparador,* [para ver si] *cumple con los estándares de esa patología.*
>
> *Uno, la mayoría de las veces no es especialista* [en esa patología, por eso] *tiene que consultar al investigador si* [el tratamiento] *ese sea el* [que se utiliza habitualmente]*, y que el nuevo producto es un agregado que se está comparando con placebo, porque en esa situación puntual no hay un tratamiento estándar razonable que esté disponible. Sí, esa... creo que esa es la condición, digamos, sine qua non. Que esté claramente establecido que no hay un tratamiento estándar con el que se compara, ¿sí? Si no, el placebo no tiene lugar.*
>
> *Después está la discusión metodológica, la discusión metodológica sí propende a que siempre haya placebo, porque es la única forma de demostrar la eficacia real del producto, pero bueno, forzar eso es...* (Entrevista 9)

Pregunta el entrevistador:

> *Y aquellos estudios que como que está un poco enmascarado el placebo, es decir, por ejemplo, en reumatología; estudiar aquellos pacientes con AR [artritis reumatoide], y que han sido resistentes al metotrexate y, bueno, les siguen dando metotrexate siendo resistentes al metotrexate versus la droga que están probando, ¿qué te parece? y también sucede, por ejemplo, en diabetes.*

Respuesta:

> *Claro, sí, en neurología también, y en oncología pasa mucho con estos tratamientos de tercera línea, de cáncer de pulmón metastásico y demás. Entonces, en esos pacientes, ¿qué hacen los oncólogos fuera de un estudio de investigación?, bueno, algo intentan. El problema es la definición del tratamiento estándar en esa situación puntual. Entonces, entonces ahí uno se encuentra con que una guía de tal sociedad científica dice una cosa, otra sociedad científica dice otra, y en tales lugares se acostumbra a hacer una cosa, y en tales lugares se acostumbra a hacer otra. Entonces, ¿qué es lo que se define como tratamiento estándar? No estoy hablando de la aspirina para el infarto de miocardio, ya está establecido, estoy hablando de la situación gris.*
>
> *A lo que voy yo es que es cada vez más difícil demostrar que no hay un tratamiento estándar para una situación puntual en la que se quiera utilizar placebo, pero no estoy en contra de que se use en algunas situaciones... porque hay gente que dice: "No, contra placebo no se debería investigarse nada". ¡No!, depende. U otros te dicen pensando en lo estrictamente metodológico, bueno: "Todo debería ser comparado con placebo, porque es la única forma de demostrar eficacia". No, ni una cosa, ni la otra... Yo, digamos, creo que cuando evaluamos un estudio que tiene un comparador placebo, la lupa está, digamos... el lente de la lupa es más gruesa, eso es lo que opino.* (Entrevista 9)

Un cardiólogo añade: "*...inclusive no estamos de acuerdo con los estudios con placebo salvo que no haya un tratamiento eficaz, etc., etc., eso seguro no lo* [aprobamos]" (Entrevista 10).

Ensayos siembra (Fase IV)

El mismo cardiólogo explica:

> *¿Qué son los famosos estudios en Fase IV? Son los de mercadeo, me* [los] *han venido también a ofrecer muchas veces. El fármaco está en el mercado, se está vendiendo y vienen del laboratorio y le dan una planillita para que sus pacientes* [o] *los pacientes de determinado doctor llenen, o yo mismo llene en forma muy simple tres o cuatro efectos adversos de un medicamento que, a su vez, se le tiene que recetar al paciente. Que no se lo proveen ni siquiera, están creando un mercado, y la recompensa son los congresos nacionales o internacionales, según cuántos pacientes uno ha reclutado de esa manera y cuántos... Eso, no hay forma de que lo podamos ni saber, eso se maneja en privado en un consultorio privado entre el visitador médico y el médico tratante... No sé si se pueden controlar.* (Entrevista 10)

Otro entrevistado dijo que cuando un estudio de Fase IV pasa por el CEI: "*...ha habido algunos estudios donde... en realidad, corresponderían a Fase IV y como son medicamentos que ya están aprobados y comercializados, los patrocinadores dicen que no los deben proveer*" (Entrevista 19).

Uno de los entrevistados que se considera metodólogo no sabía lo que era un estudio siembra, y tampoco había oído hablar de estudios adaptativos, ni estudios cesta, ni estudios plataforma (Entrevista 23).

Un médico miembro de un CEI comercial dijo:

> *Corresponde planteárselo desde* [la perspectiva] *de la población. Entra una molécula en Fase IV extremadamente cara e impagable para gran parte de la población, y tenemos mucha tuberculosis, tenemos Chagas, y en realidad se investiga... Una de las cosas que tratamos de hacer es promover investigación, hacemos bastante investigación básica en Chagas en la facultad, esto no tiene nada que ver, ¿no?, con la industria farmacéutica, nosotros como médicos, porque creemos que son enfermedades olvidadas. ¿No? O de poco interés, digamos, para la industria farmacéutica... lo que también es cierto es que el compromiso que tiene la industria farmacéutica cuando investiga en un país, después de ingresar esa droga, es mucho mayor que si no se investigó en ese país.* (Entrevista 6)

Esta afirmación no responde siempre a la realidad, porque en América Latina se han hecho ensayos clínicos de productos que una vez aprobados por las agencias reguladore de EEUU ni siquiera se han registrado en las agencias reguladoras de América Latina, y otros que si se han registrado no se comercializan o su elevado precio los hace inasequibles (Homedes & Ugalde, 2016a).

Los contratos

En el sector público de Argentina se estuvieron haciendo ensayos clínicos durante mucho tiempo sin que hubiera contratos entre el hospital y los patrocinadores. Un entrevistado que lleva casi 20 años analizando ensayos clínicos y es profesor universitario nos cuenta:

> *Los directivos del hospital público tenían poco interés en que las cuentas de los ensayos clínicos estuvieran claras. Por ejemplo, en un momento, algunos de los grupos de investigadores abonaban el arancel..., pero no nos daban el acuerdo económico sobre cuánto se recibía para cada tipo de* [prueba] *de laboratorio, para cada diagnóstico por imágenes. Y* [lo que ellos recibían] *no era, digamos, el arancel mínimo, es decir, lo que vale una tomografía o una placa en Argentina. Ellos recibían mucho más que eso porque lo recibían en dólares o en euros.*
>
> *Entonces, empezamos a tratar de gestionar que... porque nosotros, como Comité de Ética, es que como no podemos obligarles a eso, pero el hospital sí. Entonces* [luchamos porque] *el director del hospital pidiera que si ahí* [en el contrato con el investigador] *figuraba que se abonaba tanto por cada determinación, que ese monto fuera al laboratorio, que por estudio por imágenes ese monto fuera..., pero eso nos costó bastante trabajo también con los directivos del hospital, digamos, que los directivos lo pidieran.*
>
> *No es que los directivos no quisieran que se divulgara la información, es que los investigadores les decían que ellos lo invertían en la sala, en que la sala esté más* [adecuada a sus necesidades]..., *entonces, también surgió hace unos años que hay salas del hospital donde se hace investigación, que están, o sea, como muy bien organizado todo y hay otras que no tanto.*
>
> *Entonces, había categorías de pacientes. El trato y el lugar donde estaban* [los sujetos de investigación] *era distinto al* [de los otros pacientes]. *Eso no debería ser así, nos costó bastante trabajo, pero bueno, lo estamos logrando. Ahora, ese dinero entra al hospital para lo que haga falta, pero los investigadores decían: "bueno, pero nosotros lo invertimos, porque fíjate*

> *qué lindo que tenemos esto, que compramos tal aparataje", pero a lo mejor el hospital podía usar ese dinero para otro aparato, algo que necesitara que no tenía que ver con esa sala, con ese servicio del hospital. Y costó bastante, nos costó bastante a nosotros convencerlo de que eso era así, que ese dinero no era para el investigador, era para la institución. La institución tiene que decidir en qué lo gasta.* (Entrevista 18)

Posteriormente, las jurisdicciones fueron ordenando el manejo financiero de las investigaciones. Por ejemplo, en la Ciudad de Buenos Aires:

> *Es un hospital público que se financia con el dinero del estado. En el año 2011 se organizó la posibilidad de hacer estudios patrocinados, con un contrato tripartito: el patrocinador, el investigador y el gobierno de la ciudad.*
>
> *...el patrocinador tiene que declarar, mostrando el contrato, cuánto va a invertir en el estudio de esa droga en ese lugar. Entonces, si va a invertir USD 10.000, tiene que depositar un 20 por ciento adicional en una cuenta bancaria, que se llama carga del investigador... [que] se utiliza para patrocinar investigación no patrocinada por la industria, se crea un fondo para becas de investigación.* (Entrevista 2)

Ese fondo lo gestiona la Dirección de Investigación del Gobierno de la Ciudad y el entrevistado insinúa que el dinero podría quedarse atrapado en la cuenta, pero, en principio, se debe invertir en becas para hacer investigación a las que se accede por concurso (Entrevista 2). Ese 20% también sirve para cubrir los gastos de luz, agua, limpieza, etc., del hospital y de personal (tiempo de enfermería, cocina...). No cubre los salarios de los investigadores porque deberían hacer los ensayos clínicos después de su horario laboral, aunque pueden utilizar las instalaciones del hospital.

Llama la atención que en ese contrato tripartito no figure el director del hospital. El director del hospital debería conocer todos los proyectos que se implementan en el mismo, debería poder verificar que los pagos que hacen los patrocinadores cubren todos los gastos relacionados con el ensayo y con los posibles eventos adversos que pudieran surgir, podría utilizar esos fondos para hacer las mejorar necesarias o para incentivar o contratar al personal que necesite, incluyendo personal para que gestione toda la burocracia relacionada con el ensayo clínico y el pago a miembros del CEI que no laboran en el hospital. Tal vez eso también contribuiría a que hubiera mayor continuidad en los equipos de investigación y no dependieran tanto de las preferencias o ideología de los líderes.

> *Si* [el que la realización de los ensayos se haga fuera del horario laboral] *se cumple o no, depende de cada jefe de unidad, ¿no? Es muy distinto cuando cada jefe de unidad está involucrado en el ensayo clínico a cuando no está involucrado. Todo jefe de unidad tiene que autorizar que se haga un ensayo clínico, yo no puedo hacer un ensayo clínico en mi unidad si mi jefe no me autoriza. Hay equipos enteros que se han desarmado porque a quien vino de nuevo jefe no le gusta la investigación clínica patrocinada y no la autoriza, y listo, se desarmó, no está más. No hay un criterio muy unificado, en general. termina siendo disputas entre personas.* (Entrevista 2)

Uno de los problemas no resueltos es cómo los jefes de unidad pueden acceder a los fondos que generan a través de los ensayos clínicos.

> *Ahora, cuando yo, jefe de servicio, y los tengo a ustedes que son parte de mi staff, y están haciendo ensayos clínicos y yo quiero recuperar, yo: "bueno, está bien, ustedes háganlo", porque yo sé que me va a ingresar un dinero que yo voy a poder usar para mi servicio,* [pero] *conseguir recuperar ese dinero es una pelea a capa y espada contra el director, quien lo usa para otras*

> *cosas. El uso económico final nos excede a nosotros* [al CEI], *nosotros nos limitamos al control de que las cosas se hagan en regla y en orden. Además, hay… lo que se llama, planilla de gastos hospitalarios, que… si tú haces electros y utilizas tinta y papel del hospital, tienes que pagarlo*. (Entrevista 2)

Uno de los entrevistados de la provincia de Córdoba nos explica que el dinero de los ensayos clínicos acaba pagando los gastos provinciales:

> *La vinculación más oficial que hay es la que tiene la institución, el Comité con el análisis de los protocolos, pero también con el Ministerio de Salud de la Provincia, que ya desde hace algunos años, conociendo más en detalle, lo que nosotros lo conocemos, el dinero que ellos reciben, pusieron también una tasa retributiva; de modo tal que, el Ministerio también cobra una parte*. (Entrevista 15)

Parecería que los entes jurisdiccionales están cobrando un impuesto a los patrocinadores de los estudios, y no hay mucha transparencia en cómo se utilizan esos fondos.

Se pregunta a una miembro de un CEI comercial qué es lo que analizan en los contratos:

> *Sí, a ver, eso fue una cosa muy discutida en la Argentina, qué evaluar, qué no evaluar, qué parámetros se toman, porque en el contrato hay un valor económico, entonces eso a nosotros nos costó mucho, como comité, de establecer. A ver, en principio ahí lo que se hizo fue lo siguiente: los abogados hicieron propuestas de contratos con lo que ellos evaluarían como abogados. Por ejemplo, si el seguro no tiene representante en Argentina y el sujeto tiene que poner un juicio a la compañía, entonces hay un problema… De todas formas, hoy día ya todos los seguros que están en los contratos tienen representantes en la capital* [lo cual no ayuda a un paciente que no vive en la capital]. *Entonces, la presencia de representación de la aseguradora es una condición para poder aceptar el contrato*. (Entrevista 6)

En el CEI se discute lo que resulta aceptable que gane el investigador, pero el entrevistado no quiere dar cifras e indica que los contratos no siempre son lucrativos para los investigadores, respuesta que es poco creíble, más adelante hay comentarios de entrevistados que dicen exactamente todo lo contrario. Por ejemplo, es poco frecuente que un ensayo clínico dure cinco años, como afirma. Las donaciones que indica también pertenecen al mundo ficticio. Su CEI es comercial y eso quizás explica el comentario.

> *Acá, en la Argentina, ojo, que económicamente, esto se los digo yo, realmente, yo, ¿no?, no, 5.000 dólares trasladado a 5 años es nada para un equipo de investigación, es una pérdida para el investigador… los investigadores hacen donaciones a los centros de salud… hay investigadores, que han tenido un número de pacientes para ganar dinero y han invertido mucho en el centro para los pacientes y, por ejemplo, se han transformado en centros, que antes no existían. En provincias, en la Rioja, antes, una persona tenía cáncer y si no tenía posibilidad de viajar, directamente no tenía ni la posibilidad de recibir quimioterapia, entonces todo depende de… obviamente, está en la ética de cada investigador*. (Entrevista 6)

Pero no indica los montos de las donaciones en relación con lo que ingresan los investigadores, ni la frecuencia de esas donaciones. Termina diciendo: "*…para decirlo con certeza,* [los investigadores, no menciona si son muchos o pocos] *nos dicen: «Yo gano con esto y, ahora, con este paciente me tomo más tiempo»… yo dudo que los investigadores acepten participar solo por lo económico*" (Entrevista 6).

No todos los CEI privados revisan los contratos porque cuentan con fundaciones que hacen esa labor. La presencia de fundaciones en los hospitales en los que se hacen ensayos clínicos se ha impuesto en algunos países europeos porque les facilita el manejo financiero de los estudios clínicos, incluyendo

la remuneración de los médicos. El CEI es parte de la fundación, tiene oficinas propias y personal administrativo contratado por la fundación. *"El Comité es aquí pequeño, después está aquí la Fundación ¿no es cierto?, que tiene en su instituto tres o cuatro médicos investigadores"* (Entrevista 15).

Un abogado de un CEI de una fundación privada explica que los CEI sí revisan los contratos:

> *Nosotros lo que hacemos es ver si el contrato incluye cláusulas que garanticen el derecho a la salud del paciente, durante y después del estudio. Ver si tiene contratado un sistema de derivación de pacientes en caso de que sufra un evento adverso, si está previsto en el presupuesto la contingencia para el acceso postensayo. Eso, a grandes rasgos, es lo que se ve en el contrato, que estén asegurados y que de alguna forma refleje el pago de cualquier inconveniente que tenga el paciente, porque hay algunos pagos que los hace el patrocinador y no la compañía de seguro. Muchas veces, por ejemplo, si hay un daño relacionado con el cuidado a la salud, lo hace el patrocinador y no lo hace la compañía de seguros.* (Entrevista 7)

Un médico de un hospital privado explica:

> *En los contratos, lo importante es que no contradigan lo que dice el protocolo y el consentimiento. Eso sí quizás es la primera pelea. Venían los protocolos en inglés o decían, en caso de contradicción, "prevalece el protocolo en inglés"; y se les respondía en inglés: "no lo aceptamos".* [Además, también decían:] *"en el caso de contradicciones entre el contrato y protocolo, prevalece el contrato". No,* [eso no es así], *prevalece siempre la hoja de información al paciente, porque hay una obligación con el paciente, y después se puede cambiar el protocolo, pero prevalecen las obligaciones de la hoja de información y el consentimiento informado.* (Entrevista 12)

Pago al investigador principal

Se ha considerado que los pagos que se hacen a los investigadores principales pueden tener un impacto en la ejecución del ensayo clínico. Si el aliciente de llegar a ser director de un ensayo se basa en el ingreso desproporcionado con relación a lo que ganan los médicos en el país, resulta lógico que se intente satisfacer al empleador y que algunos investigadores no actúen de forme ética, por ejemplo, pueden falsificar datos, incluir sujetos que no cumplen los criterios de inclusión y otras violaciones al protocolo. Estas conductas se han documentado en Argentina y en otros países (Homedes & Ugalde, 2014d).

En el sector público, es frecuente que los CEI conozcan los montos que recibe el investigador[40], pero no hacen mucho con esa información. Un Comité de Bioética provincial exige saber, por transparencia, cuánto gana el IP, pero eso no les gusta a los investigadores, quienes consideran que es un asunto privado en el que el CEI no se debe meter (Entrevista 1).

Un profesor universitario nos dice cómo manejan el pago al IP, y podría ser un ejemplo a seguir:

> [El investigador tiene] *su contrato, pero declarado, o sea que todo mundo sabe. Acá es público quién investiga, para quién investiga, cuánto cobra por investigar, cuánto son los gastos que tiene, porque a nosotros, como Comité de Ética... mi mayor preocupación como Comité de Ética no es que una persona gane mucho dinero, bueno, suerte para él...*
>
> *Mi mayor problema es que en esa investigación le prometieron* [a quien participa en el ensayo] *que le iban a internar, que le iban a compensar, que le iban a asegurar... es que vos tengas el dinero para cumplir con todas tus promesas. Para mí, como Comité, es mi mayor preocupa-*

40 Hay quien dice que, a veces, además de los pagos que pueden aparecer en los protocolos, las empresas realizan depósitos adicionales en las cuentas que los investigadores tienen en el extranjero.

> *ción. Después, si un médico gana..., obviamente que si es un dinero abusivo a mí me llamaría la atención, pero nadie gana abusivamente. Mi preocupación es esa, que si vos... un paciente tiene un problema y lo vas a internar en el hospital y vas a utilizar la cama del hospital, y los remedios del hospital, me devuelvas todo este dinero, me compenses. Para el hospital tiene que ser ganancia la investigación, no gasto.* (Entrevista 2)

Un miembro de un CEI de un hospital público: *"Sí* [vemos el contrato con el investigador], *tenemos nuestras limitaciones para evaluarlo, pero vemos, si los montos son exageradamente altos, bueno, se hace un llamado de atención. El contrato más alto que vieron era de USD 12.000 por paciente, una cosa así hace mucho tiempo"* (Entrevista 5).

El entrevistado considera que estos pagos tan altos representan un conflicto de interés, pero dice que eso fue hace mucho tiempo, que ahora *"...son sumas muy discretas, digamos, no le cambian la vida a ningún investigador"*, pero no menciona la cantidad (Entrevista 5).

Un profesor de metodología de la investigación confirma que se conoce el pago que reciben los investigadores, pero, como otros CEI no cuestionan lo que gana el IP:

> *...cuánto gana el investigador y eso, en realidad, nunca se lo cuestionamos. Nunca le cuestionamos eso, pero siempre uno lo pide porque, en un principio, como eso viene en el contrato, revisamos los contratos. Tenemos abogados que revisan los contratos.* [En el pasado], *el acuerdo económico era parte del contrato y* [los investigadores] *lo sacaban...*
>
> *Entonces presentaban el contrato y por ahí decía página uno de 20, dos de 20, tres de 20, y llegaba hasta la página 18, ¿y las dos últimas páginas dónde están? Entonces, ahí le pedíamos siempre esas dos últimas páginas, que eran la parte económica, entonces lo pedimos igual; nunca cuestionamos. Hasta ahora no ha pasado que les cuestionemos por qué cobran tanto.* (Entrevista 18)

Lo confirma un médico:

> *La verdad es que nunca hemos tenido, en ese sentido, problemas. O sea, los vemos, pero nunca hemos tenido un caso en el que uno diga: "uy, esto es una cosa totalmente fuera de contexto lo que están ofreciendo por esta patología". Los estudios más complejos, con más procedimientos o con dificultades para reclutar, obviamente, o de mayor tiempo de seguimiento, tienen un presupuesto mayor, pero si uno después lo prorratea por visitas y la duración, dice: "no es un despropósito", y los estudios más sencillos, o sea, nunca ha pasado. Es más, por haberlo visto como investigador, en general, el mismo protocolo, en Estados Unidos y acá, se paga menos acá, en dólares.* (Entrevista 19)

Cuando se menciona que los salarios de los médicos en EEUU y en Argentina son muy diferentes, el entrevistado contesta:

> *Sí, bueno, sí, sí, sí, ese es otro tema que la verdad que eso, nuevamente, caemos en la cuestión individual del investigador. Acá ha habido grupos de investigación en donde el investigador se lleva el grueso del dinero, y el resto del equipo cobraba centavos. Cuando, en realidad, si uno le paga a cada uno por lo que hace como debe, la realidad es que tampoco el investigador se hace millonario, independientemente de cuál sea su salario de base...* (Entrevista 19)

Un profesor de bioética nos dijo que no todos los CEI privados tienen información y cuando la tienen no hacen mucho con ella: *"Es vox populi digamos, que los investigadores ganan muy bien, porque ganan en dólares, pero nunca sabemos cuánto, cómo"* (Entrevista 15).

Un abogado de un CEI privado explica que lo que se paga al investigador no está en el contrato y piensa que está en el presupuesto:

> *...tenés que hilar fino para ver. La industria lo que pacta es un pago por paciente reclutado. A la industria le interesa, más que la calidad del investigador, la capacidad de reclutamiento. Acá hay médicos, jefes de servicios que se han hecho prácticamente millonarios con esas estrategias de reclutamiento de pacientes...*
>
> *Si vos fueses serio, la proporcionalidad del cobro del investigador está directamente vinculada a su posibilidad de seguir adelante o no con la investigación. Entonces, si vos decís que un investigador cobre, por paciente, 100 dólares, equipararlo a lo que signifique dos horas de consulta médica. Les ponés un poquito más, una exigencia un poco más elevada que la práctica asistencial, pero no 20 veces más, esa me parece una forma razonable de manejo, pero me parece que es decisión política.* (Entrevista 7)

Añade que nunca ha sido obligatorio saber lo que gana el investigador.

Un médico de un hospital privado explica que los investigadore reciben una compensación por los ensayos clínicos y confirma que no piensa que el tema es algo que deba interesar al CEI:

> *Nuestro hospital funciona en una manera muy diferente en este sentido, porque la mayoría de los médicos tenemos un ingreso más o menos similar. ¿Hasta dónde debe llegar ese ingreso?... no tengo una opinión formal sobre si él Comité debe intervenir en eso, aunque el Comité sí debe exigir la declaración de intereses financieros en la investigación, eso es seguro.* (Entrevista 9)

Otro entrevistado de un CEI privado comentó que esa información la tiene el coordinador del estudio, pero no llega al CEI, aunque debería llegar:

> *El coordinador sí... el contrato lo evalúa el coordinador, si uno lo pide, puede tener acceso, pero es un contrato en el que figura sobre todo el monto, es decir, cuánto cobra el investigador, cuánto le queda a la institución. Yo a esa información no tengo acceso, no, y no sé por qué nunca me llamó la atención.*
>
> *Sí me parece que es un dato totalmente significativo, significativo porque hace más visible el interés, no tanto por el conocimiento sino por el ingreso económico... Yo creo que, por la realidad económica de los profesionales médicos, es mucho el incentivo económico que tienen, para participar en ensayos clínicos.* (Entrevista 16)

Un médico dice algo bien diferente sobre este tema:

> *Sí, es relevante, en lo que no estoy seguro es que lo sepamos. O sea, creo que también forma parte de una parte de la mentira. Lo que sí puedo decirles es que nosotros vimos en el año 2009-2010, extraoficialmente, porque nunca pudimos ver los papeles, pero sabíamos positivamente que para un protocolo de alta complejidad en oncología* [el investigador] *estaba recibiendo entre 3.000 y 5.000 dólares por paciente, por paciente que intervenía*[41]. (Entrevista 4)

En respuesta a la pregunta sobre si el paciente debería saber lo que gana el investigador, un abogado con un gran conocimiento en ética de la investigación contestó:

> *Fue una gran guerra entre los Comités y los investigadores, porque los investigadores decían: "el paciente no tiene por qué saber cuánto cobro, qué estoy cobrando". Nosotros la ganamos*

41 En esa fecha, el sueldo de un oncólogo era de 1.000 dólares al mes

> [la guerra] *a medias, porque nosotros lo que dijimos, sí, y lo* [que] *hicimos poner en los consentimientos era que el paciente sepa que el investigador estaba cobrando, además de su salario, estaba cobrando de la industria, por llevar adelante ese estudio, eso sí lo hicimos.* (Entrevista 7)

> *Lo que el Comité exige, como parte del proceso de toma de consentimiento, es que el investigador declare los aspectos financieros del estudio, es decir, que nosotros... yo como investigador le digo al paciente: "mire que la institución cobra dinero por participar en este estudio, y yo como investigador también recibo dinero" por realizarlo.* (Entrevista 9)

A la pregunta de si han pensado que el pago que se hace al investigador puede afectar su conducta, por ejemplo, incentivar para que se violen los principios de inclusión y exclusión, un profesor de metodología de la investigación evade la pregunta y responde:

> *Sí, lo hemos pensado, pero, en definitiva, hasta ahora, lo que tratamos de comprobar bien siempre es todo lo otro y con los monitoreos, incluso, evaluar cómo se tomó el consentimiento, si el paciente realmente tuvo tiempo de leerlo y de llevárselo a su casa, que no sea una cosa coercitiva, todas esas cosas las revisamos.* (Entrevista 18)

La conclusión a la que podemos llegar es que la mayoría de los CEI no se han dado cuenta del impacto que puede tener el alto pago que se ofrece a los investigadores, sobre todo cuando se compara con los salarios de los médicos que trabajan en los hospitales. Los investigadores se pueden convertir en investigadores o más bien administradores fieles de las farmacéuticas y, si es necesario, violar las normas durante la implementación de los ensayos clínicos. Se han documentado casos en que se han violado los criterios de inclusión, se ha hecho un uso inapropiado de clínicas u hospitales, se ha monitoreado inadecuadamente a los sujetos de investigación, o ha habido fallos en el mantenimiento de instrumentos.

Revisión de los pagos al hospital cuando surge un evento adverso

Una de las preocupaciones es si el sector público acaba pagando por restaurar la salud de los participantes en ensayos clínicos que experimentan un evento adverso. Un entrevistado nos cuenta como lo evitan:

> *Yo controlo los papeles y después se hace un monitoreo en los estudios. Entonces, pregunto, bueno, vale, como van todas las listas de eventos adversos y vamos sacando, ¿cómo se solucionó? Si se solucionó con internación, tiene que haber un papel de compensación de esos gastos de internación. Eso está todo tabulado; entonces, este, un día de internación es tanto dinero, eso lo organiza el gobierno de la ciudad y pedimos el ticket de pago.* (Entrevista 2)

No indagamos si eso se hace con todos los participantes en ensayos clínicos que sufren eventos adversos, si se limita a los participantes que ingresan al hospital, ni si se hace para todos los participantes que ingresan por un evento adverso o solo con una muestra.

Se le pregunta como manejaría una situación en la que el gasto es superior al dinero recibido y responde:

> *...hay un seguro contratado para ese fin... nunca nos hizo falta. Hasta donde nosotros seguimos eventos adversos y nos ocupamos de ver que esa persona haya recibido todo lo que se le prometió; ahora, si esa plata para internación, los remedios, salió del bolsillo del investigador, de la compañía de seguros, de la agencia... la verdad es que eso..., yo no hago ese control, yo controlo hasta saber que la persona que sufrió el daño haya recibido todo lo que se le prometió.* (Entrevista 2)

Conflictos de interés

Todos los entrevistados con los que se habló de este tema reconocieron que había muchos conflictos de interés. Un miembro del CEI del Comité Central de Ética de Investigación del Ministerio de Salud jurisdiccional nos dice:

> *Siempre, siempre, de un modo u otro, hay un conflicto de interés, el tema es cómo se maneja ese conflicto de interés, pero los comités institucionales son más independientes que los privados* [a los que en este informe nos referimos como comerciales] *y hay miembros externos que no pertenecen a la Institución,* [sin embargo] *no dejan de desarrollar su actividad dentro de una Institución, y está desde el que le aprueba porque es amigo, o que no le apruebo porque me ganó el concurso para jefatura, o esas cosas pueden pasar…Y también, aunque uno muchas veces lo deja de costado, no digo que sea la realidad acá, con los públicos de Buenos Aires, pero en otro tipo de instituciones también hay una cuestión de querer aprobar por prestigio porque aquí se investiga o por los ingresos que también pueden traer los grants o la industria, o lo que fuese, o sea, que la cuestión económica está siempre* [presente]. (Entrevista 19)

Según un entrevistado algunos de los investigadores del hospital, incluyendo los que participan en el CEI, "*…tienen una actitud pro-industria, hay un conflicto de intereses terrible. Se entiende porque ganan muchísimo dinero comparado con lo que ganan otros médicos igualmente reconocidos en su profesión*" (Entrevista 11).

Además de dinero, hay que tener en cuenta el prestigio que gana el médico al ser contratado por una gran empresa farmacéutica global y otros beneficios no monetarios que obtienen, como publicaciones sobre los resultados de los ensayos en revistas reconocidas, o presencia en reuniones internacionales en las que coparticipan en la presentación de los resultados.

Un médico tiene otra opinión:

> *El CEI, por estar en un hospital de mediana y baja complejidad no ha tenido ese problema* [conflictos de interés]*, no ha sido un problema serio.*
>
> *Sí lo he visto en el Centro de Excelencia* [xxx] *o en el hospital de Clínicas y en el hospital Universitario, donde juega mucho el interés de toda la parte académica… ahí hay, porque, muchas veces, miembros del Comité están jugando en la aprobación de un protocolo: "ahora vamos a hablar de los problemas éticos", ¿cómo van a hablar de los problemas éticos? Si es el mismo médico. ¿Cuál es el grado de autonomía real si un médico le recomienda un tratamiento determinado, y si el tratamiento determinado es un protocolo de investigación?* (Entrevista 4)

Los CEI comerciales enfrentan problemas adicionales que pueden crear conflictos de interés. Un médico que ha sido director de ensayos clínicos para la industria lo explica: "*Y en el* [CEI] *privado, sí o sí, si no mueve, claro, desaparece, porque necesita su fuente de ingresos, es cierto que está full time, pero ahí el tema de la necesidad económica también juega*" (Entrevista 19).

Un entrevistado con más de 20 años de experiencia en CEI y que en el momento de la entrevista estaba en el CEI Central explica: "*Los CEI privados contratan tanto a miembros internos como externos para cumplir la función. Ahí existe un conflicto de interés. En los públicos no cobran nada, vienen sabiendo que quieren formar parte de un Comité*" (Entrevista 3).

Es importante conocer cómo los CEI gestionan los conflictos de interés. Un profesor de farmacología de un CEI comercial nos explica:

> *Nosotros hacemos investigación y nosotros obviamente no estamos,* [nos] *delegamos a nosotros mismos para la evaluación, ¿sí? Otro concepto es que, en la actualidad, los que evaluamos no somos investigadores farmacoclínicos, investigadores clínicos que aceptan estudios de la industria farmacéutica, porque sería para nosotros ser arte y parte, pese a que las buenas prácticas clínicas lo permiten. Las buenas prácticas clínicas dicen que si se abstienen de votar y de participar, pueden formar parte del comité. En un principio, en los orígenes de este Comité, siempre lo que se quiso fue la independencia en todo sentido, independencia de la industria, independencia del investigador, incluso independencia del centro también, ¿sí?* (Entrevista 6)

Contrario a lo que dicen las buenas prácticas clínicas, la membrecía del investigador en el CEI que decide la aprobación de los experimentos que va a dirigir y, sobre todo, su presencia en las reuniones en las que discuten sus experimentos tiene un papel perturbador en las discusiones, aunque no participen en las mismas. El resto de los miembros del CEI no se sentirán libres de expresar comentarios críticos sobre los experimentos si el investigador está presente, aunque no participe en la discusión de su protocolo. Incluso se ha discutido el impacto que pueden tener las relaciones profesionales cuando otros miembros del CEI son colegas o trabajan en el mismo departamento del hospital que el IP.

Un médico que conoce bien la conducta de las farmacéuticas porque ha trabajado para ellas como director de ensayos clínicos nos explica:

> *Cuando hay algún conflicto de interés ya sea, bueno, por estudios que sean... de la misma especialidad, o... si alguno de los investigadores forma parte del Comité,* [se exige] *que, claramente, no esté presente en las deliberaciones. Eso se va viendo momento a momento, es decir, no firmamos un documento..., yo he visto que hay algunos comités como que tienen así una declaración genérica, pero es algo sumamente dinámico, o sea, yo puedo hoy decir que no tengo un conflicto de interés y mañana no sé, puede ser de un patrocinador donde fui asesor, o es un estudio donde está, no sé, mi jefe como investigador o un colega, eso hay que hacerlo caso por caso, la definición del conflicto de interés.* (Entrevista 19)

Sin embargo, un abogado de un CEI privado tiene otra opinión:

> *Yo creo que el disclosure no es suficiente... hay que ir mucho más allá en el manejo* [de conflictos de interés]*... Ezequiel Enmanuel decía que es relevante el manejo porque nadie podía resolverlo con esa ética ultrapragmática típica de Ruth Macklin y toda esa gente... Ese es el delirio de esa ética principialista, ultrapragmática, ¿no?, el conflicto de interés hay que detectarlo y hay que actuar. Después está la gran discusión sobre si los conflictos de interés son leves, medianos o graves, en resumen, intervendrían de acuerdo a la gravedad del conflicto de interés, y ¿cómo medir la gravedad?... La definición tradicional de conflicto de interés, que también es muy laxa... A mí me parece que eso requiere una política de Estado.* (Entrevista 7)

Hay un CEI que, organizacionalmente, depende del Comité de Bioética del hospital, lo que según un entrevistado reduce un poco el efecto de los conflictos de interés en el funcionamiento del CEI. Así lo explica un médico de un hospital privado, que fue presidente durante más de 10 años del CEI.

> *En el* [nombre del CEI] *hay conflicto de intereses... hay investigadores que evalúan otros protocolos y hay gente que desde el inicio adopta una postura laxa. La única manera que teníamos todos, y yo como coordinador, de contrarrestar esas presiones era incluir a gente que venga del Comité de Ética y que no sean investigadores... Los investigadores podían* [estar haciendo evaluación de] *un estudio de otro investigador. A la larga* [el investigador] *era médico del hospital y podía adoptar una postura que no centrara el tema en el derecho del paciente, sino en la importancia de que haya muchos estudios de investigación.*

> *Así que nuestro CEI lo tuvimos y lo seguiremos teniendo, mientras podamos, bajo el paraguas del Comité Hospitalario de Ética. En otros lugares no funciona así, en otros lugares el Comité tiene regulaciones totalmente independientes y, es más, en algunos lugares algunos evalúan lo metodológico y otros lo ético de los protocolos. Nosotros evaluamos todo al mismo tiempo, porque consideramos que la gente que evalúa la ética tiene que conocer de qué trata lo metodológico y muchas veces ven fallas y contradicciones en esto.* (Entrevista 12)

Un trabajador social de un CEI de un hospital privado dijo que los miembros de los CEI no deberían cobrar, para evitar los conflictos de interés:

> *Te vuelvo a decir, hay muchos intereses de por medio, esto mueve muchos intereses, yo lo hice ad-honorem toda la vida; empecé a cobrar hace dos años, porque me dijeron: "la lego tiene que cobrar y necesitamos que cobres", pero no para que no me fuera, porque está dentro del reglamento. Pero yo lo hice porque tengo vocación de... No me parece que todo lo que es servicio tiene que ser rentable, ni... Bueno, la solidaridad es un valor, si, no, bueno, qué sé yo, y para mí era... no, no es algo que me quite el sueño, el no cobrar, toda la vida trabajé ad-honorem en el Comité, salvo dos años...* (Entrevista 16)

Mejoras que ha habido en el funcionamiento de los CEI

Un médico con muchos años de experiencia ha visto cambios positivos importantes en los CEI:

"Yo creo que si uno lo mira de afuera es notable el cambio, hay comités, hay reconocimientos de comités, hay criterios de aprobación de comités, hay reeducación de comités y hay aprobación de los comités iniciales, es que antes no había nada.

> *...hemos logrado muchos cambios, los cambios del embarazo, los cambios del consentimiento, los cambios de los tribunales en el contrato, los cambios de cobertura por efectos adversos, que en el contrato dice: "si no te lo cubre el plan de salud, te lo cubre...", no querido, y eso al americano le asombra, ¿no?, cómo si acá... claro, hay una ley en Estados Unidos que parte de los costos de salud es la investigación, no sé cómo es, no flaco, acá lo vas a pagar vos.*[42] (Entrevista 21)

Lo confirma un profesor de bioética que sigue teniendo preocupaciones:

> *...ha cambiado en parte, hay mayores controles, mayor seguimiento, pero hay algo de eso de David y Goliat, ¿no?, pero no tanto en el punto de vista económico, en el punto de vista en tamaño, de tarea, de dimensión; nosotros recibimos un protocolo, un consentimiento, un brochure.* [El ensayo clínico] *tiene 12.500 pacientes en el mundo, por ejemplo, hay un montón de lugares que están haciendo exactamente lo mismo, nosotros lo hacemos con nuestra población, con nuestra gente, bueno, eso nos preocupa sobremanera, la confidencialidad de los datos, la tarea de los consentimientos, la vigencia y el alcance de los seguros, el que no tenga costo alguno para los pacientes, el resguardo de salud posterior, que es más delicado...* (Entrevista 15)

Un miembro de un CEI de un hospital privado sugiere mejoras que pueden hacer los CEI:

> *Que los miembros del Comité de Ética tengan una formación en ética, que sea multidisciplinario, que... sus integrantes estén menos afectados por conflictos de interés potenciales, que*

42 Los centros de investigación privados tienen que garantizar la atención de los efectos adversos y tienen que tener previsto donde los van a internar.

> *en mi opinión no debería hacerse investigación clínica en una institución que no ofrezca el potencial cuidado integral del paciente y que sus miembros* [del CEI] *no sean parte de esa institución, y que no tengan conflictos de interés en esto de recibir beneficios por enviar a pacientes de investigación... Que los Comités de Ética no subroguen* [la revisión de protocolos] *a otras instituciones y que se limiten a esa institución por esto de que avalan, aprueban un estudio para realizarlo en esta institución, con estos investigadores y en estas condiciones.* (Entrevista 9)

Protocolos rechazados

Frecuencia de rechazos de estudios

Es frecuente que, cuando los CEI cuestionan los protocolos, el patrocinador o el investigador decidan no hacer el estudio en esas sedes. Consecuentemente, hay ensayos clínicos que no se hacen, pero que no han sido rechazados por los CEI, sino porque los investigadores/patrocinadores no responden a las preguntas que se hacen o a los cambios que se solicitan:

> *No lo sé ese número* [cuántos protocolos rechazamos]*, que salga un dictamen que diga "rechazado", hay muy pocos, lo que pasa es que le hacemos una serie de preguntas con un nivel de complejidad que se diluye... Ni las contestan, ni se presentan, ni nada, así, que nosotros digamos: "te prohíbo", el año pasado dos, no más... En los 10 años que yo coordino este Comité, diez; pero te insisto, tenemos una enorme cantidad de estudios que se evaporaron.* (Entrevista 2)

> *Salen muchos con observaciones y me pasó, pero hace muchos, muchos años, el haber desaprobado, pero en eso* [el investigador] *fue honesto, honesto, a ver... No está más ese investigador, era oncólogo y dijo: "pido disculpas por traer este ensayo". Y le digo: "más allá que si a vos como investigador, te parece que no es bueno, ni lo deberías presentar, sos el primero que tenés que decir" y, por supuesto, se desaprobó. Pero él mismo apenas lo presentó dijo: "yo no lo haría, no estoy de acuerdo"; pero, bueno, no sé para qué lo presentó, porque el hecho solo de evaluar es mínimo, pero es un ingreso que le entra al Comité, a la Fundación, al Departamento de Docencia, pero sí nos ha pasado de no aprobar, sí.* (Entrevista 16)

"*Un 10 por ciento,* [pero] *no es que no se aprueban, sino que pedimos cosas y se va demorando, y al final lo pierden. Ellos* [los investigadores] *dicen que lo perdieron porque ya se cubrió con otros centros, esos un poco menos...*" (Entrevista 18). Al comentario de que un 10 por ciento es bastante comparado con cualquier país u otro sitio responde: "*Sí, porque nosotros, bueno, nosotros pedimos todas esas cosas y por ahí ellos no aceptan, y entonces para nosotros es un rechazado, y si no a veces es directamente rechazado*" (Entrevista 18).

Los CEI de centros privados de investigación dijeron:

> *...no hemos tenido un rechazo total en los últimos años, porque nosotros, en general, no sé si será que nos tienen miedo, todas las recomendaciones que hacemos antes de la aprobación, cuando vemos que algo no está bien, en general nos han dado bola, como decimos nosotros, sí han modificado el estudio.* (Entrevista 7)

> *No hemos tenido rechazos. No se rechaza* [toda] *la extensión de un ensayo.* [Pero si se rechazan partes del estudio, por ejemplo] *en un ensayo de menores, la participación de una franja de menores en lo que es muestras para farmacogenética... Hay subestudios que los rechazamos porque no se ajustaban a lo que, a la normativa que nosotros tenemos en cuanto a lo que es investigaciones con muestras biológicas, ni tampoco se ajustaba a lo que nosotros creíamos que era lo correcto.* (Entrevista 8)
>
> *Hemos rechazado, tendría que ver la lista, pero no son muchos. Muchos se vinieron abajo porque los laboratorios no nos contestan. Sobre las CRO... quiere[n] quedar bien con el patrocinante, no le crean mucho problema, y cuando vienen las observaciones, la mayoría no observa nada, pasa, cuando hay uno que observa es el que retrasa. Nuestro Comité tiene fama de ver cómo aceleramos la cosa sin faltar a la ética.* (Entrevista 12)
>
> *No hay rechazos.* (Entrevista 15)
>
> *Rechazado, ninguno, digamos, rechazado, lo que pasa es que se dan de baja porque* [los patrocinadores o el investigador] *no corrigen lo que queremos, o sea, que de alguna manera es un rechazo. O sea, si ellos no cambian lo que nosotros queremos, no se aprueba, entonces no figura rechazado, pero pasado un año no se aprobó y quedó en el limbo.* (Entrevista 21)

Aunque la muestra es muy pequeña, se puede sugerir que los CEI comerciales o de centros privados con excepciones tienden a ser más laxos.

Rechazos por comités provinciales

Como se ha comentado, en algunas instancias, los CEI provinciales tienen que aprobar los protocolos que han aprobado los CEI institucionales y, en otros casos, los patrocinadores de los ensayos clínicos pueden apelar las decisiones que han toman los CEI institucionales frente a los CEI provinciales.

El Comité Central de la Ciudad de Buenos Aires observó que un CEI no había aprobado un ensayo clínico porque se tenía que hacer una biopsia a los pacientes, que no estaba indicada en el contexto habitual y constituía un riesgo, más allá de su participación en el ensayo (Entrevista 3).

En Santa Fe: "*El nivel de rechazo es de entre cuatro o cinco protocolos. No han sido tantos, pero sí debemos decir que nos hemos dado instancias de encuentro y de discusión con los investigadores, y los investigadores después traen a sus representantes de la...*" (Entrevista 17). Esto desde 2011 y, en ese periodo, han registrado 752 estudios clínicos (Entrevista 17). Otro entrevistado del mismo CEI dijo que se habían rechazado cinco estudios. Hay que notar que los entrevistados se refieren a todos los estudios clínicos, no únicamente a los financiados por la industria farmacéutica (Entrevista 1):

> *Uno fue un protocolo en niños con asma controlada, que ponían en riesgo con un producto que no tenía indicación en Estados Unidos, ni en Europa. Otro protocolo era una droga en dosis única que controlaba varias enfermedades cardiológicas. El tercero fue por una vacuna para la gripe cuyo control era un placebo, cuando había otras opciones, este último era patrocinado por el Departamento de Defensa de los Estados Unidos. El cuarto fue por la metodología para* [asegurar el] *ciego en el investigador y* [por los niveles de lípidos que se había establecido para] *el comité de seguridad en un estudio con dislipidemias. El quinto no me acuerdo.* (Entrevista 1)

Razones de rechazo de protocolos

Por problemas de diseño del estudio

> *Ahora se me viene a la cabeza el caso de la (polipill)... que eran cinco pastillas en una... que tomaba desde la diabetes, hipertensión, cuestiones metabólicas. Bueno, no soy médica, no puedo tener el vocabulario específico, ese fue uno de los protocolos que no se aprobó, porque tenía 5 años de duración; ¿cómo se interviene en ese caso? ¿Cómo se sabe cuál es aquel componente que está perjudicando a aquellos sujetos que son pacientes... que tienen enfermedades crónicas con determinados problemas en consecuencia y efectos colaterales?*
>
> [La entrevistadora comenta: *las enfermedades crónicas son crónicas porque uno no puede medir el efecto inmediatamente*] [El entrevistado responde:] *Sí, pero eran cuestiones que uno debe reconocer el componente, porque era un pool apuntando a distintas enfermedades crónicas con una sola pastilla, y en un momento determinado hay algunos problemas de salud que pueden dispararse de manera diferencial, no todos avanzan de la misma manera, porque no hay homogeneidad, y hay factores, hay determinaciones que hacen que esto no sea homogéneo...*" (Entrevista 17).
>
> *Muchas veces fueron de Fase II que decimos no, directamente rechazado*. (Entrevista 18)

Por el balance riesgo-beneficio para el participante

Un pediatra nos menciona que

> *...dos o tres que recuerdo fueron por cuestiones metodológicas, que no estuvimos de acuerdo, eh, una que recuerdo puntual fue porque nos pareció que investigar esa molécula en una población pediátrica, en la ecuación riesgo beneficio, no justificaba. Que ese fue un protocolo que cayó después a nivel mundial*" (Entrevista 6).

Un estadístico que es director de un CEI de un hospital dijo que rechazaron un estudio de una vacuna cubana contra el cáncer:

> *...porque la sobrevivencia era solo 6 meses... esa vez nos jodieron un montón los oncólogos.*
>
> [A lo que la entrevistadora dijo: *los oncológicos que se comercializan alargan la vida una media de 2 meses. Han salido cantidad de estudios documentando eso, que realmente lo que te añaden es nada y son productos muy caros. Es que a veces el significado de la palabra éxito para el oncólogo es diferente que para el paciente. Para el oncólogo alargar 2 meses de vida es un éxito, para el paciente no lo es*].
>
> [El entrevistado respondió:] *Claro, ah, ahora vamos a poner un poco más de atención ahora en eso.*
>
> *Había uno que... querían probar una droga nueva para la diarrea, o sea, que el paciente... que no era la colitis ulcerosa, sino que era algo que el paciente, no sé, en tres días se le puede* [curar]*... con una dieta..., y entonces un medicamento que no sabemos qué efectos puede tener, ese lo rechazamos. Nos criticaron un montón.*

> *Después otro que el paciente, por ejemplo, no lo rechazábamos, pero pedíamos que, como una de las drogas, o sea, como podía generarse una torsade des points, tenemos un cardiólogo ahí en el grupo, dijo que no, sin un electrocardiograma, el electrocardiograma tenía que estar dentro de los criterios de inclusión (el electro normal), o de exclusión (el electro alterado). Pero no quisieron hacer electrocardiograma como criterio para incluir, sí, y entonces bueno, fue rechazado, porque el patrocinador no aceptó, y no íbamos a permitir que entren los pacientes si no les hacían un electro, porque era un medicamento que podía generar* [ese efecto adverso]. (Entrevista 18)

Un trabajador social representante de los pacientes explica:

> *No hemos autorizado investigaciones de oncología, nada, en pacientes que tienen una* [esperanza de vida] *de 2 o 3 meses. No sacan nada, el fin último es el conocimiento y tenés otra herramienta para estos pacientes, en este estado de la vida, que son, qué sé yo, los cuidados paliativos, y someterlos a una investigación, no es ético. Esos sí, esos protocolos los hemos rechazado, porque lo único que les interesa saber es cuál es mejor medicamento, para una sobre vida de... te vuelvo a decir 2 o 3 meses, que tiene que ir todas las semanas a sacarse sangre, a hacerse eso, a hacerse el otro.* (Entrevista 16)

Por el tipo de producto comparador

> *A nosotros nos proponen un protocolo para una enfermedad reumática de la infancia y un biológico para un universo que su condición de estudio era que fueran resistentes a metrotexate, primera droga de elección, y cuando buscamos cuál era la droga con la que se comparaba, el biológico se comparaba con metrotexate.* [Los participantes] *eran resistentes al metrotexate, o sea que eso era un falso placebo metido.* (Entrevista 4)
>
> *...estudios contra placebos que consideramos que no era pertinente el placebo en estos casos. No tenemos la postura dogmática en contra del placebo siempre. Me acuerdo de uno, en este momento, la nitroglicerina en fisura anal versus placebo, entonces nos parecía que una cosa tan dolorosa tenés que hacerle al nuevo producto un estudio mensualmente de no inferioridad o de superioridad, pero no podés hacer contra placebo, pobre tipo, usted está destinado a sufrir cuando tiene un medicamento que... eso lo rechazamos de entrada.* (Entrevista 12)

El estadístico explica:

> *...algunos de los protocolos que hemos rechazado era porque no comparaban con el estándar de oro. O sea, esa excusa de que: "bueno, pero si ustedes en el hospital no usan* [el estándar de oro], *¿por qué no comparar con el que ustedes usan en el hospital?" No, si vamos a hacer un ensayo clínico para comparar, o sea, traen la droga nueva, traigan el estándar de oro que nosotros no tenemos, pero algunos los hemos rechazado y nos han criticado bastante por eso.*
>
> *Controlado con placebo que el paciente no reciba medicación no, no* [no lo aprobamos]*; ahora por ahí se nos plantean las disyuntivas a veces cuando es una droga, o sea, los dos grupos, las dos ramas tienen la droga estándar, bueno, la droga* [adecuada] *para ese paciente y a un grupo se agrega otra cosa y en el otro se agrega placebo para comparar* [con el producto experimental, estudios *add on*]. [De] *esos algunos hemos aceptado, otros no. Todos los pacientes reciben el tratamiento necesario.* (Entrevista 18)

En un CEI de un establecimiento privado sin ánimo de lucro:

> *Tenemos orgullosamente un protocolo rechazado, no sé si* [el CEI] *tienen otro anterior, pero yo participé de uno. Era un protocolo* [de un tratamiento] *para artritis reumatoidea y el comparador era una dosis de una medicación, pero menor a la dosis útil, y había una rama que era placebo, entonces, por ambos lados la cosa no andaba, porque no podíamos usar placebo ni teníamos por qué usar la dosis más baja...* [y se discutió] *el protocolo con el patrocinador* [no con el investigador] *nota va, nota viene del sponsor al Comité, y hasta que el sponsor dijo "bueno, no se hace en esta sede*". (Entrevista 20)

A la pregunta si se discutió con el IP o con el patrocinador, respondió:

> *No, el investigador principal participó, pero me parece que estaba más de acuerdo con el sponsor que con nosotros. Me parece, o sea, vino a una o dos reuniones y no se la notaba, era una mujer, no se la notaba contenta de venir a explicarnos nada, y fue el sponsor el que dijo: "bueno, no se hace en ese Centro", decidieron no cambiar. No sé si era fácil cambiar, porque como ya sabemos, se diseña en otro lado, no sé si había posibilidad de que lo cambiaran, pero bueno, no se podía aceptar ese protocolo, no fue que nosotros... no figura nuestra firma, no se aprueba porque antes el sponsor se lo llevó, pero me acuerdo la discusión, digamos.* (Entrevista 20)

Por la pertinencia del estudio, acceso y asequibilidad del producto en investigación

"*Un infectólogo presentó un protocolo de un antibiótico que no era aplicable a nuestro medio y lo rechazamos. Él... reconoció que no era pertinente*" (Entrevista 12).

> [Los estudios con medicamentos muy caros] *no, no, se desaprueba... Nosotros tuvimos un caso que no me acuerdo ahora, fue mucho tiempo atrás, no podría precisar, pero hubo un rechazo en términos del costo de mantener ese tratamiento y de poder comprar la medicación en el espacio de la salud pública, entonces no podíamos poner en situación de desigualdad a los sujetos.* (Entrevista 17)

No aprobaron un estudio con un medicamento que no iba a ser comercializado en el país: "*...no íbamos a exponer a nuestros pacientes y a nuestra población... incluso porque si después lo tenías que traer* [importar]*, hay que hacer toda una cantidad de trámites impresionantes, porque no se podía traer fácilmente*" (Entrevista 3).

Por dificultades para obtener un consentimiento informado válido

Un internista con siete años de experiencia en un CEI nos explica la decisión de su CEI:

> *Nos llegó un protocolo que, en realidad, no era para llevar a cabo nosotros, porque somos una sociedad científica, sino para tener el aval, que es importante. Nos llegó de una CRO, hace un par de años, en realidad era para utilizar en pacientes, no en emergencia, pero era una droga para probar en pacientes ventilados, y una droga que no* [se estudiaba si] *era mejor que... Son los ensayos de no inferioridad, que también tengo bastante cuestionamiento con eso. Entonces nos peleamos bastante, pero terminamos concluyendo que no, que no íbamos a utilizar una droga que no demuestra ser mejor que nada, en un paciente que no puede dar, por definición, su consentimiento, y a mí me parece que en experimentación, el consentimiento no debería ser subrogado.* (Entrevista 22)

Un representante de la comunidad explica la decisión de su CEI:

> *Lo importante y lo serio de este estudio que se rechazó es que se mintió a los padres y a los niños, Estos niños,* [de] *entre 13 y 17, ni siquiera necesitan el permiso de sus padres, es decir, necesitan el asentimiento de sus padres, pero el consentimiento lo dan ellos... Se tiene mucho cuidado en lo que se llama la "autonomía progresiva", es decir, la evaluación de dónde está ese niño o adolescente en su estadio de comprensión de la investigación. En este caso, se les mintió a los padres y a los niños.* [Se les dijo] *que se estaba haciendo esta comparación con este medicamento estándar con este otro medicamento y, en realidad, su objetivo final no era comparar, era directamente evaluar si este medicamento servía o no.* (Entrevista 11)

Problemas burocráticos

Un médico que trabaja en un hospital privado y preside el CEI nos presenta un problema bastante inusual:

> *La CRO firmó el protocolo, firma el contrato y el patrocinador no quiere firmar. Esto fue lo último: "Nosotros no tenemos obligación de firmar". Y, ¿cómo?, y la dirección, ¿dónde ponen el domicilio, el patrocinador por ejemplo? Nosotros consideramos que tiene que tener el domicilio en Argentina, no se puede hacer juicio en Estados Unidos. Es decir, millones de cuestiones de este tipo se fueron dando; el tema de los daños y beneficios...* [por ejemplo, el acceso gratuito post ensayo si el resultado es positivo]. *Pero hubo una discusión sobre si bastaba la firma de la CRO. Hubo gente en el CEI* [que dijo]*: "Es suficiente, es suficiente", por suerte se hizo una consulta al Comité de Ética Central y dijo: "No, tiene que firmar el patrocinador poniendo dirección". Entonces, ya cuando viene el protocolo, tiene que venir con ciertas cosas...* (Entrevista 12)

Por proteger las empresas locales

En Argentina, varias de las provincias tienes sus propios laboratorios que producen un número de medicamentos para uso local y, si son aprobados por la ANMAT, pueden venderlos en otras provincias o exportarlos. Argentina es un país que ha conseguido cierta independencia de la industria para satisfacer las necesidades nacionales de medicamentos básicos. Una política que vale la pena estudiar. Un miembro de un CEI provincial nos explica un caso especial:

> *Se rechazó un* [estudio con un] *medicamento porque el laboratorio de la provincia lo producía. Era un estudio de Fase IV, es decir, de propaganda del medicamento: ese fue uno rechazado. Nosotros lo fabricamos* [una versión genérica] *en la Secretaría de Salud, eso nos costó con el equipo de investigación ligado al laboratorio* [que había presentado el protocolo]. *Bueno, nos costó una reunión, pero que fue terrible, terrible, de acusarnos de que nosotros éramos los culpables de que la ciencia no avanzara, cuando en realidad se les explicó que uno no podía autorizar la ejecución de un protocolo con mujeres en uno de los efectores de la red de servicios municipales, porque justamente esa droga y el tratamiento era fabricado en el propio espacio de salud municipal y provincial. Era absurdo.*
>
> [Quienes ponían presión eran] *los médicos que iban a trabajar... los investigadores... El director de la instancia en donde se iba a llevar el estudio no tuvo la suficiente capacidad de negociación y de política. Estaba tan violento que se fue y nos dejó a los integrantes del equipo de Comité de Ética con los investigadores solos. Generalmente, los directores no participan, pero les invitamos porque se iba hacer en su hospital, por ser un conflicto de interés, pero en este caso la decisión de que no se iba hacer ya se había hecho y se quería que conociera las razones.* (Entrevista 17)

Consecuencias de los rechazos o cuestionamientos de los estudios patrocinados

En la provincia de Buenos Aires, si un CEI ha rechazado un ensayo, ese ensayo no puede ser aprobado por otro CEI (Entrevista 7). No cabe duda de que cuando algo relativo a ensayos clínicos se demora, se pueden esperar quejas y a veces enfados fuertes. Así nos lo comunican un buen número de entrevistados que representan diferentes disciplinas, aunque muchos son médicos:

> *Sí,* [quejas] *todo el día, porque eso es lo que quieren, que le aprueben el protocolo, pero tienen que pasar el examen y cuando hacen los cambios, se aprueba. Después se demora, y demora mucho más por la industria que por nosotros, ¿no?, pero alguna de las personas involucradas en el nuevo departamento venía a presionar: "Che, me dicen que hace 3 meses que está dando vueltas". Nosotros le decíamos: "Mirá, el CEI lo aprobó a la semana, ellos tardaron 20 días. El CEI le dio la respuesta a la semana, entonces no me vengas a joder". Pero la ANMAT demora muchísimo, la industria presionó a Macri, sacó el decreto el año pasado que decía que, si en 90 días no se expide, se da por aprobado.* (Entrevista 21)

> *No... no hay represalias, hay mal humor... sí, se enojan. Bueno, pensándolo bien, alguna vez sí, sí o comentarios después, ¿no?, no halagüeños para el Comité.* (Entrevista 19)

> *En tanto vos aceptés protocolos está todo bien, cuando los rechazás te miran mal... La cara visible es una, entonces la gente del hospital se pelea con uno, digamos: "Cómo no lo aprobás, o cómo ahora no reciben, o...", y la verdad que resulta difícil explicar una serie de cosas, porque también al ser los comités así formados, ¿no?, con muchas voluntades... Y, ¿Por qué se rechazó? Y ver si a los que lo aceptaron se les escapó alguna cosa que vos viste... o lo aprobaron porque no consideran las objeciones que uno pone ¿no?... En tanto vos aceptés protocolos está todo bien, cuando los rechazás te miran mal.* (Entrevista 22)

> *Bueno, los proyectos siempre se discuten confidencialmente y nadie sabe quién dijo qué; pero, muchas veces, cuando les pedimos cosas, nos miran con muy malos ojos, y a mí, como generalmente eso es un coto de caza de los médicos, la gente de guardapolvo* [los médicos], *a mí* [no es médico] *me han llegado a decir: "Y vos, ¿que título tenés?". Parece que no tuviera rango uno.* (Entrevista 23)

Aunque a veces se viola la confidencialidad:

> *Veinte minutos después* [de que] *salimos de la reunión y 20 minutos después, por el teléfono, yo me voy hacia el consultorio, me pasan una llamada. El Laboratorio* [nombre del laboratorio], *el representante del Laboratorio* [nombre del laboratorio]*: "Así que, si usted es* [el] *que está rechazando los protocolos... el hospital no va a recibir más...", vos vieras la amenaza, vos vieras, a los 20 minutos...* (Entrevista 14)

En Argentina, no hay una red nacional que sirva para alertar a los CEI sobre los protocolos que han sido rechazados. Tanto en la ciudad como en la provincia de Buenos Aires hay un registro de protocolos rechazados, pero el de CABA, en el momento en que se hicieron las entrevistas, no estaba actualizado.

> *Nosotros lo desaprobamos* [el protocolo], *pero después nos enteramos de que hubo otros hospitales que lo hicieron...* (Entrevista 11)

> *Los rechazos a veces generan otros problemas, porque el rechazo de un protocolo, digamos en un instituto, es aprobado en otro. Nos preguntamos por qué acá se rechazó y por qué allá se aprobó el mismo estudio, ¿cuáles son los criterios que hubo? No lo sabemos, porque esas cosas no se... lo sabe aquí arriba... no nos ha tocado todavía, tener que rechazar un protocolo que otro haya asumido.* (Entrevista 15)

Según un entrevistado:

> *Se hizo un intento para lograr apoyo estatal para armar una ley nacional* [que contemplara] *que hubiere una comisión nacional que permitiera más que nada, no para regular a los demás Comités, sino para tener un centro a donde llegara toda la información y de esta información se le avisara, y que uno pudiera entrar actualmente. Es bastante fácil... y empezaron en un momento determinado los laboratorios a decir el tema de la confidencialidad. No hacía falta nada, todo esto con poner: "tal estudio, con tal número, no se aprobó en tal, tal lugar", no se viola ninguna confidencialidad.* (Entrevista 4)

Se le pregunta si ayudaría a los CEI que hubiera un registro de ensayos clínicos rechazados, a lo que responde: "*Absolutamente*", y aclara que:"*centralizar la información, no es centralizar el poder... centralizar la información...* [permite] *ejercer mi libertad con mucha más información*" (Entrevista 4).

Dados los desagradables problemas que los empleados de un hospital crean a sus colegas que han rechazado o que requieren modificaciones a un protocolo, se puede sugerir que se podrían evitar si el protocolo se sometiera a otro hospital o institución para que decida si se debe aprobar o rechazar. La selección la podría hacer, al azar, el CEI provincial.

¿Se deberían rechazar los ensayos con medicamentos que serán inasequibles?

A algunos de los entrevistados se les presentó el siguiente escenario y pregunta: en este momento, la industria no dice a qué precio va a vender el medicamento, si es que se llega a comercializar, pero muchos, sobre todo los oncológicos, se están comercializando a más de USD 100.000 por persona, por año. En Argentina se podría estar experimentando con estos productos. La ANMAT podría decidir que en Argentina no se va a incluir en el formulario público ningún medicamento que cueste más de USD xxx por tratamiento o por persona/año. Los CEI, ¿deberían preguntar el precio de venta del producto antes de aceptar el protocolo y rechazar los protocoles de productos que vayan a ser más caros?

> *Absolutamente... a ver... si hay analfabetismo funcional, si hay incapacidad económica... todo eso habla de la accesibilidad a futuro. El creer que el Estado pueda ser obligado a comprar un medicamento costoso, porque los recursos de amparo se van a hacer hacia el Estado, ¿no?, es una forma de comprometer el accionar del Estado, o sea, uno puede saber mucho de bioética, pero si no sabe de políticas públicas está en problemas, si trabaja en ese ámbito.* (Entrevista 4)
>
> *Eventualmente sí... si el costo únicamente es un aspecto suficiente como para decir: "no, esto no se investiga acá", no lo sé. Creo que si es exorbitante sí, pero no sé, estoy pensando ahora en voz alta, no sé si debería ser una razón para... razón única.* (Entrevista 9)

Otros entrevistados tienen dudas o se oponen:

> *Si uno tuviera un país donde tiene un sistema de salud donde esté bien establecido todo eso, es muy probable que sea competencia de los comités, a ver, sería competencia siempre y cuando después uno tenga un sistema de salud que lo cumpla. El problema es que acá uno tiene que hilar con el sistema de salud que uno tiene, ¿entienden?, o sea, pensar algo hipotético, si uno por el momento no tiene una agencia de tecnología, y me es difícil pensarlo ahora, me es muy complejo.* (Entrevista 6)
>
> *Yo creo que, bueno, son unos de los cuestionamientos que, personalmente, vengo planteando en las reuniones del Comité, en estos medicamentos tan costosos, de qué sirve juntar números, cifras, para medicamentos que jamás nuestra población va a tener acceso, porque acá, en Argentina, han puesto una cosa que se llama... como el sistema de salud es mixto, PMO, Programa Médico Obligatorio, que es como una base, pero la base es acotada. Estamos, entonces, el sistema es acotado y si de pronto la ANMAT dijera: "vamos a investigar, solamente vamos a probar estos ensayos, donde el costo sea tanto". Me parecería un juego de mercado, no sé, no dejaría de ser un juego de mercado. Y yo, lamentablemente, dudaría de que sea para protección del pueblo, de la gente, aunque el organismo que tome o genere esa propuesta sea estatal, dudaría.*
>
> *Y bueno, es que cómo, a ver, uno dice discriminación, que es vulnerar, si uno discrimina por enfermedad o patología, estás vulnerando... si hablamos de derecho a la salud, estás vulnerando derechos, que se haga un listado de enfermedades, que solamente se puede investigar, tampoco me parece que, o sea... y habría exclusión también.* (Entrevista 16)

Un entrevistado está muy opuesto a que no se haga un ensayo clínico por el alto precio que pueda tener el medicamento. Para el precio de los medicamentos se debe manejar de otra forma, como NICE, o compras gigantescas como Brasil, pero no se puede parar una investigación. Para él, un CEI, sobre economía, solo puede cuestionar lo que se paga al investigador: "*Solamente puede llegar a ver cuánto le pagan al médico y cómo pagarían a un paciente... de hecho, tenemos reglas que tienen que ser parecido a* [lo que se hace] *afuera, por horas de trabajo de un empleado intermedio o si es médico, de un médico, qué sé yo...*" (Entrevista 21).

Control de calidad o seguimiento de los protocolos aprobados

Varios actores contribuyen al control de calidad y dan seguimiento a la implementación de los ensayos clínicos. Los primeros interesados en salvaguardar la integridad de la información recabada y el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas son los patrocinadores, quienes contratan a una CRO para que monitoree de cerca la implementación del ensayo clínico. La ANMAT puede hacer auditorías de los ensayos clínicos y los CEI suelen darles seguimiento, al menos anualmente. Los CEI, a su vez, están supervisados por los Comités de Ética Jurisdiccionales.

Como veremos, muchas de estas actividades de seguimiento son de carácter administrativo, se limitan a dar seguimiento a los eventos adversos y revisar que todos los documentos estén debidamente ordenados y tengan consistencia interna. Cuando se hacen visitas *in situ*, se anuncian para asegurar la presencia del IP y/o del coordinador, teniendo como efecto colateral que se elimina el elemento sorpresa y da tiempo a que el equipo de investigación se prepare y ofrezca la mejor perspectiva posible de su trabajo.

Además, la mayoría de los controles se centran en cómo el equipo de investigación recaba y almacena los datos, y deja de lado la experiencia del paciente como sujeto de experimentación y su comportamiento. Se informa a los participantes de los derechos que tienen, incluyendo que pueden abandonar "el estudio" cuando quieran, pero se hace menos énfasis en las obligaciones que adquieren al comprometerse a participar en un experimento para asegurar que los resultados sean válidos.

No se han hecho muchos estudios sobre el cumplimiento de las obligaciones que contraen los sujetos de experimentación. Como se ha indicado, en Argentina, la mayoría de los sujetos son ciudadanos de clase baja, con un bajo nivel educativo y que no siempre tienen acceso a medicamentos. Un buen número es reclutado por sus médicos tratantes, que reciben un pago por paciente reclutado. Se ha documentado la confianza completa que tienen estos ciudadanos en sus médicos, por lo que es poco frecuente que no aceptan incondicionalmente la invitación a participar.

Los pocos estudios que se han hecho en América Latina sobre la adherencia de los participantes en ensayos clínicos al protocolo han revelado que muchos de ellos no son conscientes de algunas de sus obligaciones y se automedican con herbolaria o medicamentos de venta libre o bajo prescripción, o acuden a otros profesionales de la salud cuando se sienten mal porque no quieren importunar al IP o al coordinador de los estudios. Estas transgresiones no siempre se informan al investigador, porque no quieren que los echen del estudio. Otra consecuencia de estas trasgresiones es que los profesionales que ven a esos pacientes desconocen que está participando en un ensayo clínico, aunque en algunas jurisdicciones hay mecanismos que permiten que el nuevo tratante se comunique con el investigador.

En definitiva, el comportamiento de los participantes en los ensayos puede afectar la calidad de la información recabada y por tanto el resultado del experimento. Como veremos, hasta ahora, el monitoreo que hacen los CEI y las supervisiones a los centros de investigación no abordan estos aspectos.

Monitoreo de los ensayos clínicos o de los centros de investigación por parte de los CEI

Los CEI deberían monitorear todos los protocolos que han aprobado una vez al año. La mayor parte de las veces, este monitoreo se hace a través de los informes de avance y de eventos adversos que les entregan los investigadores y/o patrocinadores y, algunas veces, incluyen visitas *in situ* a los centros de investigación. Los CEI comerciales parecen tener más recursos para hacer estas visitas.

Un CEI comercial ubicado en CABA dice que hasta el 2008 solo monitoreaban los centros de investigación cuando surgía algún problema. En 2008, empezaron a hacer monitoreo ético continuo, con causa y sin causa, a todos los centros de investigación que implementan ensayos clínicos aprobados por ellos y visitas *in situ* para estudiar la factibilidad de realizar ensayos en otros centros de investigación, en 2016:

> *En la actualidad hacemos monitoreos de factibilidad, monitoreos in situ y monitoreos, que nosotros los llamamos continuos o a distancia que es que, una vez por año, con la renovación del protocolo... evidenciamos todo lo que se hizo durante el año. Entonces, si se detectaron hallazgos en cuanto a* [por ejemplo]: *"no se presentó el primer paciente enrolado en los tiempos estipulados", "se detectaron* [desvíos de protocolo o eventos adversos...]". *Todo eso se reúne una vez por año, más allá de ir al lugar in situ...*
>
> *Se han monitoreado el 100 por ciento de todos nuestros centros de todo el país, en reiteradas ocasiones... Como tenemos un espíritu docente, nuestro objetivo siempre fue fortalecer... y si había que formar, formábamos, porque nos parece que, indirectamente, protegemos a los*

> *pacientes. Si nosotros vemos hallazgos que se solucionan con la formación del investigador y del Centro, lo hacemos porque sabemos que ese hallazgo con ese paciente no se va a repetir.*
>
> *Nosotros, permanentemente, tenemos un equipo de seguimiento que evalúa diariamente los informes de avance, los informes finales...y otra fecha que para nosotros es importante es la fecha del primer paciente enrolado,* [es] *el primer consentimiento informado que se toma, nosotros eso lo tenemos bien determinado en nuestras normas de procedimiento... a partir de ese momento... la protección tiene que ser absoluta* (Entrevista 6).

Visitas de monitoreo a los centros de investigación

Se pueden entender los problemas que enfrentan los CEI para hacer seguimiento a los ensayos clínicos con las respuestas que nos dieron en cada una de las cinco entrevistas con médicos (Entrevistas 18-22): "*No, nosotros no hemos llevado a cabo ningún monitoreo, si se refiere a eso, la verdad que es otra de las quejas que tenemos, digamos, no hay tiempo material para hacer los monitoreos*" (Entrevista 22).

> *Nosotros fuimos los primeros en hacer monitoreos internos de protocolos... un poco basado en lo que hace la ANMAT acá y entonces empezamos a hacer lo mismo, o sea, protocolos que veíamos que reventaban mucho... o un servicio tenía diez protocolos de hepatitis crónica, uno decía: "bueno, ¿cómo van a elegir?, o hubo muchos eventos adversos". Entonces, íbamos y los monitoreábamos igual que la ANMAT. En realidad, fue algo que primero era... la policía viene, pero desde el inicio nuestro espíritu fue educativo y funcionó. La gente estaba muy contenta.* (Entrevista 21)

Deberíamos haber preguntado por qué vieron la necesidad de duplicar el trabajo de la ANMAT.

A la pregunta de si la idea era monitorear al investigador o al paciente, respondió: "*a los dos*". Pero no entrevistaban a los pacientes: "*...lo que pasa es que no sé si es un rol del Comité de Ética* [de hacer el seguimiento], *tal vez, imagínate con 100 protocolos anuales, ponle 20, diez por protocolo, son 1.000 pacientes*" (Entrevista 21). Esta es una respuesta un poco impulsiva y poco pensada, pues no es necesario entrevistar a muchos pacientes para identificar las percepciones de los participantes en investigación y determinar si han entendido sus obligaciones y la forma de comportarse para evitar riesgos innecesarios. Además, como se puede ver en la Tabla 2, no puede haber ningún protocolo que revise 100 protocolos cada año.

> *De hecho, hacemos monitoreo del protocolo, no de la toma del consentimiento, por ahora, pero sí del seguimiento del protocolo. Me di cuenta de que repetimos lo que hace otro, pero no desde el punto de vista ético estrictamente. Leemos la historia clínica, miramos en qué momento, en qué horario, cómo se hizo* [la toma del consentimiento informado], *lo que dice el médico que lo hizo,* [es decir, vemos lo] *que está escrito, pero nunca hemos participado.* (Entrevista 20)
>
> *Hemos ido a hacer los monitoreos para revisar las historias clínicas y revisar qué era lo que se estaba consignado, los comprobantes de los viáticos para los pacientes que se tenían que trasladar, digamos, sí, ante algunos reportes de...* (Entrevista 19)

Este tipo de revisión se base en los documentos, es una revisión administrativa, no pueden saber si la información que se presenta es correcta o equivocada, no pueden saber si el que participa entendió el consentimiento, si entendió la explicación que le dio su médico tratante y qué es lo que lo motivó a participar, si los instrumentos estuvieron siempre bien calibrados, si las dosis fueron las correctas. Es decir, no pueden llegar a la conclusión de que el experimento se está haciendo de acuerdo con el protocolo

y menos si tanto el equipo de investigación como los sujetos cumplen con las obligaciones que impone el experimento.

Otro médico de un CEI de un hospital público de Santa Fe nos explicó como hacen el monitoreo *in situ*:

> *Los monitoreos los hacemos, pero nos vamos turnando... Nosotros le enviamos al investigador el aviso de que vamos a ir a monitorear tal protocolo, o sea, no le caemos de sorpresa en realidad, les avisamos que vamos a ir, vamos viendo cual* [protocolo] *nos toca para monitorear todos y, entonces, le hacemos un aviso de que vamos a ir, bueno, tal día, a tal hora. Entonces, dos de nosotros, dos del grupo, van y revisan que todo esté en orden, las historias clínicas, los pacientes, los controles que haya tenido que hacer el paciente, que no haya habido desvíos, porque a veces hay desvíos.* (Entrevista 18)

A la pregunta si los investigadores informan sobre los desvíos, dice:

> *Nos informan, pero, a veces, nos informan medio tarde y, a veces, no informan... El monitor de la industria farmacéutica lo hace* [vigila] *también. Ellos tienen la obligación de avisarnos a nosotros, o sea... todas esas cuestiones lo tienen ellos, nos hacen los informes, pero, a veces, lo hacen así como, o sea, a fin de mes y, a lo mejor, el desvío fue a principio de mes. Entonces nomás, el monitoreo es como que tienes que esperar a que te avisen, así hacen...* (Entrevista 18)

A la pregunta si entrevistan a los pacientes responde:

> *Sí, no es muy frecuente, pero a veces lo hemos hecho, ahora, últimamente, no tanto, pero antes sí, para ver todo el tema del consentimiento y, especialmente, cómo le plantearon, cómo fue la indicación* [la invitación a participar en el ensayo]*, si le dieron tiempo para pensarlo. Ahora, como generalmente son siempre los mismos investigadores y no hemos tenido mucho tiempo con tantas cosas* [por tanto trabajo]*, es que ahora entró todo junto, entonces no fuimos a hacer la entrevista a los pacientes, estos últimos meses no hemos hecho ninguna.*
>
> *Lo que sí hacemos es el monitoreo... con la coordinadora del estudio y con el investigador principal, que tienen obligación. La coordinadora del estudio siempre está, pero bueno, sabe que vamos a ir y está, pero lo que pedimos y que decimos que tiene que estar es el investigador principal, porque no nos alcanza con que esté la coordinadora del estudio, tiene que estar el investigador.* (Entrevista 18)

Es decir, no conocen si los sujetos cumplen con las obligaciones que conlleva un experimento para que se pueda confiar en el resultado que se consigue.

Un CEI de un centro privado de investigación de la provincia de Buenos Aires describió la importancia de sus actividades de monitoreo de la siguiente forma:

> *...la responsabilidad mayor está en el seguimiento que se haga en la conducción del estudio para corregir todas aquellas cosas que pueden llegar a generar un problema ético dentro de la institución, ese es nuestro alcance. Lo que suceda en el estudio a nivel global no solo tiene que ver con la documentación que está aprobada por el Comité, tiene que ver con lo que cada Comité, dentro de la institución, fue haciendo para que esa conducción sea ética, esa es nuestra tarea, que no haya problemas éticos en nuestra institución y ese escudo es para la institución.* (Entrevista 8)

Sin embargo, la Caja 32 confirma que el monitoreo es primordialmente de tipo administrativo.

Caja 32. Proceso de monitoreo de implementación de un ensayo clínico por un CEI comercial

El entrevistado es un abogado de un CEI comercial (Entrevista 6).

"Nosotros los monitoreos los hacemos por lo menos una vez al año, por nuestros procedimientos operativos, pero la idea es que si hay alguna situación que requiere que nosotros hagamos el monitoreo antes, ya sea por algún desvío, o alto reclutamiento..., la idea es que nosotros también lo planificamos antes.

...el monitoreo ético no se hace con el sujeto de investigación presente, el monitoreo ético se hace sobre las historias clínicas y los documentos que se fueron evaluando y aprobando... y trabajando en el estudio.

Nosotros lo que hacemos es definir [la duración del monitoreo ético en] *dos o tres días, en función de la cantidad de pacientes que tiene el estudio, y de la complicación que nosotros veamos que tiene el estudio... eh... Dos o tres días que son completos de monitoreo, donde el Centro pone a disposición todos los materiales del estudio; ya sean historias clínicas o los files del estudio, para que nosotros podamos trabajar.*

Lo que nosotros hacemos, es... en algún punto es similar a la dinámica que hace el patrocinador. Lo primero que hacemos es hacer una revisión de todo lo que es el archivo del estudio, donde están todas las aprobaciones regulatorias... vemos que esté todo lo que nosotros tenemos de comunicación [del Centro de Investigación] *con el Comité, que esté plasmado en ese file. O sea, nosotros lo que tratamos de hacer es que, ya que el Sponsor hace una revisión más exhaustiva de lo que a ellos les compete, a nosotros nos compete más esa relación entre el estudio y el Comité, digamos, o sea que toda la información del Comité esté plasmada en ese archivo.*

A su vez, obviamente, nosotros, muchas veces por descansar en el patrocinador, encontramos... o sea, hacemos hallazgos de que a lo mejor faltan autorizaciones, que están las autorizaciones regulatorias, pero no están archivadas en el file del estudio. Entonces, en ese caso lo que hacemos es: pedimos a la coordinadora que por favor las solicite y adjunte al archivo. Tratamos de que eso esté lo mejor posible porque ese es el reflejo de que, bueno, de que obviamente todo el mundo hizo su trabajo, previamente a que el estudio se ponga en marcha.

Además de revisar el archivo... revisamos todos los formularios de consentimiento informado. Vemos que no se hayan violado las páginas de firmas, que esté la documentación ... lo que es el DNI [documento nacional de identidad] *del paciente, el DNI del testigo, que haya una copia archivada, si se hizo o no el acto fedatario, si no se hizo en el momento en forma presencial lo que hacemos es hacerlo durante el monitoreo ético y para eso lo que hacemos es leer... cómo fue la toma de consentimiento informado y cómo está plasmada esa toma de consentimiento en la historia clínica, vemos que se haya dado toda la información, que se haya dado la posibilidad de hacer preguntas, y todo lo que marca la normativa. Vemos, también, que no haya violaciones a las páginas de firmas, entonces ahí lo que hacemos es un acta donde damos constancia de que estamos en ese acto haciendo la acción fedataria.*

... Revisamos también la historia clínica, no solamente la toma de consentimiento. Entonces, una vez que tenemos esa selección de pacientes, lo que hacemos es leer la historia clínica, revisar que esté toda la información que está en el consentimiento, también que coincidan. Revisamos que todos los eventos adversos que hayan surgido hayan sido seguidos por el investigador... para eso, en este Centro, se utiliza una planilla que está al frente de la historia clínica en donde se documenta qué evento adverso tuvo ese paciente, si está relacionado o no con la droga, si ya está cerrado. Entonces, lo que hacemos es hacer ese seguimiento, revisamos que todos los procedimientos de las visitas, obviamente, se hayan realizado en cada visita. Si falta algo, si se hicieron notas aclaratorias, también las revisamos porque nos lo marca la normativa y, bueno, también la bioética, que todo tiene que estar hecho en tiempo y forma y con una cierta trazabilidad..."

Esta larga explicación confirma que lo que los CEI consideran como monitoreo es una verificación administrativa de los documentos. Como parte de ese proceso, no hay contacto con los sujetos que participan en el experimento por lo que no saben si cumplen cabalmente las obligaciones que deben cumplir ni tampoco con el personal responsable del ensayo clínico.

Entrevistas con participantes

Se preguntó, específicamente, si los miembros del CEI han tenido contacto con los sujetos de ensayos clínicos. Aparte de la experiencia con los fedatarios nos explicaron:

> *Son excepcionales* [las entrevistas con los participantes], *cuando tenemos alguna circunstancia particular, cuando hay un efecto adverso... una situación como esta que nos llame la atención, de muchos embarazos,* ¿qué pasa *con este tipo que se le embarazan las...? ¿cómo explican las cosas?, ¿cómo hacen el uso de los métodos anticonceptivos?, tienen acceso... En el año 2012, 2013 por ejemplo, eso* [estas entrevistas] *nos llevó a una reforma, donde habíamos notado que los métodos anticonceptivos corrían por cuenta del hospital, no del patrocinador y que las chicas que querían participar de un ensayo clínico, jóvenes en edad fértil, tenían que ir a meterse en un circuito. Dijimos:* "*No, vos me tienes que garantizar esto, y tenés que dar un médico que..., o conseguís una ginecóloga obstetra o ginecólogo obstetra adicional o tus médicos se entrenan para hacer esto"; y..., no hubieron más problemas, de los métodos anticonceptivos se ocupa el equipo de investigación.* (Entrevista 2)

Al preguntar sobre los temas que conversan con los sujetos añadió que, más que problemas de entendimiento del consentimiento informado, encontraban problemas de memoria, pero que todos sabían que estaban participando en una investigación. Se le pregunta qué palabra usan para referirse al ensayo clínico y contesta: "*Es variado, protocolo, investigación*", pero nunca "experimento": "*Experimento no, no, «me están dando una droga nueva»*". Y aunque había dicho que en general no había problemas de entendimiento, nos dice:

> *Después, hay un montón de fantasías, que son bastante regulares: "A mí el médico me da la buena, no me da el placebo", sí, sí, sí. Nosotros monitoreamos muchos este estudio de* [PREP], *que nos interesa mucho, porque además es en paciente sano, en paciente sin HIV, y para mi sorpresa, el valor de lo altruista está muy presente, sé que el equipo que hace la investigación trabaja mucho sobre eso, dar a los otros...* (Entrevista 2)

Respuestas de otros CEI: "*Alguna vez, sí,* [ha habido problemas de entendimiento] *en todos estos* [15] *años, dos veces*" (Entrevista 23). "*No hemos tenido entrevistas directas con los pacientes. En realidad, una sola vez, en una paciente que estuvo internada por un evento adverso*" (Entrevista 19).

> *El Comité lo auditó un ensayo clínico. Ya existían indicios de anormalidades y encontró anormalidades muy serias y suspendió la realización del protocolo en el hospital. Se le comunicó al ANMAT, e inhibió al investigador principal del hospital de implementar nuevos protocolos... Se encontró múltiples anormalidades en las entrevistas con los pacientes, por ejemplo, que la firma del consentimiento informado se le pidiera después de que el paciente había ingresado al protocolo, no antes; o que el paciente no tuviera ninguna noción acerca de que estaba participando en una investigación y calculaba de que era parte de su tratamiento habitual ¿no? ¿qué más? bueno, después hubo otras anomalías así, de registros, pero, bueno, eran suficientemente graves como para suspender*" (Entrevista 5).

> *Figura en el protocolo que los pacientes pueden acercarse a nosotros. Ya te digo, el único acercamiento que tuvimos con el paciente de la denuncia, porque justamente cuando se habló de si era una paciente reclutada o no era una paciente reclutada la que había tenido la complicación, se le preguntó directamente a la paciente si había firmado y ella dijo: "sí, yo estoy en un protocolo de investigación", no firmado en el hospital, pero fue la única vez que tuvimos contacto con un sujeto de investigación.* (Entrevista 22)

Le preguntamos al entrevistado de Santa Fe (que como hemos mencionado anteriormente, nos había dicho que a veces hablaban con los participantes): *"Cuando entrevistabais a los pacientes, ¿qué encontrabais?"* Respondió:

> *No hemos tenido conflictos, en realidad, porque muchos de los protocolos que están ahora vigentes o todos estos nuevos son con pacientes de mucha historia en el hospital, que ya conocen a los médicos, que confían en los médicos. A ver si puede ser eso un arma de doble filo, ¿no?, pero... y que han estado en tratamiento, por ejemplo, con hepatitis B, la hepatitis C, o sea, hay gente que conocen el servicio, que confían en los médicos, son buenos médicos, al margen de que estén interesados en los protocolos por una cuestión económica en realidad, son profesores de la Facultad.*
>
> *Entonces los pacientes confían bastante, igual nosotros les hacíamos todo el monitoreo y ellos se quejan de que somos medio exigentes...* (Entrevista 18)

Se le pregunta: *"¿Pero, entonces, tú dirías que puede haber algo de confusión en el paciente entre lo que es someterse a un tratamiento y lo que es participar en una investigación?"* Y responde: *"Sí, eso yo creo que sí, eso creo que sí"* (Entrevista 18).

Un CEI comercial, que revisa protocolos que se implementan en diferentes partes del país, ha establecido métodos de comunicación con los participantes. Antes los participantes les llamaban por teléfono y tenían a psicólogas que no solo respondían sus preguntas, sino que también indagaban sobre el proceso de consentimiento informado y el nivel de satisfacción con el centro de investigación.

Luego empezaron a hacer encuestas electrónicas que se pueden incluso responder por teléfono. Al principio eran dos encuestas, una tras haber firmado el consentimiento informado y otra a los seis meses de estar en el estudio. Ahora solo les piden que respondan a una encuesta voluntaria y anónima. El objetivo de las encuestas era interactuar con los participantes y, según el propio encuestado, se diseñaron de forma apresurada y quizás no tengan validez interna. Sin embargo, ahora tienen más de 4.000 respuestas y les gustaría publicar los resultados porque: *"a diferencia de lo que creíamos, eran más agradecimientos que quejas"* (Entrevista 6). Sin embargo, no se puede pensar que una encuesta remplaza a una entrevista personal.

En noviembre de 2018, estas encuestas no incluían preguntas sobre el comportamiento de los entrevistados (por ejemplo, automedicación, uso concomitante de otros tratamientos, adherencia a las recomendaciones del IP). Además, según refiere el entrevistado, la página web de este CEI contiene información general sobre la importancia de la investigación clínica, y otros materiales educativos para los participantes.

Seguimiento a los eventos adversos

Los CEI reciben informes sobre todos los eventos adversos que ocurren a nivel internacional y en su centro de investigación. El plazo para informar sobre los eventos adversos depende de si es un evento adverso conocido o desconocido y de su gravedad.

Los miembros de un CEI hicieron monitoreo *in situ* cuando se internó a una paciente por un evento adverso y cuando murió una participante: "*Tuvimos un reporte de un fallecimiento y no nos convencía la clasificación del evento por parte del investigador, por lo que fuimos inmediatamente a ver qué era lo que había pasado, pidiendo todas las historias de la guardia, porque era una señora que ingresó por guardia y terminó falleciendo*" (Entrevista 19).

Cuando se pregunta quién paga por restaurar la salud de quien experimenta un evento adverso nos dice otro miembro de un CEI:

> *Sí, lo paga, lo paga el patrocinador, eso sí, y, en general, hemos tenido bastante pocos efectos adversos, o sea, vemos todos los eventos adversos del mundo, pero por suerte para nosotros de acá son pocos. Tuvimos uno la semana pasada... el paciente falleció, pero no era relacionado con la medicación, era una neumonía en un paciente con un cáncer. Era un sujeto de investigación y cuando empezó con problemas bronquiales, ellos suprimieron un ciclo y nos mandaron la notificación de que había un desvío en el protocolo porque no habían hecho ese ciclo, porque el paciente estaba con ese problema. En general, por suerte, no hemos tenido muchos, siempre vemos los* [que ocurren] *del mundo, porque te llegan todos, por lo regular.* (Entrevista 18)

Sería interesante explorar si la adjudicación de causalidad de ese fallecimiento se hizo de la forma adecuada.

Un CEI comercial detectó un aumento significativo de eventos adversos, que no figuraban en el *brochure*, entre los que habían recibido un tratamiento para la diabetes. Esa información se compartió con la ANMAT, los investigadores y el patrocinador. Al dar la alarma, uno de los investigadores se retiró del estudio. Eventualmente la FDA emitió una alerta, pero los ensayos clínicos no se interrumpieron y los pacientes inscriptos tuvieron que volver a dar su consentimiento (Entrevista 6).

Denuncias

Los miembros del CEI no recuerdan que los participantes hayan presentado denuncias o se hayan puesto en contacto con los CEI (Entrevistas 8, 11, 15, 17, 22). Solo se menciona el caso de un ensayo pediátrico en que la madre: "*se quejó directamente a la autoridad reguladora por falta de comprensión del consentimiento informado*" (Entrevista 3).

Como hemos visto en la sección de contexto, sí hay profesionales de la salud que han denunciado estudios furtivos a los directores de los hospitales y algunos de los casos que se dan en el sector público llegan a los ministerios de Salud correspondientes y estos los pueden referir a los CEI jurisdiccionales, pero no van directamente a los Comités de Ética, ni a los institucionales ni a los jurisdiccionales. Por ejemplo, el caso del participante analfabeto que llegó a un hospital público de Rosario que hemos mencionado en la sección de estudios furtivos: el responsable del establecimiento público lo denunció al Ministerio de Salud de la provincia, que se puso en contacto con el Comité de Ética en Investigación provincial (Entrevista 17). Este mismo entrevistado dijo que esa situación es poco frecuente, poque ahora el consentimiento informado indica a dónde deben acudir los participantes que experimentan un evento adverso; y los investigadores que trabajan en el sector privado ya no pueden: "*dejar* [al participante] *librado a su propia suerte. Era una cosa que sucedía en la medida que no estaba visibilizada toda esta cuestión de los ensayos clínicos, que ahora están más controlados*" (Entrevista 17).

Factibilidad de que el CEI interactúe con los participantes

Se pregunta a los entrevistados si creen que los miembros de los CEI podrían tener interés en interaccionar más con los participantes en los ensayos clínicos. La mayoría de ellos están de acuerdo en que debería hacerse, pero necesitarían más recursos.

Un entrevistado de un CEI privado de CABA nos dice: *"En nuestro caso, los miembros del Comité estarían dispuestos, sí, sí, estarían dispuestos, con limitaciones... yo tengo una posición absolutamente positiva hacia el CEI, lo que no tengo es una posición positiva a cómo está funcionando..."* (Entrevista 7).

> *Creo que podría hacerse* [visitas a los participantes], *tal vez habría que tener un poco más de tiempo dedicado al Comité, pero, independientemente de eso, uno puede organizarlo, puede programarlo como para, aunque sea en ese espacio de tiempo reducido que tiene asignado, que uno pueda entrevistarse con los pacientes, sí, creo que se podría.* (Entrevista 19)

Los miembros del CEI comercial no creen que sea factible hacer entrevistas con los pacientes por el gran volumen de participantes en los protocolos que han aprobado: *"Ese es el problema, ese es el problema, lo que pasa es que tenemos tanto n, que nos parece que no"* (Entrevista 6). Este participante no entiende que no se sugiere entrevistar a todos los sujetos de experimentación, solo algunos y, dependiendo de los resultados, proceder de acuerdo. Tampoco pensamos que se trata de una entrevista formal, si no de una conversación para saber si tiene algún problema para seguir las recomendaciones del médico y si no las sigue siempre, sus causas y posibles soluciones.

En la provincia de Buenos Aires, el entrevistado trabaja en un hospital privado. *"Bueno, nosotros tenemos el tema del fedatario"* (Entrevista 12). El entrevistador pregunta: *"¿Es suficiente eso". "No, no, porque nosotros pensamos que también debería existir un monitoreo, no solo al ingreso sino a lo largo de* [la investigación]*... y eso no existe"* (Entrevista 12). El entrevistador pregunta: *"Y, ¿por qué no lo hacen?"* Esta es la respuesta:

> *Porque no tenemos gente, ese es el primer problema que tenemos, nosotros teníamos tres fedatarios antes y ahora queda solo uno... el tema está que: ¿cuál es el perfil, digamos, que hay que conseguir una persona comprometida a muerte con el paciente?* [Nombre] *lo es, lo ha demostrado hace poco... hubo un conflicto, un médico se quejó que se había tomado el consentimiento informado casi a la entrada del quirófano... se sacó al paciente del estudio... el fedatario se puso muy duro y buscó el resguardo del Comité que le apoyó, que si no había firmado y ... sigue contra él una conducta de persecución.* (Entrevista 12)

Un entrevistado de un CEI comercial que está ubicado en la misma provincia estuvo de acuerdo en que el monitoreo ético de los ensayos clínicos debe ser continuo, desde que se revisa el protocolo hasta que se cierra el estudio. Para este CEI, el monitoreo ético facilita el contacto entre el investigador y el CEI, y a veces plantea cuestiones éticas que no habían surgido previamente. Pero no sería suficiente empoderar a los participantes explicándoles en que consiste la investigación biomédica al principio de su participación en el ensayo (Entrevista 8).

Los miembros de este CEI comercial dijeron: *"...nos gustaría también tener un contacto* [con los participantes] *un poco más informal, bueno... tenemos este espacio del desayuno de los pacientes después de la consulta, entonces la idea también es acercarlos, preguntarles cómo están"* (Entrevista 8).

Sin embargo, este acercamiento podría tener dos problemas: 1) es más difícil que los pacientes se abran y respondan a preguntas sensibles si están en una reunión grupal; y 2) como los desayunos se realizan en el Centro de Investigación, los participantes podrían pensar que los miembros del CEI son empleados del Centro y, por lo tanto, tampoco se atreverían a dar opiniones críticas sobre el equipo de investigación

y sobre su experiencia como sujetos. De hecho, los miembros de este CEI no son empleados del centro, sino que tienen un contrato con los patrocinadores de los estudios (Entrevista 8).

Se le explica al entrevistado que, en otro país, los miembros del CEI prefieren revisar los protocolos porque eso los mantiene al día, porque es científico, en cambio, hablar con la gente sería más de asistentes sociales y responde: "*...nuestro Comité* [es] *muy modesto, no sería ese el problema, al contrario, nosotros tenemos* [en el CEI] *obstétricas, tenemos enfermeras, tenemos trabajadores sociales, miembros de la comunidad, miembros de médicos jubilados, médicos en actividad...*" (Entrevista 4).

En Córdoba nos responden:

> *Yo estoy seguro de que la gente acompañaría esto* [mayor interacción con los participantes en ensayos clínicos], *pero cuando lo planteamos en nuestro propio Comité* [visitar a los sujetos], *¿quién lo va a hacer?, ¿en qué horario?, ¿con qué auto?, ¿a quién le cobramos esto?, no, no, entonces se arma un lío de plata, porque algunos* [dicen:] *"eso no sirve, no paga ni una cena", como decís vos, un café, nada, y el resto, y encima hay que hacer esto otro, ¿me entiendes lo que digo?, es muy material, ¿cierto?, pero es así"* (Entrevista 15).

Sobre la posibilidad de estar presentes durante la toma del consentimiento informado, se expresaron miembros de CEI de CABA.

Un miembro de un CEI público:

> *En realidad, lo que estábamos pensando implementar ahora, tal vez como un paso previo al tema de la entrevista directa con los pacientes, es entregarles una encuesta, o sea, como que le tengan que entregar los investigadores una encuesta con determinadas preguntas para ver si comprendió que se puede retirar, si entendió... En fin, diseñar una pequeña encuesta. Dándoles, ahí mismo, más allá de que esté en el consentimiento, pero mi sensación es que los datos del Comité, en el medio del farrago de la información del consentimiento, quedan como perdidos; en esa encuesta que estén bien a mano los datos nuestros para que nos puedan contactar.* (Entrevista 19)

Mientras que un miembro de un CEI de un centro privado sin ánimo de lucro explicó:

> *Sí, estoy pensando eso, se me ocurre más cuando se convoca a desconocidos a participar, eso* [estar presente durante la toma de consentimiento informado] *sería súper necesario, pero acá no trabajamos así, no hay llamados a la población en general, siempre son los propios médicos que están en contacto con los investigadores o son en sí mismo investigadores y, entonces, convocan a sus pacientes, o los trasladan al lugar donde saben que van a recibir la atención.* (Entrevista 20)

Un entrevistado de un CEI que operaba en un centro de investigación privado pensaba que quizás no es función del CEI hablar con los participantes y lo que se debe exigir es que los investigadores hagan las cosas bien, pues se requeriría más personal y aumentarían los costos:

> *Vos podés hacerlo como un protocolo de investigación y decir: "señores, consorcio de comités de ética en la Argentina, vamos a hacer esto a ver qué entiende la gente", qué sé yo, y decir: "che, se encontró que esto no cumple nada". Entonces, el Comité de Ética* [aunque después dice que no es función del CEI], *el investigador se va a asegurar* [de hacerlo bien]. *Pero crear otro cuerpo más para que vigilen los pacientes y que entiendan y... qué sé yo, es típico de nuestros países, que 500 tipos y ninguno hace nada, me parece, y de un gran esfuerzo enorme y además de un costo de mantenimiento.*

> *En cambio, si vos detectás el problema se lo tenés que tirar al tipo que es responsable y, ¿quién es el responsable?: el investigador que ni siquiera lee el consentimiento, pero bueno, y los monitores de la industria, que no son malos, pero se fijan en las cosas en las que los van a pescar.*
>
> *Tampoco sé si es función del Comité de Ética ir de la mano del paciente para que no me lo lastimen, pobrecito, porque una de las cosas que los americanos tienen a ultranza que es la autonomía, nosotros no estamos de acuerdo, porque todos queremos estar por debajo de la no maleficencia, o sea, la autonomía en Estados Unidos es: "yo hago lo que quiero" y, qué sé yo, yo no estoy de acuerdo, pero tampoco estar ahí: "no, pobre, que lo están maltratando y yo soy conejito de indias"*. (Entrevista 21)

Muchas de las respuestas que dieron los entrevistados se basan en el costo añadido que representaría entrevistar a los que participan en un ensayo, es decir, en un experimento biomédico. No parece que han entendido la obligación de los CEI de proteger a los sujetos del experimento. Si no tiene recursos, un CEI que de verdad actúe como abogado de los participantes no debería aceptar la supervisión de un ensayo clínico.

Los Comités de Ética Jurisdiccionales supervisan a los CEI

> *El Comité Central* [de CABA] *nos audita, no solamente acredita sino que nos audita. Ya hemos recibido dos auditorías y son muy productivas. Ahí es cuando uno ve esos déficits, a raíz de sus hallazgos, que uno dice: "buen,o esto lo tengo que mejorar". Y, nosotros, en ese sentido, pese a no estar en el mismo lugar, trabajamos mucho en equipo con cada centro de investigación, porque cada hallazgo que uno detecta ahí, bueno, uno es arte y parte de ese hallazgo. Entonces, es ayudar a ver que cómo resolverlo y les estoy hablando del hallazgo que nos compete a nosotros, ¿no?* (Entrevista 6)
>
> *Entonces, cuando van a supervisar* [desde el Comité Central de Ética] *van a elegir tal o cual estudio* [experimento] *y ahí empiezan a ver si hay eventos adversos y qué pasó, y si se internó. Nos ha pasado; incluso haciendo visitas de preacreditación, que no es... el objetivo que uno va, pero mirando los libros de actas de los Comités surgen los eventos y por ahí uno los va a pedir, y ver si terminaron internados en los hospitales y por qué.* (Entrevista 19)

Las auditorias que hace el Comité Central son confidenciales, no se publican. A veces se hacen presentaciones de los hallazgos más importantes y las recomendaciones que se han hecho o las suspensiones, sin dar los nombres de los centros de investigación (Entrevista 3). Es difícil entender por qué las auditorías son confidenciales, pues sería una forma de que otros CEI, no solamente en CABA sino en otras jurisdicciones, sepan lo que las autoridades identifican como problemas y traten de prevenir esos eventos en sus propios CEI.

En la provincia de Santa Fe, el Comité de Ética de la provincia revisa los consentimientos informados que ya han aprobado los CEI (Entrevista 1), pero en Córdoba:

> *La Comisión de Bioética había revisado qué pasaba con los eventos adversos serios que debían ser reportados. Entonces me puse a buscar el reporte de eventos adversos serios para ver, de acuerdo con las investigaciones, qué protocolos eran, de qué temáticas, cuáles CEI, etc.*

> *¿Saben cuál fue donde hubo mayor morbi-mortalidad? En los de reumatología... y los de oncología, que por lo menos se mueren porque se mueren de cáncer, no, dos o tres. Entonces, el problema..., los* [efectos adversos] *de reumatología, la mayoría estaban reportados por un solo Comité, que es el Comité que responde la investigadora esta de reumatología,* [quién] *por lo menos presentaba las cosas.* (Entrevista 14)

En cambio, en la Provincia de Buenos Aires, *cuando* el Comité de Ética Central: "*...ve algo raro, va el presidente y el secretario y les cierran el Comité, les cierran el Comité. Ustedes son del Comité, "esto es un desastre" , y se lo cierran, "y no te lo voy a abrir nunca más". O esto y lo otro* [toman otras medidas], *me han contado de casos que uno conoce*" (Entrevista 21). No hemos podido verificar con qué frecuencia el CEC ha cerrado un CEI.

Los patrocinadores y las CRO supervisan a los CEI comerciales

> *Las CRO y los patrocinadores también nos auditan, no solamente a nosotros, a hospitales, también al hospital de niños, auditaron, sí. Porque, en realidad, si vos no tenés Comités, que realmente vos no acreditás que cumplen con las Buenas Prácticas Clínicas, en realidad como sponsor, vos podés tener un problema, ¿me entendés?... Entonces, eso se hace* [para que el patrocinador supervise los CEI para asegurarse que cumplen con las Buenas Prácticas Clínicas]. *No te digo que sea una práctica habitual, porque es muy estresante, y por suerte recibimos pocas, pero se hace. Obviamente, ellos* [los patrocinadores] *auditan sus protocolos de investigación. Es como que auditan que vos todo lo que dijiste que ibas a hacer, se está haciendo en todo el control* (Entrevista 6)

Otros problemas éticos detectados durante la implementación de los ensayos clínicos

Las características de la investigación

Para algunos, lo primero que hay que cuestionar es si los ensayos clínicos ayudan a alcanzar los objetivos que mencionan sus promotores. Según los entrevistados, los ensayos clínicos no contribuyen a formar investigadores y la investigación que se hace en Argentina no responde a las prioridades de salud de la población en la que se experimenta.

Dos médicos de CEI privados lo explican:

> *El mayor problema que tiene la investigación es: qué se investiga y para quién se investiga. Esto va a traer un remedio caro que es inaplicable en Argentina, entonces, ¿quién decide qué se investiga? Los protocolos de la industria no responden a las prioridades del país. Lo que llaman investigadores de la industria son recolectores lucrativos de datos, la expresión no es mía, y un cardiólogo muy importante de la Argentina lo llamó "investigación enlatada".*

> *Es una práctica interesante para aprender a llevar los registros* [y darse cuenta de] *el cuidado que hay que tener. Creo que, en ese sentido, puede ser un aprendizaje, pero esto de que implica transferencia de habilidades en tecnología... no. Para mí, un investigador, en el sentido estricto, es el que se hace la pregunta y busca la pregunta y cómo responderla, hace un diseño, diseña el trabajo, lo lleva adelante, lo dirige y después analiza los datos...*
>
> *Los que en este momento están haciendo más estudios de investigación propios en el hospital, institucionales, no es gente que haga estudios patrocinados por la industria... A mí, lo que me molesta de los ensayos patrocinados por la industria es el tema de qué se investiga... qué se investiga es lo primero, qué obligaciones* [quedan] *post investigación, no tanto hacia el paciente, como hacia la sociedad en general. Hemos tenido conflictos con obligaciones post investigación para el paciente, que lo hemos resuelto así... peleándola, cuando el médico está comprometido con el paciente dice: "Este paciente andaba bien y quiero que siga y..."* (Entrevista 12)
>
> *No son investigadores, como decía uno de la academia, un tipo clínico, muy bueno, de acá: "lo que hacen es elegir los ladrillitos que miden por diez por quince por dos", eso es lo que hace el investigador nuestro. El investigador* [real] *es el que diseñó el protocolo y la droga, entonces "no, somos investigadores", él lo que tiene que juntar es ladrillitos.* (Entrevista 21)

Por otra parte, varios entrevistados consideran que lo que lleva a la industria y a los "investigadores" a hacer ensayos clínicos es más el interés económico que el interés por contribuir a la ciencia o por solucionar los problemas de los pacientes.

> *En el caso de las industrias que desarrollan medicamentos... a mí me parece que mienten cuando dicen que ellos tienen dos objetivos: la validez de los datos y que esté bien cuidado el paciente... yo les decía siempre: "¿qué es lo primero?", porque también mienten los investigadores a veces, "¿la validez de los datos o cuidar al paciente?", "No, son dos cosas"... me dicen, ¿no?*
>
> *Delante de la platea me dicen: "son dos cosas", pero yo pienso que lo que más les interesa a ellos es el tema del dinero, y algo que, inclusive acá, se ha discutido mucho: si el medicamento es un bien social. Y bueno, para mí, sí es un bien social, pero para ellos es un commodity en realidad. Es algo que les hace ganar dinero, entonces son cosas paralelas y en eso estamos. Generalmente, nos ganan porque tienen todos los medios, todo el poder, toda la presión y nosotros somos el Comité que vamos sin que nos paguen.* (Entrevista 23)

El tratamiento de los eventos adversos y posibles subsidios públicos

En el pasado, tal como nos explica un entrevistado, no era raro que los ensayos clínicos se hicieran en hospitales públicos y que los costos de restaurar la salud de los que sufrían eventos adversos corrieran a cargo del erario público. Sin embargo, ahora parece que estos subsidios están mucho mejor controlados y hay mecanismos para evitar que el sector público cubra esos costos.

Un miembro del Comité Central de Ética de CABA nos dijo:

> *Hace muchos años, cuando se hacía investigación y no nos aceptaban que miráramos las investigaciones* [que se hacían] *dentro de nuestros hospitales, entraba mucho dinero a los*

hospitales y eso no estaba regulado de ninguna manera. Muchos hospitales tenían sectores armados por los investigadores; se han beneficiado muchísimo las instituciones, pero en otros lugares, no.

Cuando sale la Ley [de CABA], *toda la plata que entraba de diferentes maneras a los hospitales en forma independiente se regula y tiene que entrar a una cuenta única del Ministerio de Salud del Gobierno de la ciudad de Buenos Aires. Entonces, muchos investigadores que estaban en los hospitales públicos armaron sus centros de investigaciones afuera; dos o tres investigadores de una misma institución armaban un centro de investigaciones e investigaban afuera.*

Esto estaba bárbaro, pero una de las cosas que nosotros veíamos que seguía pasando, era que los pacientes con eventos adversos se internaban en nuestras instituciones públicas y nadie pagaba por esto. ANMAT, por otro lado, empezó a exigir a la industria farmacéutica que todos los eventos adversos tuvieran un registro económico, de dónde se pagaba y a quién se pagaba. Entonces, esto dejó de pasar cuando ANMAT dijo: "bueno, pero si usted internó en un hospital público tenía que haber pagado, ¿dónde está esto?" y ¿cuándo multó a uno de los laboratorios con mucho dinero?...

Pero la realidad es que tampoco en el hospital público teníamos un lugar en donde el patrocinante pudiese depositar la plata; si yo como hospital atendía un paciente, sigue pasando, si atendía un paciente dentro de un hospital y si el patrocinante venía y quería pagar por lo que había utilizado, no tenía dónde depositarlo. Ahora hay una cuenta en el Ministerio de Salud, en donde entra toda la plata que se usa para investigación.

Entonces... casi se para la investigación en los hospitales públicos, sigue habiendo investigación en hospitales privados, pero en hospitales públicos medio se para. Cuando empezaron a haber investigaciones en el hospital público, nadie sabía cómo hacer esto, porque todos empezábamos: "y que si hay que mandar el papel y que si el contrato financiero, quién firma el contrato, que el contrato de acá lo firma uno".

Esto se empieza a mejorar y empiezan a llegar, como dice la regulación, como dice la Ley, los contratos financieros al Ministerio de Salud; pero la gente de legales, en el Ministerio de Salud, tiene que cuidar muy bien a sus ministros, entonces no se firmaban. Existían muchas dificultades con eso, y tardaban mucho tiempo, entonces la industria dijo: "Bueno, si yo tengo que tardar tiempo en ANMAT, tengo que tardar tiempo en el Ministerio de Salud, tengo que tardar un montón, me voy al privado que me lo aprueba mucho más rápido y sale más rápido".

La realidad es que, con los años, esto mejoró [tardaron unos 4 años] *y hoy tenemos hasta un hospital público, con unas instalaciones armadas, como para ser* [hacer] *Fase I* (Entrevista 3)

...[en el 2012] *un paciente estuvo internado acá* [hospital público, por razones sociales] *porque vivía muy lejos y no podía venir todos los días para participar en la investigación* [que llevaba, en el sector privado, un médico que también trabajaba en ese hospital]. *Por supuesto, hicimos lo correspondiente en Dirección, o sea, no volvimos a tener pacientes internados en esa sala, pero sabemos que ahora no* [pasa] *tanto, porque los investigadores de esa época ya se jubilaron y, afortunadamente, los médicos que quedaron de esa escuela hacen investigación y se niegan a hacer investigación clínica, farmacológica, creo que por muchas de estas cosas que pasaron.* (Entrevista 3)

Otro miembro del CCE compartió lo siguiente:

> *Absolutamente,* [al hospital público llegan participantes que experimentan efectos adversos], *esa es una de las cosas que tratamos de ver, más que mi función, por ahí es función de* [nombre de la doctora] *que hace las supervisiones a los* [centros de investigación]. *O sea, para la acreditación les pedimos que tengan un contrato, sino es un hospital o un sanatorio, digamos, porque hay veces que son centros de investigación que no tienen internación propia, tienen que tener un contrato con alguna institución para derivar los eventuales casos que se puedan presentar. Que esté el papel del contrato no significa que los pacientes terminen yendo al hospital o al sanatorio con el que existe un convenio.*
>
> *Entonces, desde la acreditación uno ve que están los papeles, tienen un contrato, un convenio, cuando después se va a supervisar, más allá de supervisar, digamos, lo que son los archivos y los documentos esenciales del Comité, los que evalúan también seleccionan un par de estudios de acuerdo a lo que está en el registro. Nosotros, cuando van llegando a registro los estudios, por ahí vamos marcando si hay fases tempranas o población vulnerable o alguna cosa que nos llame un poquito la atención.*
>
> *Entonces cuando van a supervisar van a elegir tal o cual estudio y ahí empiezan a ver si hay eventos adversos y qué pasó, y si se internó. Nos ha pasado; incluso haciendo visitas de preacreditación, que no es... el objetivo que uno va, pero mirando los libros de actas de los Comités surgen los eventos y por ahí uno los va a pedir si terminaron internados en los hospitales y por qué* (Entrevista 19).

Un miembro de un CEI de un hospital público dijo:

> *Tuvimos una denuncia de un profesional que había recibido una paciente complicada, a raíz de un protocolo, y entonces vino a decir: "ese protocolo por acá no pasó". Entonces, hubo que informar al director y se armó todo un expediente, una investigación y obviamente fue tomada bastante mal por los que estaban implicados. Como [si fuera] una cosa persecutoria, cuando en realidad los que habían salteado los pasos legales eran los otros. O sea, que existen estas situaciones complejas, con lo cual uno también piensa cuánto de esto debe estar pasando y yo no me entero.* (Entrevista 22)

En este caso, el IP estaba haciendo el estudio en el sector privado y refería a los pacientes que se complicaban o experimentaban eventos adversos al hospital público; y el entrevistado comenta: *"sin ningún permiso y, además, son pacientes que tenían un seguro, ¿por qué lo tiene que pagar la salud pública?"* (Entrevista 22).

Estos casos se tratan internamente en el hospital, y no todos llegan al CCE, depende de lo que quiera hacer el director del hospital:

> *...porque, en última instancia, el responsable asistencial es el director, el responsable en cuanto a que haya una complicación con esa paciente; supongamos que haya una complicación, que secundariamente lleva a un juicio, el que tiene que responder es el director, entonces, la sanción o la posibilidad de iniciar un expediente particular y demás era del director.* (Entrevista 22)

El médico que hizo la denuncia dijo que: *"no era la primera vez que se tenía que hacer cargo de las complicaciones de los otros... pero digamos que mucha gente le ha retirado el saludo"* (Entrevista 22).

Otros entrevistados de CABA dijeron que se aseguran de que todos los participantes que experimentan eventos adversos reciban tratamiento y no los pague el hospital público. Esto lo hacen: *"Bueno, generalmente es a través del investigador, el cual nos puede mentir, pero* [también] *se pregunta a la entidad que se ocupa de la parte económica del hospital y nosotros nos fijamos si realmente ha pagado la internación y todo lo necesario para el paciente"* (Entrevista 23). Lo que no se le preguntó es cuántas veces lo habían hecho. Suponemos que utilizan las planillas de gastos hospitalarios a las que un entrevistado hizo alusión anteriormente (Entrevista 2).

Un entrevistado que pertenece a un CEI ubicado en un establecimiento privado sin ánimo de lucro nos dice:

> *Nosotros* [controlamos los gastos] *a través del contrato, hay una cosa previa y otra cosa pos-facto... El objetivo siempre es un contrato de derivación y que en el contrato esté acreditado el presupuesto para la contingencia, para el pago del evento adverso. Pero después no hemos pedido nosotros facturas para ver si realmente el paciente se atendió o no.* (Entrevista 7)

En Córdoba pasaba algo parecido:

> *Hace años se dio un caso muy conflictivo con una vacuna. En ese caso, un laboratorio y una institución privada trabajaron en el Hospital Infantil de Córdoba, que era público, y se armó un lio fenomenal, enorme... hubo juicio, condena, absoluciones posteriores y tú podías seguir ese caso incluso en la prensa, en los medios. Este equipo de médicos se fue a investigar en Santiago del Estero y ahí sufrieron condenas muy severas. Salieron publicadas en el diario... bueno, ese es un detalle no menor del conflicto entre lo público, lo privado, los Comités de Ética de Investigación que había..."* [A la pregunta: *¿esto podría estar sucediendo hoy?:*] *Hoy no creo, nuevamente no, no. Ya estamos curados de espantos, estamos curados de espantos.* (Entrevista 15)

Vale la pena resaltar que la cita anterior es de un miembro de un CEI privado, pero otra persona de la misma provincia que estuvo en la Comisión de Bioética Jurisdiccional dijo: *"...muchas de las complicaciones que tienen las personas* [que participan en ensayos clínicos] *son derivadas directamente al hospital público para que se atiendan y no se registran como eventos adversos producidos por la droga, que tendrían que estar a cargo, además,* [del ensayo] (Entrevista 14)".

Estos subsidios públicos se han intentado evitar, entre otras cosas, a través del consentimiento informado, pero no es suficiente:

> *En el consentimiento informado se establece, se tiene que establecer, que si usted* [el participante] *tiene algún problema de salud, tendría que ser atendido en tal lugar, "contáctese con tal persona, vaya a tal sitio", y demás; pero, en realidad, en toda esa* (...) *en 25 páginas, personas que son analfabetas funcionales y que no están habituados a leer más de cinco renglones...* [Es decir], *el sector público aquí subvenciona esto.* (Entrevista 14)

En la provincia de Santa Fe: *"Tenían problemas* [para determinar] *dónde se atendería un paciente que pueda sufrir algún problema relacionado con su participación en el estudio"* (Entrevista 1).

Como hemos visto antes, otro entrevistado de la misma provincia, que nos relató el caso del paciente oncológico que murió a consecuencia de una neumonía, aseguró que el tratamiento de los eventos adversos los paga el patrocinador (Entrevista 18).

Se preguntó a un CEI comercial de la provincia de Buenos Aires si es posible que el participante que experimenta un evento adverso acuda al sector público, y responde:

> *Sí, hay posibilidades de que eso ocurra* [que vaya a un hospital público] *por un tema de urgencia de la persona que primero cayó en una urgencia antes de que pueda comunicarse con el Centro; pero la idea es que se hace cargo él, o sea, se supone que debería hacerse cargo... En la práctica, lo que hace el Centro es tener un resguardo económico para cubrir esa urgencia y después reclamárselo al patrocinador.* (Entrevista 8)

En algunos casos, los participantes tienen una tarjeta que indica que está participando en un ensayo clínico y si la entregan al llegar a urgencias, el médico que los recibe se debe poner en contacto con el Centro de Investigación.

El acceso post-ensayo al producto experimental

Las declaraciones éticas reconocen el derecho de los participantes a acceder al producto experimental que los ha beneficiado. Sin embargo, cuando se trata de ensayos de Fase II, los mismos protocolos dicen que no van a ofrecer acceso después del ensayo porque consideran que son resultados demasiado prematuros. Otras veces, el patrocinador no se compromete a ofrecer el producto experimental hasta que se comercialice en Argentina, pero una vez se comercializa, si ese producto no se incluye en los formularios que cubre el sector público o las obras sociales, los participantes pierden el acceso.

Un entrevistado, que es miembro del Comité Central de Ética de CABA dijo:

> *Eso es también relativo, muchas veces, en los contratos o en los protocolos y en los consentimientos se menciona qué no se va a hacer, o sea* [los participantes] *no van a tener disponible la medicación, sobre todo, bueno, hemos tenido varios temas con ensayos Fase II en los que dicen que aunque se haya visto una respuesta favorable consideran que, por los datos hasta el momento* [que tengan más datos] *de seguridad, no corresponde darles la medicación. Otras veces se les dice que sí, que la van a recibir hasta que esté disponible en el mercado, en el lugar, pero los pacientes que se atienden en hospitales públicos, en su amplísima mayoría, no tienen una cobertura. Entonces podrá estar disponible en el mercado local, pero para los pacientes, para ese grupo de pacientes, no es accesible, porque no tienen una seguridad social.* (Entrevista 19)

A la pregunta sobre si se debería permitir que estos pacientes participaran en ensayos clínicos, teniendo en cuenta que después no van a tener acceso al tratamiento, responde:

> *Creo que se está tratando, se está pudiendo cambiar un poco, los patrocinadores están siendo un poco más permeables a cambios sugeridos por el Comité en cuanto al tema del acceso y, de hecho, también la ANMAT, la agencia regulatoria de acá, ha sacado hace un año, no, a fines de 2016, todo un procedimiento de cómo hacer para la importación de medicación para los pacientes que han estado en ensayos clínicos, donde sigue participando el Comité con funciones también de vigilancia. Y esas regulaciones,* [a] *nosotros todavía no nos tocó* [aplicarlas], *digamos, para ver cómo funcionan, pero, digamos, ellos han hecho todos los pasos de cómo tiene que hacer el patrocinador para la importación de esa medicación, cómo tiene que intervenir, o cuál es la acción que tiene que tomar el investigador, lo que le corresponda al Comité también de control, así que creo que eso va a acomodar un poquitito...* (Entrevista 19)

Otro miembro del Comité Central dijo que habían rechazado un estudio con un medicamento que no iba a ser comercializado en el país: *"no íbamos a exponer a nuestros pacientes y a nuestra población... incluso que, si después la tenías que traer, hay que hacer toda una cantidad de trámites impresionantes, porque no*

se podía traer fácilmente" (Entrevista 3), y cuestionó la inclusión de poblaciones vulnerables en los ensayos porque una vez terminado el estudio no pueden acceder a los tratamientos farmacológicos.

Un miembro de un CEI de una fundación sin ánimo de lucro explicó:

> *Hay algunas cláusulas* [por las] *que la industria se comprometía a brindar el fármaco con los estudios de extensión o rollover hasta cuando esté disponible comercialmente el medicamento, pero nosotros no aceptamos esa cláusula, porque puede estar disponible comercialmente, pero el paciente no tiene acceso, porque no estaba en el vademécum en los programas médicos obligatorios... Entonces, lo que exigimos, y a veces tenemos que volver a exigir eso, es que el compromiso del patrocinador es hasta que el paciente pueda efectivamente tener acceso al medicamento a través de su seguro de salud, o del Estado*. (Entrevista 7)

Otra persona entrevistada dice que se exige que esté garantizado el acceso una vez terminado el ensayo, pero no se comprueba que esto se cumpla: *"No sabemos si se está cumpliendo, nosotros lo pedimos, pero no estamos muy... o sea, no podría decir si se cumple o no porque no lo hemos seguido"* (Entrevista 18).

Se pregunta a un miembro de un CEI de un hospital público si alguna vez han solicitado el acceso al producto experimental por vía de uso compasivo: *"Solicitar lo hemos solicitado, probablemente no hayamos evaluado, posteriormente, si se cumplía ese compromiso por parte del laboratorio"* (Entrevista 5).

Las respuestas que hemos presentado permiten concluir que los CEI no tienen la capacidad de conseguir el acceso post ensayo a las empresas farmacéuticas cuando el resultado del experimento es positivo y el nuevo medicamento lo aprueban agencias reguladoras internacionalmente reconocidas. Es un derecho que el gobierno de Argentina y su legislación deberían imponer como *sine qua non*. Como uno de los entrevistados ha indicado, debería ser una condición que se impusiera a nivel latinoamericano.

Descuido en informar sobre eventos adversos

Como hemos visto antes, un entrevistado nos explicó que algunos oncólogos son renuentes a informar sobre la ocurrencia de eventos adversos:

> *Un Comité que revisaba estudios oncológicos me invitó a formar parte del CEI. Fui de mala gana, pero bueno, bueno, vamos a ver, porque, a lo mejor, si uno está haciendo algo desde ahí puede mejorar la cosa. Me retiré a los dos meses cuando venían con un protocolo de un ensayo que se estaba haciendo acá en Córdoba y le digo: "Che, y de este ensayo, ¿No hay reportes de eventos adversos, no llegó nada?", "No, no llegó nada". Al segundo mes, me dicen: "Che, ¿vos sabes que se cerró el protocolo tal?" Digo: "¿por qué?", "por exceso de muertos". Digo: "pero, ¿cómo?, ¿dónde se murieron?" No se reportaban... No había reportes de nada. Entonces ,dije: "No, yo me voy, me voy porque no voy a tolerar esto". O sea... los Comités no lo reportan. ¿Quién reporta el evento adverso? El investigador, si no lo quiere reportar, no lo reporta...* (Entrevista 14)

Es posible que estos eventos adversos no hubieran sucedido en Argentina y, por eso, los investigadores locales no informaron casos. De todas formas, parece raro que los eventos internacionales graves no se informaran hasta que se cerró el estudio.

Pacientes que participan en dos estudios clínicos simultáneamente

No sabemos exactamente cuándo sucedió, pero un entrevistado informó que un profesor había contado: "*...que ellos les dan los frasquitos, ¿no?, con la droga* [a los participantes] *para que la tomen, y que el paciente cuando va a la próxima visita, lo que le sobró, si le sobró o algo, tiene que devolverlo. Y les ha pasado que les devuelven de otro estudio, o sea, que el participante estaba en otros estudios* [simultáneamente]" (Entrevista 23).

Para evitar este problema, en otras partes han establecido registros de pacientes que participan en ensayos clínicos, pero en Argentina todavía no se ha hecho. Estos registros son especialmente importantes cuando se trata de estudios de fases tempranas, donde se recluta a participantes sanos que reciben una remuneración.

Cómo y con quién se relacionan los CEI

Se quiso explorar las características de la relación entre los CEI y los grupos con los que más interaccionan: la ANMAT, los investigadores, la industria farmacéutica y los participantes en los ensayos clínicos, con el objetivo de identificar las instancias de colaboración y apoyo, así como las que pueden afectar la independencia que deben tener los CEI para realizar sus funciones adecuadamente.

Relación entre la ANMAT y los CEI

Uno de los entrevistados considera que su CEI fue pionero en mejorar la revisión de los protocolos y posteriormente la ANMAT adoptó varias de sus ideas:

> *Nosotros nos fijamos en lo del consentimiento, "sí, cámbialo", el contrato dice otra cosa. Algunos son vivos* [están atentos] *y otros ni se dan cuenta, ni se enteran, pero nosotros conseguimos que todos los contratos se adhieran a eso. Nos costó mucho, llamadas telefónicas, videoconferencias, y eso después fue implementado por la ANMAT, o sea, en eso también fuimos pioneros. A la ANMAT, no la gente que está ahora, le parecía que estaba bien.*
>
> [Nombre] *es ahora el director de la ANMAT, está muy relacionado con la industria, pero acaba de sacar un dictamen, que para nosotros es de 20 años atrás, donde pone en el consentimiento la cobertura, el seguro, todo eso que nosotros exigíamos, pero no estaba reglamentado..., salió ayer, vos decís: "pero esto nosotros lo hacíamos hace...", sí, pero ahora está reglamentado y todos los consentimientos, de todo el país, que aprueba la ANMAT, tienen que estar así.* (Entrevista 21)

Este mismo médico considera que tanto el CEI como la ANMAT cumplen con tareas primordialmente burocráticas: "[Es un Comité] *administrativo, pero es lo que* [en] *la Argentina el burócrata hace, no es un Comité que sirva mucho para educar, van a buscar la cosita, la ANMAT es igual*" (Entrevista 21).

Otro médico investigador dijo que en Argentina se debe hacer todo tipo de investigación para que los pacientes argentinos tengan acceso a los nuevos productos en investigación lo antes posible:

> *Creo que... a ver, creo que lo ideal sería tener, por un lado... hay una investigación que se va dando a nivel mundial, de la que uno no puede obviarse, ni aislarse, ni... ni tomar distancia. Si*

> *salen nuevos anticuerpos monoclonales, por decir, lo que está surgiendo ahora con más fuerza y eso tiene un costo elevadísimo y demuestran su eficacia, uno como médico, como institución, no puede negárselo al paciente...* (Entrevista 9)

No es de extrañar que como investigador tenga interés en atraer protocolos, pero si se tiene en cuenta que solo el 10% de los productos que se testan en humanos acaban siendo aprobados por las agencias reguladoras, los participantes en los ensayos clínicos tienen menos probabilidades de beneficiarse que de salir perjudicados por los nuevos medicamentos. Las estadísticas no son tan alarmantes cuando se trata de los ensayos de Fase III, pero, aun en ese caso, la proporción de nuevas moléculas que la FDA acaba registrando es de alrededor del 50%, de ese 10% dependiendo del tipo de tratamiento. También conviene recordar que la FDA aprueba moléculas que no son mejores que otros tratamientos existentes y, a veces, recomienda el retiro de algunos productos aprobados que cuando se empiezan a utilizar de forma más generalizada demuestran tener más problemas de seguridad que otros tratamientos existentes.

En este mismo contexto, el entrevistado justifica que los CEI no tengan en cuenta la pertinencia ni el costo de los medicamentos experimentales cuando evalúan los ensayos clínicos diciendo que le corresponde a la ANMAT realizar las funciones de una agencia de evaluación de tecnología y decidir qué es lo que se puede comercializar en el país. Además, los gobiernos deben financiar la investigación de tratamientos prioritarios para América Latina.

> *Creo que en todos los lugares debería existir una entidad como el Instituto NICE que diga: "Bueno, señor, sí... esto sí, pero en estas condiciones y con este costo efectividad"; no que se impongan solamente porque demuestran su eficacia en un ensayo clínico.*
>
> *Acá, en la Argentina, la política es que todo lo que se aprueba en Europa y en la FDA se aprueba automáticamente en Argentina y eso tiene la ventaja de que uno tiene la disponibilidad de todos los tratamientos inmediatamente...* [los] *que se aprueban en los dos lugares principales del mundo, pero no* [hay una forma de controlar] *lo que está pasando ahora, que salen drogas como Nusinersen para la atrofia muscular y espinal, y que sale en ¿cuántos miles de dólares? Ya perdí la cuenta y uno, digamos... el médico se encuentra entre el paciente y los financiadores y los prestadores* [en relación con esto de la necesidad del paciente y el costo]... (Entrevista 9)

La entrevistadora intercala: *"Una responsabilidad individual y a la vez una conciencia de salud pública"*. El entrevistado está de acuerdo y añade que el Estado debería asignar fondos para investigar tratamientos que sean prioritarios para Argentina, pues no se puede esperar que lo hagan las empresas globales:

> *Exactamente... entonces eso, por un lado, un instituto como de NICE, y después, como parte del financiamiento para la salud, debería estar incluido el financiamiento de investigación de temas prevalentes o de importancia de salud pública para esa población, digamos, que son independientes del estudio de los anticuerpos monoclonales que tengan Daiichi Sankyo, Novartis o la empresa que fuere...*
>
> *Es decir, si aquí en Latinoamérica tenemos problemas de salud pública por el mal de Chagas, lo que fuere, como no queremos que vengan de Estados Unidos a hacer una investigación de un nuevo producto antipalúdico o anti-chagas, investiguemos nosotros.* (Entrevista 9)

Relación entre el CEI y los investigadores

Las respuestas de algunos entrevistados parecen insinuar que cuando se empezaron a hacer ensayos clínicos, las empresas multinacionales invitaban a investigadores argentinos a discutir el diseño de los protocolos y, en cambio, ahora, los investigadores son simplemente recolectores de datos.

Un médico de un CEI privado recuerda:

> *Me acuerdo muy bien que el primer estudio sí se convocó a los investigadores en Estados Unidos y discutimos el diseño del estudio, la primera vez y única, nunca más, pero tuve la experiencia de tan mañoso que soy, de haber ido de la Argentina, con el investigador principal que era este jefe que tuve, a discutir entre todos qué pensábamos de sí o no. Se nos convocó, porque éramos un centro, después un hospital, que recibía, obviamente, mucha patología y veíamos infinidad de pacientes, de todas las características, entre esas la Hepatitis C, que era el famoso problema y que nos interesaba profundamente, porque teníamos infinidad de pacientes.* (Entrevista 20)

En cambio, cuando se hicieron las entrevistas (finales de 2018), los miembros de los CEI consideraban que los que actúan como investigadores son meros recolectores de datos:

> *Hace muy poquito, muy poquito, a principios de este año, nos llegó un estudio epidemiológico sobre hipertensión. Llamamos al investigador principal, lo citamos porque era de nuestro hospital y no sabíamos ni siquiera que era investigadora. Cuando hablamos con ella nos damos cuenta de que en realidad no es una investigadora, no es una investigadora, es una médica que le ofrecieron una cierta cantidad de dinero para el hospital y para ella, y que lo único que tenía que hacer era aplicar ese* [diseño] *enlatado... Y además esta otra cosa* [problema], *los médicos primero nos creemos científicos, eso ni siquiera por discutirse y segundo, como científicos, creemos que podemos ser investigadores por el solo hecho de haber salido de la facultad de medicina y esto es un problema muy serio, o sea, que la medicina sea una práctica social con fundamentos científicos es una cosa, que sea una ciencia es otra.* (Entrevista 4)
>
> *...Nuestros investigadores no analizan data, es una vergüenza, es decir, no tienen acceso, no son investigadores, se les da un título que no tienen, que no corresponde, son recolectores lucrativos de datos. Yo soy investigador clínico, soy parte en todo caso, lo acepto, soy parte de un equipo de investigación, pero sería al menos investigador si siendo parte participo del debate del diseño y participo del debate de qué se va a investigar y participo después del análisis de los datos, pero no tengo* [y nuestros "investigadores" no tienen] *acceso a los datos.* (Entrevista 12)
>
> *...Cuando hablamos de investigador principal, nadie se cree... Yo no me creo que soy investigador principal en términos de que yo hago el diseño del estudio, la planificación, la logística, eso no, ni siquiera tengo ninguna intervención en la opinión médica. O sea, hay algunos médicos que pueden participar... de un estudio y dar una opinión médica, digamos, pero son los menos, la mayoría no hacemos eso.*
>
> *No hay carrera de investigador y nadie financia la investigación, que no sea la industria farmacéutica, que tampoco financia investigación en términos de que uno genere la propuesta. Es decir, hay becas de investigación del Ministerio de Salud y demás, pero no tiene la difusión de los grants como Estados Unidos, Canadá, y demás... es decir, médicos que se dediquen exclusivamente a investigar y que puedan vivir de eso.*

> *Entonces, lo que sí hay somos muchos médicos que hacemos investigación amateur, independientemente de la investigación clínica patrocinada, pero eso es voluntarioso. Y bueno, entonces, ahí hay una diferencia entre la investigación profesional y la investigación... y digo profesional orientada a intereses comunitarios respecto de hacerlo de forma amateur, porque yo tengo mi actividad médica principal que es asistencial. Entonces, lo que puedo, con ayuda de los residentes y con el empuje de ellos hacemos algunas cosas de investigación, pero no tiene nada que ver con dedicarse a eso.* (Entrevista 9)

Se pidió a este mismo entrevistado que nos dijera cuáles son los criterios que utiliza para decidir participar en una investigación, y nos explicó:

> *...que* [el protocolo] *tenga valor, en el sentido de que lo que aporte tenga importancia o potencial importancia médica. Después que esté bien hecho, después que el tipo de pacientes que nosotros vemos corresponda a los pacientes que el estudio plantea estudiar. Como médico veo, fundamentalmente, una patología muy prevalente, la enfermedad cerebrovascular, digamos... y los tratamientos o los estudios que hay* [para esta patología] *son de pequeñas variaciones. Los tratamientos que ya existen y son los mismos tratamientos que se hacen en todos lados...*
>
> *Entonces, no me encuentro, por suerte, con la situación de tratamientos... demasiado innovadores, tan innovadores que uno dice: esto a dónde me va a llevar. Yo creo que lo más importante es que lo que vaya a sacar de este estudio eventualmente pueda ser aplicado a mis pacientes. A lo que voy es que no se me ha dado la situación de que esos estudios no sean de impacto... en la atención médica al paciente de enfermedad cerebrovascular, más allá que los estudios den negativo... Creo que el mayor conflicto es cuando trae algo demasiado novedoso o muy puntual, que uno duda, digamos sobre el valor de eso.*
>
> *Y después, bueno, que esté bien hecho y que sea aplicable, y que sea, en términos prácticos, que pueda ser realizable, porque a veces no es realizable por uno mismo.* (Entrevista 9)

Al hablar sobre la necesidad de que los participantes en ensayos clínicos entiendan la diferencia entre ser sujetos de investigación y recibir tratamiento médico, el entrevistado explicó que su hospital tiene un programa para formar investigadores. Desconocemos si otros hospitales organizan actividades semejantes:

> *Los médicos empiezan a hacer ensayos clínicos como coinvestigadores, suelen ser médicos residentes, y en el hospital les dan cursos y muchos.* [Allí es donde] *reciben el primer conocimiento de hasta dónde llega la importancia del proceso de toma del consentimiento... Son unas presentaciones que tenemos grabadas para el aula virtual del hospital. Consiste en tres charlas, o tres módulos que da el doctor... y tres módulos yo, donde hablamos de aspectos normativos de la investigación clínica, los aspectos éticos, y después aspectos no formales... logísticos de funcionamiento, de las normas institucionales...*
>
> [Es] *obligatorio para cualquier médico que hace investigación en el hospital, ya sea investigación clínica patrocinada, independientemente de la formación que acreditan que le dé... que exige digamos las agencias regulatorias ¿no?, y la que obligadamente da el patrocinador... Porque el problema que teníamos es que, digamos, nosotros no podemos dar fe de hasta dónde llega la formación que da la industria, los patrocinadores de la investigación clínica...* (Entrevista 9)

Según los entrevistados, las características de la relación entre los miembros del CEI y los investigadores no son uniformes.

Un miembro de centro privado de investigación nos explica:

> *El trabajo que venimos haciendo con los investigadores nos permite empoderarlos también a ellos en la ética. No sé si lo logramos en un 100 por ciento, pero sí es un trabajo conjunto que cierra... digamos, que une mucho más al tener el Centro un Comité de Ética en investigación propio. O sea, la relación con los investigadores, ellos mismos nos han dicho, es otra, por más que estemos de acuerdo o en desacuerdo*. [Una relación] *de confianza y de empoderarlo al investigador sobre la importancia de lo que es la ética en investigación, que no es antojadizo lo nuestro... Poder trabajar con los investigadores en lo es el gran desafío, por qué la ética en la investigación, creo que va más allá de la confianza, es un trabajo en conjunto.* (Entrevista 8)

Un médico de un CEI privado de la provincia de Buenos Aires dice:

> *Ellos* [los investigadores] *se acostumbraron bastante a nuestra manera de ser, pero ahora no sé, al principio había algunos que eran bastante embromados. Se fueron, algunos no están contentos, hemos tenido conflictos, pero muchos conflictos se fueron resolviendo. Lo que no me extrañaría es que en estos últimos dos o tres meses haya habido un cambio. Tuvimos muchas presiones de que tenemos que hacer rentable la investigación en el hospital, porque vos fijate que una cosa es la visión: "Si no es rentable, mejor no la hagamos», y otra cosa es: «Si no es rentable, hacerla rentable*". (Entrevista 12)

En un CEI público dos médicos explicaron:

> *Tenemos como mucho intercambio, incluso durante la semana, con los investigadores. Antes no era así, antes era el viernes y había a lo mejor una persona al 100 por ciento, pero el viernes. Ahora hay como mucho más intercambio durante la semana... tratamos de ser colaboradores con los investigadores y por ahí advertirles de los riesgos que el protocolo introduce sobre las responsabilidades de los investigadores.* (Entrevista 5)
>
> *Dicen ellos* [los investigadores]: "*siento que nos están controlando las 24 horas*". (Entrevista 6)

Un miembro de un CEI provincial dijo que la relación con los investigadores ha sido algo tensa: "*Los grupos de médicos, investigadores entre comillas, que tenían estudios clínicos querían que en el Ministerio de Salud se forme un grupo de amigos*" (Entrevista 1).

Otro miembro de un CEI provincial dijo:

> *Nosotros cuando rechazamos, rechazamos. Cuando decimos: "no, esto así no, modifiquen, así no, modifiquen", nos critican que estamos, que se quedan afuera a veces por las demoras; pero las demoras no son que nosotros demoramos en contestar, sino que nosotros contestamos cuando tenemos que contestar y pedimos cambios, y ellos demoran en el cambio, en aceptarlo y que el patrocinador les haga el cambio que les pedimos, y después... Entonces por ahí a veces se quedan afuera, porque se cierra el Centro, porque ya cubrieron con otros centros.* (Entrevista 18)

Otro entrevistado del Comité Central de CABA mencionó que no cuestionan lo que pueda ganar el investigador, pero sí que no se cubran los gastos necesarios para la investigación, el pago de los recursos humanos. Con respecto al tiempo que ocupa el investigador en el ensayo clínico manifiesta que no tienen cómo medir el tiempo que destinan los investigadores para la investigación y para lo asistencial. Finaliza

diciendo que: "*...desde el Comité de Ética no tenemos herramientas para decir si el investigador principal está cobrando demasiado*" (Entrevista 3).

Relaciones entre el CEI y la industria farmacéutica

Algunos investigadores dijeron que la industria era algo crítica del CEI. Un metodólogo afirma que: "*La industria estaba desconforme con nosotros, porque le exigíamos el cumplimiento de las reglas. Últimamente recibimos pocos* [protocolos], *porque la industria parece ser que en la Argentina ha encontrado otros canales para hacerse aprobar los protocolos*" (Entrevista 23).

Un CEI provincial fue criticado por la industria, le decía que "*desde un ignoto (desconocido) escritorio de provincias nos están diciendo como hay que hacer las cosas*" (Entrevista 1).

De hecho, las críticas de la industria a los CEI y a la ANMAT han logrado cambios en la regulación de los ensayos clínicos: "*La ANMAT demora muchísimo. La industria presionó a Macri, sacó el decreto el año pasado* 2017 *que decía que, si en 90 días no se expide, se da por aprobado*". Se le pregunta: "*¿Eso lo impone a los Comités de Ética o solo a la ANMAT?*" y responde:

> *Después se cambió un poco, pero sí, no es fácil, porque los costos de investigar para la industria también son monstruosos*[43]*, entonces el protocolo es caro, de hecho, tratan de hacer protocolos con ramas diferentes para ahorrar, lo cual por ahí no está mal. Ahí interviene el tiempo de la patente. Se empiezan a mezclar dos cosas que no tienen que ver con la ética, tienen que ver con la plata.* (Entrevista 21)

El mismo entrevistado que ha sido investigador y trabaja para la industria dice que es importante tener en cuenta las opiniones de la gente que ha trabajado con él:

> *Bueno, yo tengo una visión, ...digamos, a mí me ven como muy anti-industria. En realidad, yo soy reumatólogo, y estoy totalmente, violentamente, soy muy vocal en los costos* [se refiere a los precios] *de los biológicos en Latinoamérica. Si son caros afuera, imagínense acá, cuestan lo mismo en una economía que* [no tiene] *nada que* ver [con la de EEUU].
>
> *Entonces, no soy un tipo muy popular. Pero yo siempre tuve relación con la industria, de hecho, ahora trabajo con Lilly, que tiene un producto no biológico, peor todavía, porque son sintéticos y cuestan lo mismo que el biológico, con el argumento de que el producto no es lo que cuesta, sino todo lo que el mercado puede dar. Es increíble, pero es un tema de educación, y me dicen: "No, vos estás en contra". Yo no estoy en contra, lo que pasa es que una cosa es ser socio de la industria, que yo creo que tenemos que ser indudablemente, y otra ser cómplice, que es otra cosa. No decir nada para mí es ser cómplice...*
>
> *Pero yo creo que cuando nosotros, en los ambientes como estos uno se raja las vestiduras y dice bueno, en el Comité de Ética de Investigación no puede haber nadie relacionado con la industria. Yo creo que eso es un error porque la gente que está relacionada con la industria conoce de muchas cosas que el tipo que nunca estuvo* [desconoce], *porque «yo soy más puro que la Virgen María», no conoce.*

43 En realidad, estos costos son desconocidos. La información disponible proviene de un centro de investigación de la Universidad de Tufts que utiliza los datos que le da la industria. Médicos sin Fronteras ha realizado ensayos clínicos y desarrollado medicamentos para la tuberculosis por muy poco dinero, comparado con las cifras de la Universidad de Tufts.

> *Es lo mismo con las guías* [terapéuticas], *cuando uno lee las guías nuestras, las guías son un espanto, porque los «disclosures» son más que el curriculum del tipo, y la guía tiene unos disclosures así* [gesticula, para señalar un montón de papel], *entonces desde ahí* [el autor de la guía] *dice: «No, como yo trabajo para todos, no trabajo pa' ninguna». No pibe, no es así, estás trabajando para todos y están ganando más plata con eso que con la medicina.*
>
> *Entonces, claramente... Entonces, yo creo que no se puede parar... si no uno no hace nada en los países que se puede... pero el tema de sacar a toda la gente que tiene relación con la industria, yo no, a mí me pone muy, muy mal. En mi opinión,* [hablan] *para la industria y ejercen cargos académicos o societarios; por ejemplo, acá el presidente de la sociedad habla para la industria, está prohibido en todos los lugares del mundo, incluyendo Brasil. Yo lo sé porque mi colega, que va a ser presidente de* [la sociedad de reumatología] de *Brasil, está conmigo en Lilly y ya avisó que los próximos 2 años no va a poder ir a las reuniones.* (Entrevista 21)

Relaciones entre el CEI y los participantes en los ensayos clínicos

Como hemos ido viendo, el contacto entre los miembros del CEI y los participantes en los ensayos clínicos es esporádico. Aunque las formas de consentimiento informado incluyen los datos de contacto del CEI que ha aprobado el estudio, son pocas las veces que los participantes se ponen en contacto con el CEI o viceversa.

Un médico nos dice que: "*Excepcionalmente, casi nunca*" hablan con los participantes en los ensayos clínicos (Entrevista 5).

Lo confirman dos abogados: "*No, no hemos tenido...* [llamadas de participantes]" (Entrevista 8).

> *En los consentimientos informados, al final siempre están los dos párrafos que tienen el contacto con el médico, con el investigador principal y después tienen el contacto con el Comité, por cualquier duda con sus derechos. Es una fórmula que está en todos los consentimientos, contacte al doctor xxx.*
>
> *Nosotros en 20, 30 años, no tenemos un solo paciente que nos haya consultado. Una vez un paciente nos consultó, entonces es que esas estrategias fallaron... En los monitoreos éticos nosotros al azar tratamos de tener entrevistas con los pacientes, a veces nos involucramos en el proceso de consentimiento, para ver más o menos cuál es el conocimiento, la percepción de los sujetos con relación a sus derechos.* (Entrevista 7)

Nos explica las preguntas que les hace:

> *Son preguntas abiertas. Tenemos nosotros un procedimiento para los monitoreos, y es básicamente contrastar un poco la información que nosotros tenemos con lo que realmente el paciente percibió, "¿usted fue informado, se le explicó, se le dijo que usted podía irse sin que esto afecte sus derechos? ¿Cómo está siendo atendido?", que, si tiene algún problema con relación a sus derechos, a grandes rasgos más o menos esa es...* (Entrevista 7)

La presidenta de un CEI provincial dijo: "*Nosotros... yo por lo menos no he recibido* [llamadas de participantes]" (Entrevista 1).

Un médico miembro de otro CEI dice que primordialmente los han llamado pacientes o familiares de pacientes que participan en estudios de oncología, pero para hacer preguntas que deberían haber hecho al investigador y no al CEI:

> *Sí, sí, nos han llamado, sobre todo en protocolos de oncología sí nos han llamado... No tanto de manera directa el paciente, pero sí familiares, o sea, familiares a cargo. Acá ustedes vieron que cuando empiezan con tratamientos oncológicos severos y todo, el paciente queda muy limitado, siempre hay familiares de referencia. Nos han preguntado, por ejemplo, sobre esto, la pauta clara de tratamiento, cuáles eran los efectos colaterales... Eran preguntas que debían haber sido hechas al investigador, no al Comité*. (Entrevista 4)

Se pregunta si sería bueno que un miembro del CEI contactara a los que van a participar para saber si han entendido sus derechos y obligaciones, y que se presentara como la persona que les acompañará durante el ensayo, y respondieron:

> *Pues depende. Se tendría que ver la cantidad, quizás eso hay que como pensarlo muy bien, porque nosotros ahora no tenemos demasiado protocolo complicado, pero si fuera antes del 2008, que había muchos protocolos en marcha complicados, en el sentido de ensayos clínicos y ese tipo de cosas, no sé si es manejable para el Comité, ¿no?... Contactarse con todos los pacientes que ingresan, no sé si es manejable, eso quizás implicaría reducir la cantidad de protocolos que se pueden hacer, y quizás habría que pensarlo, nunca se me había ocurrido eso... De hecho, cuando se hace la supervisión, el monitoreo, digamos, eso se pone en práctica, pero no como un objetivo general dirigido a todos los participantes del estudio, y bueno, sí podría ser ¿no?* (Entrevista 5)

El problema tendría fácil solución si el CEI tuviera más recursos para entrenar y contratar a uno o dos trabajadores sociales que visiten a los participantes. Es un requisito que el CEI debe cumplir para verificar que los participantes están protegidos y al mismo tiempo cumplen las obligaciones que han adquirido. Sin esta capacidad para poco sirven los CEI.

Fortalezas y debilidades de los CEI

Se solicitó a los entrevistados que identificaran las fortalezas y debilidades de sus CEI.

Fortalezas

Como fortalezas hubo quién mencionó la independencia de su CEI:

> *Lo que yo siento es que somos bastantes independientes, bastante, yo soy independiente, pero bueno, soy una parte, ¿cierto?, las decisiones que yo veo se toman entre todos, se discuten y se toma una decisión mayoritaria. Hasta ahora, el presidente no ha tenido que actuar para dirimir. En general, se discute entre nosotros, alguno explica por qué sí o por qué no, y terminamos medio acordando, o sea, no hubo cosas serias... Yo nunca participé, ni me di cuenta de que hubiera una cosa forzada que yo tuviera que hacer que no quería, eso no me pasó nunca.* (Entrevista 20)

Los recursos humanos y su nivel de compromiso, y la relación con los investigadores:

> *Una fortaleza, que en eso somos bastante únicos, por lo menos por ahora, es que tenemos gente al 100 por 100 pagados por la institución para hacer solo esto. No hacemos otra cosa en el hospital... nos permite hacer cosas que antes no se hacían... Los monitoreos antes no se podían hacer de manera sistemática, se empezaron a hacer de manera un poco más sistemática. Nos permite, digamos, hemos aceitado mucho lo que es la evaluación, somos rapidísimos para evaluar. Además, ahora hay como mucho más intercambio* [con los investigadores] *durante la semana, y aparte estamos a disposición. Eso creo que es una fortaleza y que no sé si es tan común en otros Comités... y la coordinadora no es médica, esa es otra fortaleza.*
>
> *Otra fortaleza es que tienen residentes rotando y nadie más los tiene"* (Entrevista 5).
>
> *Otro de los déficits, que sí teníamos, era el contacto con el investigador. En la actualidad, ellos saben que nos preguntan y saben que estamos, entonces es más, o como nos dicen ellos: "Siento que nos están controlando las 24 horas"... En realidad, eso lo vemos como positivo.* (Entrevista 7)
>
> *Yo conozco a todos los investigadores del hospital* (Entrevista 2).
>
> *El fuerte compromiso con la ética en investigación... hemos tenido nuestras distancias... Una fortaleza creo que es esa, que no nos hemos relajado ni distendido de decir bueno, siempre coincidimos... no, tenemos diferencias y surgen nuevas diferencias, que las vamos a seguir debatiendo, eso es lo importante.* (Entrevista 1)

Haber organizado el trabajo y contar con procedimientos operativos estándar (en inglés SOP):

> *Mi fortaleza es tener SOP, Standirized Organizational Procedures procedimientos operativos estandarizados, y que los cumplimos, lo hacemos muy a conciencia. ¿Qué hacemos?, bueno, nos convertimos en un Comité muy previsible... un Comité muy confiable, muy estable, de crítica dura, no es un Comité fácil y hemos logrado muchas cosas en ese sentido.*
>
> *Hemos logrado una mejora en la educación ética en este hospital. Nosotros, lo identificamos en las jornadas del hospital. En las jornadas internas, hacemos recorrido por los posters y veíamos cuántos estudios de investigación había y cuántos se habían aprobado por el Comité. Cuando empezamos a hacerlo en el año 2008, el 50 por ciento de los estudios presentados en poster habían pasado por el Comité de Ética y el 50 no. Hoy es muy extraño contar un estudio que no haya pasado por el Comité de Ética.* (Entrevista 2)

Este comentario se refiere a todo tipo de estudios, no solo a los ensayos clínicos.

Otros valoran el diálogo abierto: *"Hemos tenido que pulir mucho las formas para que esa comunicación justamente sea... apunte siempre al respeto por la opinión del otro, aunque sea diferente... hemos tenido que trabajar más en eso, porque sí hay muchas... hay muchas diferencias en las disciplinas"* (Entrevista 8).

Otros la calidad de los argumentos y el deseo de seguir aprendiendo:

> *...Que cada uno también busca información para argumentar eso que está diciendo... Otra fortaleza me parece que... bueno, el compromiso también en esta cuestión de todo el tiempo hay que saber más. También me parece que somos un Comité que estamos en permanente formación, que estamos siempre inquietos con hacer algún posgrado en algo, asistir a las reuniones del Comité de Ética Central, ver qué piensan otros Comités con respecto a los temas que a nosotros nos surgen de dudas...* (Entrevista 8)

Para otros, empezar a utilizar los sistemas electrónicos de gestión de protocolos ha sido un gran avance: "*En la actualidad, nos ha ayudado mucho el sistema electrónico, hemos tenido muchas debilidades, por ejemplo, cuando*... [usábamos] *papel, se nos estaba yendo de las manos el tema de los eventos, era muy difícil el control, muy difícil, muy difícil de verdad, a tal punto que era una debilidad franca*" (Entrevista 6).

Como fortalezas de un CEI provincial se menciona el diálogo con todas las instancias, el haberse ganado el respeto de todos los actores y que revisan exhaustivamente y emiten dictámenes públicos sobre las cosas que les preocupan o constituyen un dilema (Entrevista 1).

Debilidades

Miembros de dos hospitales públicos dicen que les falta apoyo institucional:

> *Se ha creado una situación complicada en el hospital porque hay una dirección que adopta actitudes extemporáneas, sin contar con la opinión de los jefes de los sectores profesionales del hospital. Tiene la misión de, estimamos, porque tampoco lo dicen, de reducir gastos en el hospital y está haciendo muchos despidos, algunos de ellos que debilitan notoriamente la capacidad del hospital para continuar adelante con algunas de las prestaciones que venía haciendo; la dirección no se reúne con nadie prácticamente...*
>
> *Tenemos dificultad para que la dirección deje* [participar a los empleados en el CEI]. *Hay mucho conflicto* [entre la dirección del hospital] *con enfermería*, [tenemos a una enfermera que] *es muy buena. Mostró mucho interés y es muy sagaz, es nuevita en ética de la investigación y en ética en general. Se incorporó al Comité hace 2 años casi, sí, 2 años, pero rotó por acá y la verdad es que nos sorprendía las cosas que ella veía casi sin formación, y le propusimos venir. Ella estuvo interesada, pero no hay, muy difícil que la dirección apoye, muy difícil que la jefatura de enfermería apoye, entonces alguien que sería perfecta*... (Entrevista 5)

Al preguntar si la institución otorga el tiempo a los miembros del CEI dice:

> *Sí lo da, pero ese tiempo... está dado en la forma formal, pero después en la práctica no se lleva a cabo. Yo he tenido la oportunidad de hablar con la gente de Brasil... de Uruguay... de Chile, y si bien hay una mayor formalidad en algunos de estos lugares, también les pasa... que las pautas de un servicio se hablan en un ateneo y las cosas de un comité en un café.*
>
> *O sea, esto es así, se extrema este asunto de la no cientificidad... también es cierto* [que] *uno... no tiene las mismas herramientas para discutir de ética que para discutir de fisiología, pero no quita la seriedad y la argumentación que hay que darle... Entonces si esto no se hace en primera instancia en la Institución, por muy buena voluntad que tenga la gente hay dificultades. La formación no está acompañada con un criterio también de inclusión dentro de la institución, la misma inclusión institucional del Comité no deja de ser un plus de buena voluntad.* (Entrevista 4)

Añade que la profesionalización en ética debe ser pagada por la institución, pero se opone a que se remunere a los miembros del CEI, porque el trabajo que es parte del trabajo que se hace en la Institución y ya le pagan.

Es un trabajo que se hace como parte del contrato que tiene y puesto que no llega a terminarlo en el tiempo que le dan para esa actividad: "*Termina no cumpliendo, se deja siempre en segundo término y después se entra en el absurdo cómo buscar un nivel de excelencia supuesto, y de exigencia supuesto, porque no se le está ofreciendo absolutamente nada*" (Entrevista 4).

Los recursos humanos y el carácter voluntario de su trabajo:

> *...es que los que estaban más formados se jubilaron y estamos en un momento de transición difícil. Tenemos hace unos meses* [esta situación]: *de diez miembros, uno renunció y no fue todavía reemplazado, pero seis eran jubilados, entonces estamos como... estamos evaluando miembros del Comité Asistencial que están rotando por acá, para ver si alguno puede, quiere y le gusta para que se incorporen al Comité, pero estamos mal, yo creo que eso es una gran debilidad, estamos en serios problemas.* (Entrevista 5)
>
> *Una es que ahora no tenemos participación de pacientes en el Comité, si vos tenés que decir cuál es la debilidad más fuerte, creo que es esa, tenemos apoyo institucional, tenemos secretaría, nos da el tiempo, tenemos lugar, tenemos unos procedimientos que están bastante bien; yo creo que una debilidad fuerte es esa, yo siento muchísimo la falta de un paciente en el Comité.*
>
> *Cada vez hay menos gente que esté formada que se dedique a esto. Entonces, cuando a vos te dicen: "tenés que renovar un tercio de los miembros", que es uno de los requerimientos, ¿sabés qué hacemos? Lo que hacen todos, renuevan el rol que tienen dentro del Comité, porque no hay gente que vos podás traer, que estén formados.*
>
> *¿Y sabes qué pasa? Para ser sinceros: que hay confidencialidad. Es muy dura para los miembros del Comité llevar a cabo la tarea esta de proteger a los pacientes. Porque primero es el tiempo de dedicación que uno tiene en esta actividad, porque ojalá esta fuera una actividad rentada donde vos trabajaras ocho horas diarias para esto, pero en general todos los miembros tienen sus trabajos, van una vez por semana cuatro horas, llevan los protocolos para evaluar a su casa y demás. Pero no tenés esa dedicación y esa continuidad que yo creo que un paciente requiere por parte del Comité para estar realmente protegido.*
>
> *Entonces, sería buenísimo que uno viera si el paciente entendió o no entendió, no preguntándole sino participando en el proceso. Ahora, para hacer eso, lo hacés al azar es imposible hacerlo, eso creo que esa es una debilidad de los Comités.* (Entrevista 7)

Los requisitos normativos. Se preguntó si hay áreas de especialidades que les gustaría incluir y responde:

> *Bueno, nos ha pasado sabes con cuál, que bueno, me da tristeza decírselos. Cuando empezaron los estudios de farmacogenómica, empezamos a evaluar y por más farmacología que uno sabía, en farmacogenómica no tenemos conocimientos, entonces empezamos a incorporar como miembro externo, como consultor, porque las buenas prácticas clínicas lo permiten, a una bióloga especialista en farmacogenómica, que nos ha enseñado, infinitamente todo, una bióloga del CONICET.* (Entrevista 6)

A la pregunta de si tienen una lista de consultores externos responde:

> *No tenemos una lista, en Argentina no es tan difícil saber quiénes son las personas referentes, entonces no la tenemos anotada, pero en el fondo sabemos quiénes son, incluso hemos llamado a médicos que trabajan con otros comités, pero bueno, son referentes y sabemos que trabajan, que saben, que son especialistas en esa especialidad, entonces en ese sentido nos parece productivo en realidad... a mí me parece que tener más gente lo haría mucho más enriquecido... estamos muy limitados con eso. Hay que fortalecer a los centros.*

> [Le parece importante] *tener más feedback de la autoridad regulatoria. En la autoridad regulatoria hay gente muy capaz, muy capaz y nosotros lo estamos teniendo cada vez más, y eso es muy enriquecedor.* (Entrevista 6)

Un biólogo nos dice que los profesionales de la salud no siempre respetan a los miembros del CEI:

> *Hay mucho por hacer, muchísimo, es un sistema que por ahí hace aguas en muchos aspectos y nos damos cuenta en todas las preguntas y las inquietudes que tienen los integrantes del CEI, o sea, cómo han venido trabajando atados con alambre, ¿sí?, y bueno, ha funcionado a medias, ahora se trata de ajustar un poquito. ¿A qué se va a llegar? No sé, no sé, porque es difícil, es difícil... los médicos, los odontólogos... "¿Qué me tiene que venir a decir esta persona? Si yo soy Fulano"... es muy difícil. Sobre todo, los investigadores médicos con una cierta trayectoria y los integrantes de los CEI que ya tienen una cierta trayectoria es como que se encuentran en un plano superior: "¿y qué me tiene que venir a decir usted?, si yo ya lo sé todo", eso es lo que noto muchas veces* (Entrevista 13).

Falta de acceso a recursos y capacidad para evaluar protocolos. Diferentes profesionales: psicólogo (Entrevista 2), metodólogo (Entrevista 23), médico (Entrevista 4), abogado (Entrevista 7), nos dicen:

> *...necesitamos más tiempo, dinero, recursos, bibliotecas, el lío que es esto... y la miopía con que se estudian* [los protocolos]. (Entrevista 2)
>
> *...los miembros de los CEI no hacen una evaluación adecuada"* (Entrevista 23)
>
> *Entonces, lo que a mí me parece grave de los Comités, de los que hacemos bioética, y de todo el sistema, es jugar a ingenuidad. O sea, yo creo que en todo esto no hay ingenuidad, en ningún nivel. Que intentemos llegar a un grado aceptable de objetividad, pero no hay ingenuidad, y no hay neutralidad, esas dos cosas no existen.* (Entrevista 4)
>
> *Muchos Comités no tienen biblioteca, pero eso es fundamental, es decir, es la sabia que te permite a vos estar este..., yo creo que necesitamos eso.* (Entrevista 7)

Hay que educar a la comunidad y monitorear más:

> *Creo que sí, el Comité debería monitorear más, debería trabajar mucho más en educación para la comunidad, muchísimo más... Yo no soy un fan de los Comités Institucionales, acepto que es lo que se decidió, pero me parece que hay muchos recursos mal aprovechados y que no todas las instituciones funcionan; yo preferiría* [CEI] *zonales, por especialidad también, ¿no?, algunos con especialidad en psiquiatría, otros con especialidad en fases tempranas...* (Entrevista 2)

Falta de acceso a los informes finales:

> *Otra debilidad, ¿sabés cuál es?, ahora que me acuerdo, que nosotros como Comités muchas veces nos quedamos a mitad de camino y no tenemos acceso a los informes finales. Eso pasa muy seguido, no sabemos qué pasó, está todo bien... el informe final es propiedad de la industria... por procedimientos tenemos que pedir el informe final... a veces los pedimos y no los evaluamos.* (Entrevista 7)

Entre las debilidades de un CEI provincial se mencionan: el que no pueden hacer nada frente a ensayos clínicos que no tienen impacto en la salud pública; y que las reuniones sean virtuales, prefiere las presenciales (Entrevista 1).

Otro entrevistado dijo:

> *...considero que el Comité Central se transformó en un sello de goma, o sea, en una actividad absolutamente intrascendente. ¿Por qué?, porque un Comité de Ética Central que no tiene capacidad de monitorear al resto de los Comités, que hace la aprobación o la habilitación de los Comités, o la discusión en un escritorio sobre un protocolo, y jamás puede salir a campo a mirar si esto se está cumpliendo, ha dejado de cumplir toda función, en ética, por lo menos.*
>
> *La ley sobre protección de sujetos en investigación es la Ley 11044... no es una ley en investigación, y esa Ley estuvo sin articularse hasta el año 2007, 2008, ahí se hizo el primer encuentro, fines de 2006, 2007, y de ahí se hicieron una serie de encuentros donde se consiguió basar todo el articulado de la Ley.*
>
> *A partir de ese Decreto* [en el que se articula la Ley] *aparece el Comité de Ética Central, que no es de Ley, es a través del Decreto. Pero se fue vaciando de contenidos, sigue funcionando, sigue estando, es el que regula el funcionamiento de los Comités de Ética de cada hospital, pero la verdad es que ¿ustedes tienen noción de la dimensión de la provincia de Buenos Aires?...*
>
> *Un Comité que tiene siete, ocho, nueve miembros, que no tienen ni siquiera viáticos, ¿cómo viajan 600 kilómetros?, que además es una función ad honorem y que es paralela a la función que están cumpliendo. Ahí, en eso no hay problema, porque uno saca comisión* [del trabajo], *pero la realidad es que después los viáticos son un hecho... Entonces, los presupuestos provinciales de ninguna manera tienen la capacidad de dar respuesta a las necesidades de una salud pública actual.* (Entrevista 4)

Se pregunta a uno de los entrevistados: *"¿Crees que la protección de los participantes en ensayos clínicos ha mejorado o ha empeorado en los últimos cinco años en Argentina?"* Responde:

> *En los últimos 5 años ha empeorado, claramente* [a pesar de las estructuras de control que se han creado] *pero volvemos a lo mismo, yo tengo la sensación de que, en algunos puntos, en algunos lugares muy estratégicos han dejado al lobo cuidando a la gallina, si las jerarquías son así, no va para mejor, ese es el punto, pero bueno, qué sé yo.* (Entrevista 22)

Se entabla un diálogo en el que se cuestiona si los CEI con problemas de recursos y baja capacitación pueden criticar documentos escritos por los expertos de las grandes farmacéuticas, es decir, personal especializado en elaborar protocolos que aparentemente están bien diseñados y son éticos, pero que sabemos que tienen problemas. Como hemos visto, los CEI de los hospitales suelen tener recursos limitados y los conocimientos de sus miembros sobre los diseños de estudios y los conocimientos farmacológicos no son comparables a los de los expertos de las farmacéuticas. Como dijo la coordinadora de un CEI: *"La diferencia entre todo el montaje que tienen los investigadores y los que tenemos los CEI es inmensa"*. El entrevistado responde: *"Ah, claro, manejan mucho más dinero, con lo cual tienen todo lo que quieren, tienen un aparato informático de respaldo, nosotros no"* (Entrevista 22).

Para qué sirven los CEI argentinos

Para conocer el impacto de los CEI en la revisión e implementación de los ensayos clínicos financiados por la industria, los entrevistadores mencionaron algunas de las críticas que se han hecho en la literatura y entablaron un diálogo con el objetivo de aclarar si esas críticas son aplicables a la situación en Argentina.

La gente dice que, tal como están funcionando, los CEI están haciendo el juego a la industria y no sirven para nada.

> *Digamos…muy pocos protocolos se han rechazado, eso es llamativo, lo hacen, pero… Yo evalúo consentimiento,* [para identificar si] *te ponen la coma, punto y coma, ley tanto, tanto, tanto… Se buscan resguardar a ellos* [los patrocinadores e investigadores]*, para que se los apruebes. Entonces, te cuesta encontrar la letra chiquita, para encontrar la trampa, eso requiere estudio y dedicación, eso requiere… no es que no sirve para nada; necesitás estudiar y hacerlo con responsabilidad.* (Entrevista 16)
>
> *Yo pienso que hay una gran parte de verdad en eso, por supuesto… porque a la industria le es funcional un Comité de Ética en tanto ese Comité no rechace sus protocolos y si bien no transparentan los Comités que rechazaron los protocolos, hay muchos Comités que sí los aprueban. Entonces, ahí están los números, yo creo que es una lectura de la realidad, pero… uno como Comité de Ética tiene esa posibilidad* [de rechazar]*. Entonces, no lo pondría en términos tan absolutos de que un Comité de Ética es eso, es solamente funcional o es algo que se transformó y está quieto ahí y ya está… es una etiqueta, tenemos la gran posibilidad de que no sea así.* (Entrevista 8)
>
> *No, plantear que no sirven para nada o que le hacen el juego a la industria es una discusión que yo a esta altura de la vida no la tengo. Pero, a ver, para mi es equiparable a mi trabajo como psicólogo, yo no le doy la razón a la gente que viene a mi consultorio, porque me paga la consulta, les digo lo que pienso, les gusta, no les gusta, vienen* [o] *no vienen más.*
>
> *Acá se han aprobado estudios, se han desaprobado estudios, se han mejorado estudios. Para una persona como yo, que empezó a atender pacientes de HIV positivos, cuando se morían todos y ahora estamos planteando, "¡ay!, que no le duela la pancita", cuando el único problema que tiene es que le duele la panza cuando toma el medicamento….*
>
> *Soy una persona muy a favor, pero no del patrocinio privado en particular, a mí me encantaría que todo pase por el Ministerio de Ciencia y Tecnología, que por ahí pasan las cosas. Si todo eso se deslindase y hubiera sociedades comunes, me parecería mucho más justo. Pero no, yo creo que los Comités de Ética, soy parte, lo defiendo y creo que han hecho grandes cosas y ojalá hubiese más Comités de Ética. Somos uno de los pocos organismos en los que a mí me enorgullece participar, porque podemos tener pautas claras y ponerle un límite a organizaciones realmente poderosas, ¿en qué otras áreas pasa esto? No estoy de acuerdo con eso.* (Entrevista 2)

Se le recuerda al entrevistado que ha mencionado que el Comité de Ética Central era un sello de goma y se pregunta si pondría bajo la misma categoría a los Comités Institucionales. A lo que responde:

> *Se transformó en un sello de goma. Sí los pondría* [a los institucionales] *en la medida en que dependen del voluntarismo y del esfuerzo de los miembros, no del apoyo institucional, o sea,*

> *yo no soy un fanático de la institucionalidad, pero se empezó la conversación diciendo que estamos peleando una batalla en defensa de los derechos del sujeto que va a ser sometido a una investigación y termina sometido intencionalmente.* (Entrevista 4)

Se explica que el profesor de Stanford, Ioannidis y otros han dicho que hay problemas metodológicos en muchos de los ensayos clínicos que se están haciendo. Sin embargo, si se acusa a la industria de que ha habido alguna violación ética, la industria dice: *"Nosotros lo hacemos todo éticamente, mire cuántos Comités de Ética han aprobado este ensayo". "Claro, porque a lo mejor no se desgranan* [no se analizan los ensayos] *tan profundamente en los Comités de Ética, sí, es un problema"* (Entrevista 13). *"Los miembros de los CEI «no hacen una evaluación adecuada…»"* (Entrevista 23).

> *Yo no me siento que soy parte de un* [engaño], *pero sí creo* [que] *el problema es también con el registro, ¿no? Es decir, muy pocos Comités requieren en su procedimiento de evaluación, por ejemplo, que el patrocinador declare bajo declaración jurada si ese estudio fue rechazado previamente por otro Comité. Nosotros tenemos estos procedimientos y yo creo que tiene que estar en todos los procedimientos. No todos los Comités lo tienen, sería una primera forma para no ser tonto útil.* (Entrevista 7)
>
> *Para mí, la discusión en el Comité de Ética es buscar la protección del sujeto. La parte metodológica se va a estudiar, eso está bien, insisto, eso es necesario, pero no es condición suficiente y eso es en lo que el Comité tiene poder o no tiene poder… Es imposible que un Comité tenga una cantidad de metodólogos suficientemente aplicados y hechos para que sepan más que la industria farmacéutica, que pone toda su batería y ejército de metodólogos, pero si esa metodología yo la veo bien, la analizo, la veo toda bien…, cuando hago el salto cualitativo al análisis pensando en la persona que va a ser sometida a ese experimento, eso no es válido para habilitarlo, no es condición suficiente, es condición necesaria pero no es condición suficiente, tampoco es determinante, pienso así.* (Entrevista 4)

Se pregunta al entrevistado si en caso de que se comprobara que una proporción muy alta de los ensayos clínicos están mal diseñados seguiría participando en un CEI que revisa ensayos clínicos y nos dice:

> *En un Comité de Ética que los estudia, que los analiza, sí* [participé y trabajé], [en un Comité] *que* [simplemente] *los aprueba nunca trabajé* [risas]. *No, nunca trabajé, porque esa fue mi discusión. El Comité de Ética no está para aprobar cualquier cosa. Que el resultado de su análisis pueda hacer la aprobación es otra cosa.* (Entrevista 4)

Se le recuerda al entrevistado que se siguen haciendo los ensayos contra placebo cuando hay tratamientos comercializados, ensayos de no inferioridad y replica: *"Hemos rechazado, lo hemos discutido* [en la entrevista] *por eso a lo largo del tiempo menos ensayos, cada vez… menos* [llegan] *al hospital"* (Entrevista 4).

Hay gente que ha llegado a decir que los Comités de Ética están facilitando el trabajo de la industria, porque ellos aceptan la responsabilidad de proteger a los participantes y la industria ya no se tiene que preocupar. *"Claro, firman como que está todo correcto, sí, eso es verdad también, por eso el trabajo del Comité de Ética debería ser más* [estricto]*…"*. (Entrevista 13). *"¿Usted se inscribiría en uno de los protocolos aprobados por su CEI?"*, *"Claro, yo no lo haría nunca"*, y el entrevistado comenta: *"Dicen: ¡ah!, y bueno, ese es un doble estándar claramente, lo que hacen con los pacientes a lo que quisieran hacer con ellos mismos"* (Entrevista 7).

Lo que ha pasado en otros países de la región es que cuando empezaron a llegar ofertas para investigar de empresas farmacéuticas del primer mundo con beneficios muy por encima de los locales (posibilidades

de publicación en reconocidas revistas internacionales, mejores salarios, prestigio nacional...) disminuyó la investigación para temas de interés nacional.

> *Eso sí, viajar a un meeting, pero... aparte se puede hacer las dos cosas, una cosa no quita la otra. Me parece que lo que pasa es que tiene que haber una decisión de investigar esto y sí, tiene un costo, por supuesto. Tiene un costo logístico, y tiene un costo de recurso humano, en el sentido no de dinero, sino que se requiere gente que se dedique a eso, y que trabaje eso.* (Entrevista 9)
>
> *Estamos peleando con un escarbadientes frente a las bombas atómicas, anunciándose en la institucionalidad que hace falta, hace falta, es absolutamente necesario, porque en Argentina se vio. Hay varias experiencias, no voy a dar nombres ni apellidos obviamente* [de personas] *que terminaron trabajando para los mismos Comités, pero adentro de los laboratorios. O sea, se produce en Argentina, esto se llama el descreme, se saca lo mejor de cada uno de los espacios y se lo lleva la industria.* (Entrevista 4)

Cuando se le menciona que las personas que se llevó la industria no debían saber mucho de ética ya que es algo que la industria no le interesa, respondió: "*No, no necesariamente, porque... incluso no sé si en algunos casos lo fueron y después traicionaron este espacio, porque también al que conoce mucho de ética le es más fácil violar algunas cosas, al ignorante en ética no le resulta tan sencillo, se equivoca más fácil*" (Entrevista 4).

Nos da un ejemplo: "*Hablar de autonomía cuando en realidad yo tengo a una persona, no a un paciente, probando que no tiene condiciones sociales de autonomía, ya no puedo dar un tratamiento individual cuando no tengo una autonomía social establecida*".

Al intentar aclarar si eso significa que gente de cierto nivel socioeconómico no debería participar en ensayos clínicos, responde:

> *Yo diría que, que no, no así, no deberían participar. Primero en ensayos clínicos... no es la categoría socioeconómica solamente lo que lo regula, pero si yo no tengo una oferta real de salud para esa población, ni yo hago lo que se está haciendo acá por lo menos en algunos sectores, en que la única chance realmente que tiene* [el paciente] *de ser atendido en los niveles que previamente se le atendió... pero si esa población va a tener garantizado un estándar mínimo de atención de su salud, no estoy hablando de estándar mínimo de salud, pero atención...*
>
> *La verdad es que es para mí y para mi forma de pensar es complejo autorizar una práctica de investigación, excepto que tenga restricción absoluta en otro tipo de tratamientos, que no haya droga y pueda aportar un beneficio directo, directo y absoluto. Si es un estudio en que hay incertidumbre, que es la otra cosa que está absolutamente tergiversada acá, o sea se habla de tratamiento, cuando es un ensayo, se habla de beneficios, nunca de riesgos.* (Entrevista 4)

Propuestas de fortalecimiento

Al final de las entrevistas, se dejó un espacio para hablar de estrategias que pudieran contribuir a mejorar el funcionamiento de los CEI. Tras oír las propuestas de los entrevistados, se obtuvo retroalimentación sobre sugerencias que se han estado proponiendo para la región.

Sin embargo, algunos de los entrevistados manifestaron dudas sobre el interés de las instituciones en fortalecer a los CEI. Por ejemplo:

> *La propuesta de la institución es que el CEI tenga cinco personas y a los que no somos científicos acreditados dentro del hospital, que evaluamos los consentimientos, como los filósofos, abogados, trabajador social, psicólogos y otras profesiones, prácticamente nos dijeron que estamos sobrando, porque somos demasiados, que con un Comité de cinco personas alcanza y sobra. Cinco personas van a decidir el futuro, eso es muy terrible... Creo que todo mi grupo, quienes reflexionamos bastante, tenemos la sensación de que quieren que el Comité se convierta en un lugar administrativo, donde vaya* [el protocolo] *y haya alguien que diga: "sí, esto está bien, esto está mal"* [Esto ocurrió a finales de 2018 y, desde entonces, el interés institucional por recabar fondos a partir de estudios patrocinados podría haberse acentuado]. (Entrevista 11)

Propuestas de los entrevistados

Capacitación de los miembros del CEI para que puedan proteger a los participantes

> *A los CEI hay que darles clases sobre los intereses y conductas de la industria farmacéutica, y el cambio que ha habido en las últimas décadas.* (Entrevista 4)
>
> *Y tenemos la enorme responsabilidad de conocer el contexto en la cual desarrollamos la actividad y... hacer algo para modificarlo, digamos... No quedarnos en nuestro espacio de confort diría, decir: "bueno, yo aplico mis conocimientos en bioética, o en ética en investigación y quedo ahí"... Creo que la gran responsabilidad que tenemos es poder empezar a que estas cuestiones que visualizamos... que empezamos a predecir en los espacios adecuados porque, en definitiva, que no se vayan a hacer cosas que el único responsable sean los Comités de Ética, existiendo todo un pool de actores dentro de lo que es la investigación* (Entrevista 8).
>
> *La capacitación de los integrantes es una cosa que estaba bastante floja... Se está tratando de que todos los miembros de los Comités tengan cierta capacitación y que esa capacitación sea para cuestiones* [relacionadas]*... a su función en el CEI, porque muchas veces las personas han hecho investigación, pero para su función en el Comité se necesita que estén como más capacitados, o sea, que tomen consciencia de lo que están haciendo.*
>
> *Ahora* [el comité provincial] *ha organizado una serie de reuniones, la última se hizo hace 20 días, más o menos. Se habló fundamentalmente de consentimiento informado. Incluso han venido, porque nosotros tenemos Comités... hasta en el Río Cuarto, Río Cuarto queda como a 200 kilómetros de la Capital y la gente viene porque está muy interesada, o sea, están como asustados, en el buen sentido de la palabra. O sea, ellos han venido trabajando muy cómodos, en general, porque no ha habido una insistencia en ciertos aspectos legales de este trabajo. Se les está haciendo consciencia de qué pasaría si hubiera un problema serio y, si no lo hubiera, si realmente estamos trabajando como decimos desde el punto de vista de la ética.* (Entrevista 13)

Clasificar los ensayos clínicos según complejidad y establecer diferentes niveles de exigencias

Según el entrevistado (se menciona el nombre del médico que fue interventor de la ANMAT):

> "...[él] *hizo una cosa que nunca se llevó a cabo, que fue... la escala de regulación según la complejidad del ensayo, entonces decía: "si el ensayo es de este tipo, si el experimento es de este tipo, las condiciones en las cuales se hace son estas; si es de este otro tipo, las condiciones son estas", hasta el metraje cúbico estaba puesto... Con lo cual, así como uno habla de complejidad asistencial en los hospitales, los hospitales tienen uno, dos, según el lugar donde esté, eso establecía también niveles para la investigación porque, si no, se termina haciendo investigación y experimentación de alta complejidad en un quiosco. Lo vemos, acá en Argentina lo vemos, así que claro que todas estas cosas son importantes, hay que conocerlas.* (Entrevista 4).

Apoyo institucional para el CEI, desde el gobierno y las instituciones en las que se ubica

> *Si no hay un Estado en serio, y no un Estado vigilante, un Estado que haga institucional al Comité dentro de la propia institución, es decir, el Comité debe ser una institución dentro de la propia institución, si el Comité no es una institución dentro de la propia institución, si el Comité no tiene capacidad de monitoreo, que es la condición básica, si... no tengo capacidad para hacerle el seguimiento... no debería actuar*". Añade que es importante que los sujetos sepan sus derechos, así como sus obligaciones. (Entrevista 4)
>
> *Yo pienso que, aun creyendo que las cosas son imperfectas, no son perfectas y todo, bueno... una mayor centralización de la información, una capacidad mayor de accesibilidad de los que estamos trabajando en esto y de coordinación. Vuelvo a decir, cuando yo hablo de funcionalidad no estoy hablando de la estructura orgánico funcional,* [de lo que] *estoy hablando es de toma de consciencia, esto que estamos hablando de alguna manera, en privado, entonces lo formen público, por ahí sí.*
>
> *Pediría que las autoridades se convenzan realmente de que es importante que se haga investigación en el hospital, que se haga buena investigación, Que muchos de mis compañeros en el hospital dejen de vernos como una máquina de impedir, como muchas veces pasa, no me refiero a los protocolos de la industria, ino!, pero de todo el resto de los estudios, pediría* [a los investigadores] *que les cambie un poco la visión, que se bajen del pedestal. Algunos que consideran que no tienen que someter sus proyectos de investigación a ninguna evaluación por otra persona, y que ellos tienen la verdad revelada. Y que, bueno, y que se le brinde* [al CEI] *el tiempo para poder realmente hacer más de lo que se está haciendo. Creo que hemos mejorado mucho, pero que hay mucho para hacer, sobre todo desde el punto de vista del contacto con los pacientes y del monitoreo, y del seguimiento de los estudios.* (Entrevista 19)
>
> *Que el Comité y los miembros del Comité nunca dejen de creer que lo que hacen no es en vano, eso porque en todo ese circo que es la investigación clínica, que lo es realmente, el Comité es un miembro chiquito que molesta; y, entonces, para la industria farmacéutica es un mal necesario, para las instituciones es también una molestia en el sentido de que es recurso humano y médico en un ámbito que no genera recursos propios, y para los miembros del Comité que no son miembros de la institución, y que vienen en forma independiente a participar; es un acto*

voluntario... altruista, que no termina de generarles a la larga... que después les genera un desgaste sin generarles beneficio...

Entonces, encontrar el equilibrio justo entre profesionalizarlo, pero que al mismo tiempo eso no genere un conflicto que se vuelva en contra, es el desafío... y hasta encontrar ese equilibrio [que] *el altruismo de los miembros que no se transforme en un desencanto, y desesperanza, diría eso.* (Entrevista 9)

Que las autoridades, tanto del hospital como los niveles superiores miren lo que tienen que mirar y hagan su parte, porque nosotros somos diez personas tratando de que todo funcione, pero por ahí también cuesta... [este CEI tuvo que hacer gestiones y llevar una lucha dura] *con el tema del overhead, que el hospital lo cobrara, que lo invirtieran, que hicieran algo, que no le quede al investigador, porque el investigador lo recibe y aparte recibe todo lo que recibe.*

Me gustaría que estemos más acompañados... [que] *no nos critiquen las decisiones. Nos critican porque* [hay demoras], *entonces, por ahí a veces se quedan afuera, porque se cierra el Centro* [para implementar el ensayo clínico], *porque ya cubrieron con otros centros. Esas cosas me gustaría que funcionen mejor, pero bueno, hacemos lo que podemos.* (Entrevista 18)

El acompañamiento político permanente real. (Entrevista 17)

...dotar de recursos y jerarquizar el papel de la ANMAT. (Entrevista 10)

Que realmente cumpla una de las funciones principales, la protección de los pacientes que participan en los estudios clínicos o en los protocolos de investigación. No vamos a poder frenar los protocolos de investigación. Es algo que está instalado como una práctica médica. Que haya más conexión con nuestra regulación, que realmente se pueda hacer una auditoría, un seguimiento y un control. Creo que tiene que haber un control y lo que ha habido es descontrol, en general hay un descontrol, se limita a la firmita y nada más. Que haya mayor control del Comité y de los organismos estatales que están para regular esto. (Entrevista 16)

Remunerar a los miembros de los CEI

Como hemos visto, aunque no todos están de acuerdo, muchos entrevistados son partidarios de que se remunere el trabajo que hacen los miembros del CEI. Algunos de los entrevistados hablaron de la necesidad de remunerar a los miembros del CEI como una de las estrategias para mejorar el desempeño de los CEI. No está de más recalcar que para profesionalizar a un CEI hay que hacer muchas otras cosas, como dotarlo de expertos, protegerlo de conflictos de interés, garantizar su independencia, promover la actualización y formación continuada de sus miembros etc., y la remuneración sería solo uno de los aspectos que podría contribuir a que los expertos se incorporen al CEI.

Hay que recordar que, aunque las instituciones liberan a los miembros de los CEI de sus actividades normales en la propia institución durante las reuniones del CEI, algunos de los miembros tienen que leer los protocolos y/u otros documentos que se vayan a discutir durante la reunión en sus casas, después de su trabajo o en fines de semana.

Sí, es que para mí debería ser, en realidad creo que debería ser un trabajo full time y que debería estar remunerado como tal, porque si uno quiere hacer las cosas bien, lleva muchísimo tiempo [hacer la] *evaluación.* (Entrevista 19)

> *Creo que a los miembros del Comité se les debería pagar, a los externos ini que hablar!* [no les cubren ni los costos de transporte]. *Por suerte, contamos con la enorme colaboración de gente buena, que tiene ganas de donar su tiempo y su energía, pero... es necesario que a las personas que están en los CEI y que trabajan en el sector público les liberen las horas que invierten en los CEI, todos tienen que sacrificar las horas de lectura de documentos, que generalmente lo hacen en la casa. Las reuniones son de cuatro horas, más o menos, al mes.* (Entrevista 2)

Añade que, a él, como está en el CEI provincial y en otro Comité, el director del hospital le da mucha flexibilidad y puede ausentarse cuando es necesario, pero: *"una compañera, que es la que más sabe de protocolos en emergencia, que viene a la reunión después de la guardia, ¡pobrecita!, está hecha nada, se duerme, porque su director de hospital le da solamente las horas exactas..."* (Entrevista 2).

> *Bueno, la idea es que la persona que entre a trabajar en un Comité de Ética, más allá de su trayectoria como metodólogo, como bioeticista, tenga una remuneración, o sea, que lo incentive para trabajar y que no lo deje como un segundo trabajo, porque, ¿qué pasa con todo esto?, la gente tiene su trabajo, un médico, un odontólogo, un abogado y dejan su actividad en el CEI como una cosa para cuando le quede tiempo. Si ellos recibieran una remuneración, yo creo que el compromiso sería diferente, el tiempo que se le da... lo cual no quiere decir que algunos CEI no trabajen como corresponde, ¿no? O sea, acá tenemos CEI que realmente hacen un esfuerzo extraordinario y reciben muchísimos ensayos y, digamos, los evalúan de una forma muy rápida, se les ha puesto como límites, dentro de los 30 días tienen que devolver ya evaluado el ensayo, porque los reclutadores también tienen su tiempo, antes quedaba como: "bueno, cuando tenga tiempo lo hago".* (Entrevista 13)
>
> *Yo creo que hay que jerarquizar, jerarquizar el trabajo de los Comités para garantizar la calidad y la independencia, tal vez, muy importante. Jerarquizar no significa solamente cash o honorarios. Las instituciones trabajan poco para todo lo que es educación continua. Una cosa que pedimos nosotros, por ejemplo, a la institución, es que nos pague la suscripción a las revistas sobre ética, bioética, o bibliografía. Vos fijate cuántos Comités tienen su propia biblioteca. Nosotros tenemos una hemeroteca, tratamos de* (...), *pero eso es fundamental, es decir, es la sabia que te permite a vos estar este* (...), *yo creo que necesitamos eso.*
>
> *Para mí sería definir el rol y la función de lo que es un miembro de Comité y que sea una actividad definitivamente rentada como un trabajo, porque podés hacer, pero la dedicación de voluntariado es siempre después de que vos tenés el sustento familiar, no hay otra.*
>
> *Entonces, es generar eso como un puesto de trabajo, definir cuál es el rol y cuáles son las competencias que deben tener los miembros. A partir de ahí, generar un programa de formación por competencias y, a partir de ahí, un registro único de personas que han acreditado esa competencia y que puedan ser convocadas en los distintos Comités o vacantes en el sector.* (Entrevista 7)

Recursos para el CEI y disminuir la burocracia

> *Que se legalizara de alguna forma más explícita el sostenimiento de los comités locales, dándoles más atribuciones, personal y capacitación.* (Entrevista 10)

> *Tiempo... tiempo... que baje la burocracia, que baje mucho la burocracia para que podamos disponer de ese tiempo solo para los pacientes; y que no estemos estresados pensando en los papeles y estemos más entregados a eso.* (Entrevista 8)

Este entrevistado también menciona que el control que tienen las instancias superiores exige montones de papeles que hay que llenar, por lo que la responsabilidad del CEI se reduce a llenar formas para satisfacer a los burócratas.

> *Vos sabés que yo le daría mayor fortaleza* [al CEI] *y mayor posibilidad de ejercer todo el abanico de funciones que a uno le caben,* [otorgando] *mayor carga horaria* [para las tareas del CEI], *porque nosotros lo de la interdisciplinariedad lo tenemos, el buscar a expertos o especialistas, o gente que domina determinado campo de conocimiento, lo tenemos, o buscar por fuera, también tenemos esa posibilidad, pero la debilidad está en esta continuidad en el ejercicio de las funciones tiene un obstáculo.* (Entrevista 17)
>
> *Una secretaria, sueño con una secretaria.* (Entrevista 19)

Uno de los entrevistados reclamó un mayor uso de la tecnología:

> *Hay muchas cosas humano-dependientes que podrían hacerse mucho mejor con tecnología. Entre las promesas que se han hecho, va a haber como un registro centralizado de investigaciones. Por ejemplo, en el Comité Central* [provincial], *este Comité, que está formado por miembros de varios comités de ética de la ciudad, cuando hay un dictamen disímil, un Comité lo aprobó y el otro no, llamamos a los dos Comités de Ética para entender las razones de* [la discrepancia]... *El Comité Central de Ética no evalúa estudios, solo fortalece Comités de Ética... Esa detección de lo aprobado y desaprobado es humana. Si al cargador de datos se le pasa, pasó. Esas son cosas que, a ver, las investigaciones tendrían que tener un número, y tendría que saltar una alarma avisándome que ahí tengo* [una evaluación de] *un estudio disímil. Por lo que sé, nunca nos pasó... ninguno, por lo que sé, pero ha sucedido. Necesitamos tecnología que nos llegue y funcione.*
>
> *Falta de conexión a internet, da un poco de vergüenza. Para mandar al registro centralizado, lo que yo hago es tomar los datos de mi teléfono para darle internet a la computadora, para, bueno... Nosotros generamos ingresos genuinos para el hospital, ¡dame una conexión con internet, decente!* (Entrevista 2)

Esta situación podría haber cambiado porque la entrevista tuvo lugar a finales de 2018.

Centralizar algunas actividades en la ANMAT

> *La ANMAT* [podría] *certificar que la metodología está bien y que el brochure está bien, entonces, nosotros también nos quedamos tranquilos, el ente gubernamental le da el visto bueno y listo.* (Entrevista 21)

Mejorar el proceso de obtención del consentimiento informado y el seguimiento de los pacientes

> *Estoy ahora trabajando en un manual para la obtención del consentimiento informado, porque me preocupa que el consentimiento puede estar perfecto, pero yo digo ¿en qué circunstancias se obtiene ese consentimiento informado?"*
>
> [Cuando se le pregunta quién le ha pedido que escriba el manual explica:] *Después de leer tanto me pregunto, alguien que está internado en la unidad coronaria, con un infarto agudo de miocardio, con 20 hojas para leer, le duele tremendamente…dicen que el infarto duele mucho y el susto duele más, ¿en qué condiciones está ese ser, para que le hablen de un protocolo de investigación?*
>
> *A veces me ha hecho mucho ruido* [que durante] *estos eventos, estas enfermedades agudas graves que pueden provocar la muerte, estén hablando de una droga de investigación, me parece que no se enteran de lo que están diciendo. Entonces, a partir de eso,* [los investigadores me dicen] *que los cuestiono mucho y me dicen: "no, mirá, hay 8, 10 horas, hasta que el paciente la Q, no sé qué de la Q, del electro, más el laboratorio, se estabilice, que el paciente esté más tranquilo y con un familiar presente es factible hacer ensayos".*
>
> *Supóngase en infarto agudo de miocardio, sigo teniendo mis dudas. Dije, bueno, ¿bajo qué circunstancias se obtiene un consentimiento informado? Y lo que creo que sí o sí es necesario, si vos haces una auditoría, no sé si auditoría interna, poder participar* [cuando]*… el investigador le pide a un sujeto, lo invita a participar en un ensayo, participar en ese momento de la invitación.* (Entrevista 16)

Cuando los entrevistadores le explican que en la provincia de Buenos Aires hay dos hospitales que tienen fedatarios que presencian la toma del consentimiento, explica:

> *Eso es algo que… propuse. No me dicen que no, simplemente nada, ¿vendrías a las 3 de la mañana?… entonces… y, bueno, me apasiona esto, no lo voy a dejar nunca, y dije que sí. Acompañar a los pacientes para mí es una deuda, una misión, una responsabilidad, una función, una obligación y que lo tenemos que hacer.* (Entrevista 16)

Mejorar el seguimiento

> *También me parece que el trabajo del Comité de Ética, lejos de terminar cuando se aprueba un paquete inicial o un protocolo, empieza… porque también hay todo un compromiso de todo el Comité de Ética… de hacer el seguimiento a esos pacientes durante el estudio a través del monitoreo ético, o a través de la información que el centro tiene que compartir con el Comité…*
>
> *Nosotros hacemos mucho hincapié en eso, de hecho, lo que hicimos fue ajustar algunos tiempos de información. A nosotros nos informaban de algunos eventos adversos o cuestiones una vez por año y pedimos que nos presenten informes periódicos cada 6 meses, para así nosotros también estar al tanto de cómo están yendo los pacientes, qué es lo qué está pasando y hacer ese seguimiento realmente del estudio y no quedarnos solamente con esa aprobación del paquete inicial.* (Entrevista 8)

Revisar el papel de los Comités Centrales Jurisdiccionales

Un médico con muchos años de experiencia en un CEI nos dice:

> [La provincia] *creó un Comité Central de la Provincia, entonces todo lo que los CEI dicen tiene que después pasar... no informar... sino pasar para que lo apruebe* [el Comité Central Jurisdiccional]. *Entonces, se acumula todo ahí y no pasa nada. De hecho, ahora crearon uno central en el Ministerio de Salud de la Nación y, ¿qué van a hacer?, les preguntás y ellos dicen: "Todavía no sabemos qué vamos a hacer", ¿para qué lo crearon?, ¿qué va a hacer?, ¿supervisar el país?, ¿qué va a hacer?"*
>
> [Se le pregunta si estas supervisiones son administrativas y nos responde:] *Sí, no es funcional. El Comité de Provincia que es nuevo, la Ley es de hace 20 años y fue implementada ahora, todo lo que es población vulnerable lo tiene que volver a evaluar, lo evaluó el CEI institucional, va allá y lo tiene que volver a evaluar.* (Entrevista 21)

Un colega suyo de otra provincia sugiere:

> *Contar de recursos y jerarquizar el papel del Comité de Ética Central [de la provincia], primero para que cumplan su función, que por ahora en el Comité de Ética Central es acreditar a los comités y dar unos cursos aburridísimos, una teleconferencia y no le conocemos otro... Sí sabemos que dos personas están rentadas, pero son que tienen su cargo ministerial, tienen un cargo en un hospital o en un lugar así y les dan un día por semana, o equis horas por semana para que vayan a trabajar en el Comité Central, y le dan un par de secretarias que sí están rentadas. Los demás que siguen yendo desde lugares tan lejanos como 700 kilómetros son todos ad honorem todavía.* (Entrevista 10)
>
> *Desde que se promulgó la Ley, venimos peleando* [para] *que el Comité Central funcione realmente como un Comité Central, no solo para bajar línea, sino para hacerse cargo de todas las dudas que uno pueda tener. Que sea responsable en última instancia de todo lo que uno hace, que dirima en estos casos, que no se quede cómodo diciendo: "ay bueno, discutan entre ustedes", porque no es esa la función. Sino, ¿para qué existe un Comité Central?*

Un tercer médico ofrece un tercer comentario:

> *Además, el Comité Central debería dar el ejemplo, creo yo, de ética, y ser conformado por concurso y todo lo demás, cosa que no es, es todo a dedo, con lo cual ahí también está un poco el planteo de... Y el Comité Central, los dos Comités* [el Central y el CEI] *se erigen en jueces, porque pueden caer y hacer una auditoría, por ejemplo, cuando yo no sé si tienen autoridad moral para hacer eso, ni académica tampoco, tampoco sé.* (Entrevista 22)

Evitar el paternalismo de los CEI y educar a la población

Un médico de un CEI privado expresa así sus sugerencias: *"Con respecto a la protección de los sujetos, digamos, protección, sí, pero ir de la mano y el tipo es analfabeto, entonces, ¿que?, ¿le voy a enseñar a leer y lo voy a cuidar porque tiene frío, y le voy a prender la estufa?, no es rol del Comité, me parece a mí. Sí, creo que uno puede hacer actividad en la educación"* (Entrevista 21).

Este entrevistado añade como algo positivo que el hospital publicó un panfleto:

> *"Educación a Posibles Participantes ¿Por qué podría querer participar en un protocolo de investigación?", que se repartió por la sala de espera para que la gente se empezara a educar. Los repartieron durante un tiempo, se hicieron como 10.000. Entonces, yo creo que eso es importante y, de hecho, hay, o sea, si vos mirás la página del hospital, métete en la página Web, hay muchos programas...*
>
> *De hecho, había uno hace poco para pacientes que quisieran participar de protocolos organizado por el departamento de investigación, que es quién lo creó y ahí puede haber un* [half and half], *porque uno de los tipos que lo está manejando es el que tiene que ver con* [Quintiles]. *Entonces, podés decir, te quiero educar pa' que digas que no o te quiero educar pa' que digas que sí. Pero la vida es así, ¿o no? Si digo: "no hago nada", no hago nada. Si digo: "quiero hacer todo así", así no se puede, no te damos plata, no queremos. Entonces, así nos hemos ido manejando, este hospital ha crecido así, mucho es ajustarse.* (Entrevista 21)

Habría que revisar ese panfleto y el curso que se dio desde el centro de investigación para determinar si son cursos que de verdad educan al paciente o si tienen como objetivo captar a participantes para los ensayos clínicos, ya que son una fuente de dinero para el hospital y de prestigio, pues puede decir que está trabajando con las grandes empresas farmacéutica extranjeras. También, la persona que tiene la conexión con la importante empresa multinacional Quintiles puede cosechar significantes beneficios sin que ningún colega piense en el conflicto de interés que existe.

Registro único de protocolos y trabajo en red

Un filósofo propone la creación de una red de investigación o un sistema nacional para evitar que un protocolo desaprobado en una provincia se haga en otra:

> *Lo otro que también planteamos desde distintos lugares, creo que casi todos lo planteamos, es la necesidad de un registro único de protocolos, para que no pase esto: que no pueda yo aceptar un protocolo o mi Comité aceptar un protocolo cuando lo acaban de rechazar en* (...)
>
> *Entonces, como yo sé que lo rechazó Fulanito, puedo ir y preguntarle: "A ver, ¿por qué lo rechazaron ustedes?", porque por ahí a mí se me escapó algo o no me esfuerzo, si vos me decís que los rechazaste porque esto no corresponde, lo otro no corresponde. Entonces yo voy a decir lo mismo, y eso no está.*
>
> *No existe un registro de protocolos aprobados y protocolos rechazados... eso es lo que nosotros planteamos. Igual y aun así pensamos que es mejor que haya un Comité a que no haya, y también preferimos cualquier Comité institucional a un Comité independiente, la verdad que no creemos en esa "independencia".* (Entrevista 1)

Un abogado de un CEI privado habla sobre la importancia de las redes y los problemas de consolidación:

> *Nosotros tenemos mucha experiencia ahí, pero... sabes lo que pasa, es muy difícil sostenerlas en el tiempo. La red de Mar del Plata funciona bien, pero, después, las otras... es muy difícil su consolidación en el tiempo, que se mantengan en el tiempo; porque tenés estructuras espontáneas que se adaptan de la buena onda. Si tenés buena comunicación, yo creo en el trabajo de redes, pero el Comité de Ética no ha tenido mucha, salvo FLACEIS y todas estas chicas... se arman luchas internas en bioética.* (Entrevista 7)

Organizar grupos de participantes

Se sugiere que si se organizaran grupos con los sujetos se podría reducir el porcentaje de analfabetismo funcional (Entrevista 5).

Establecer una base de datos para conocer las características socioeconómicas de los participantes en los ensayos clínicos

"*Es necesario, pero, para eso, si ya es difícil hacer esto con una lógica montada, montar una nueva lógica exige necesariamente un estado presente en este espacio*" (Entrevista 4).

Sugerencias de los entrevistadores

CEI especializados

Los autores quisimos indagar sobre la aceptación que podría tener la idea de centralizar/regionalizar la revisión ético-metodológica de los ensayos clínicos, en un Comité que solo revise ensayos clínicos, es decir, que excluya toda otra investigación; o, quizás, en Comités especializados por patologías (solo un Comité para ensayos sobre cardiología y otro Comité para ciertas moléculas que puedan servir para diferentes cánceres, etc.). Algunos responden con alternativas diferentes.

No sabemos, habría que pensar cómo, pero centralizar lo ético metodológico y liberar el tiempo que ahora invierten los Comités institucionales en revisar protocolos de una forma un poco redundante, porque muchos están haciendo lo mismo (múltiples CEI, ANMAT, CEI jurisdiccionales) y que los CEI institucionales usen ese tiempo en acompañar a los participantes a lo largo del experimento. La industria monitorea al médico que dirige el ensayo y a su equipo de cerca, ¿no? Pero es igualmente necesario hacer un seguimiento del comportamiento de los participantes, porque también puede comprometer su salud y la calidad de los datos que se recaban.

Responden entrevistados con diferentes profesiones (médicos, psicólogo, abogados, profesor de bioética, trabajador social y estadístico); y varios ofrecen propuestas que no están relacionadas a la propuesta que se les ha presentado:

> *Bueno, si los tuviera me gustaría, pero no es una solución directa, me parece que no está mal que en cada centro se estudie de una patología, lo que sí me parece es que la complejidad también debe ser una cosa a ser tomada en cuenta, esa complejidad tiene que ser progresiva, y sí hay dificultades en la misma* [no explica cuáles]... *la concentración de los estudios* [por temas] *no sé si es mala, lo que sí creo que es bueno es generar una estructura* [algo más organizado, no tan atomizado]. *Así como hay una estructura para la investigación, debería haber una estructura para la revisión.* (Entrevista 4).
>
> *Eso sería maravilloso, no se me ha ocurrido, pero para mí sería una buena idea, yo lo veo perfecto, Chile tiene regiones, tiene Comité por regiones..., pero por regiones sanitarias, tiene Comités centrales y, después, a mí me parece una gran idea si eso significa que el Comité institucional pueda tener más tiempo para su seguimiento, para estar más cerca al paciente, para mí me parece una gran idea... Lo que pasa es que tenés que garantizar que sea gente independiente, ¿no? Como la Agencia de Evaluación en Tecnología Sanitaria y para evitar la prostitución tenés que realmente invertir en que sea gente independiente.* (Entrevista 7)

> *Creo que estoy pensando en voz alta, creo que es una opción válida, no podría decir que sería la solución, no lo sé. Habría que ponerlo a prueba, no sé si funciona así en algún lugar. Sí, se podía hacer como una evaluación en dos planos, ¿no? Una primera evaluación del potencial de valor, la validez del estudio, de los aspectos metodológicos y el contenido del consentimiento, y, después, la evaluación del CEI institucional, de la aplicabilidad real en ese centro, podría ser una buena opción.* (Entrevista 9)
>
> *Sí, sí. El hecho de tener Comités, lo hemos discutido acá, si el tema de tener Comités más centralizados o especializados, si sería bueno o no. En este momento, no sé si sería muy fácil de implementar, e incluso por la legislación ¿no?; porque se supone que en los hospitales públicos tiene que haber un Comité. Está bien que uno puede diferenciar las competencias, uno puede decir bueno, la revisión ética y metodológica va a correr por parte de un Comité equis y el Comité local va a estar más pendiente de los pacientes, pero no sé si sería muy sencillo de implementar hoy por hoy como está la regulación en la Ciudad de Buenos Aires.* (Entrevista 19).

Cuando se solicita que explique un poco más sobre los problemas logísticos dice:

> *Cambiar las leyes acá es un..., no es tan fácil, tal vez sería más sencillo crear, entiendo que tal vez no sea lo ideal, porque el que tiene más cercanía con la población de los pacientes es el que está en la institución, pero tal vez sería más sencillo tener evaluadores externos que quitarle la competencia de la evaluación ética y metodológica al Comité institucional para darle esa autoridad a otro.* (Entrevista 19)
>
> *A mí no me parecería mal* [centralizar la revisión de protocolos], *pero me parece que es muy difícil de implementar ahora...* [La normativa ha ido asignando cada vez más tareas a los CEI] *Yo creo que con las últimas disposiciones que se han dictado, la 4008, 4009... la 4009, principalmente, con respecto a la idoneidad del centro de investigación y de los investigadores, se ha transferido ese control a los Comités de Ética, nos dicen: "Ustedes los tienen cerca", digo: "Sí, coloquialmente, y nosotros tenemos cerca al paciente", entonces nuestro rol creo que es fundamental, es este acompañamiento.* (Entrevista 8)

Otro entrevistado explica: *"Delegar en un macro organismo la aprobación de los protocolos, lo veo... me parece buena la idea"* (Entrevista 16). Puntualiza que no debería ser un organismo gubernamental, para que esté aislado de los vaivenes políticos. El entrevistado añade: *"Profesionalizarlo significa también retribuir a esos profesionales"*.

Uno de los médicos explica:

> *Para mí lo más simple sería que eso lo tiene que hacer un ente central como la ANMAT. Los tipos se dedican a eso, digamos, los tipos... y si no, tienen que nombrar a alguien que analice. De hecho, ellos analizan cada droga, ¿viste?, entonces el brochure del investigador, el que lo tiene que leer bien es la ANMAT, el Comité de Ética institucional, para mí, tiene otro rol, digamos.* (Entrevista 21)

Este entrevistado trabaja en uno de los mejores hospitales de la Nación y no está de acuerdo con la idea de que otra gente ajena a su hospital lo pueda hacer mejor:

> *¿El hospital xxx qué me va a decir a mí? ¿Qué es lo que tengo que hacer?, No. En cambio, nosotros aprobamos y la ANMAT, que de hecho pasa, ¿vos sabés que pasa?, te devuelven, te dicen: "Che, esto lo tenés que cambiar", y nosotros dijimos: "uy, ¿cómo se nos pasó?". O vos decís: "Yo no estoy de acuerdo, pero si la ANMAT, que es el gobierno, baja la línea, lo cambiamos"...*

> *Lo que pasa es que no sé si es un rol del Comité de Ética* [el hacer el seguimiento], *tal vez, imagínate, con 100 protocolos anuales, ponele 20, 10 por protocolo, son 1.000 pacientes*. (Entrevista 21)

Probablemente no serían tantos, porque basta con sacar una muestra, además hay estudios que no inscriben pacientes y otros que son de bajo riesgo que no hay que monitorear tan de cerca.

Otro médico considera que estos CEI profesionalizados no deberían incluir a investigadores:

> *...los investigadores están trabajando de la mejor manera posible, no me cabe duda, pero dependen de alguna manera de la industria. Los investigadores hacemos las dos cosas, nos interesa la clínica, el paciente, el estudio que no es farmacológico, ni es terapéutico, todo eso está; pero si tenemos necesidad de la farmacia y tenemos que recurrir a la industria y, entonces, va a ser muy difícil que puedan actuar con toda esa pureza que estamos diciendo.*
>
> *Me parece que puede ser difícil, pero bueno, es lo mejor, sería muy ideal, pero me parece que es así como... intentar ser purista, no sé si se puede*. (Entrevista 20)

La siguiente es una alternativa diferente y sugiere unos pocos comités y que cada uno de ellos sea responsable de varios hospitales:

> *Yo preferiría cinco o seis comités fuertes para la ciudad para los hospitales* [en vez de uno en cada institución], *donde yo trabaje en un Comité de Ética y mi salario sea el mismo salario que yo tengo como psicólogo. Que pueda aplicar todo el tiempo ahí y tener tiempo, poder ir, no sé, nos dividimos a la ciudad en cuatro, entonces cuatro comités y yo puedo ir a visitar los hospitales y a ver los investigadores*. (Entrevista 2)

Para un médico que parece no haber entendido muy bien la pregunta explica:

> *Centralizar todo en unos pocos Comités a mí me parece peligroso, me parece que es un poco lo que a nosotros nos hace sostener los Comités en los hospitales, o sea, evitar que todo caiga en los* [comités] *independientes* [comerciales], *que en realidad de independientes tienen poco, porque hay conflictos de interés. Ni bien uno rasca así y aparecen los conflictos de intereses por todos lados, me parece que sería muy fácil caer en eso.*
>
> *Porque mucha de la gente que* [se] *está formando, por lo menos es Buenos Aires, no puedo decir en otros países, pero en Buenos Aires, mucha de la gente que se forma en el análisis de protocolos, que está haciendo cursos pagos y qué sé yo, no es neutral. Este país es complejo, es muy complejo, fíjate que cuando fue el Compas, la denuncia la hace la ANMAT, a los pocos meses desapareció la cúpula de la ANMAT, los renunciaron, es muy..., ¿no?, digamos, piensa mal y acertarás...* (Entrevista 22)

Un profesor de bioética no acaba de ver clara la diferencia entre lo que se propone y lo que existe, y hace la siguiente reflexión:

> Yo adheriría a una economía de los recursos, privilegiando y concentrando más la tarea en los Comités... ahora, no se me ocurre cómo podría ser, no lo veo todavía, hay que pensarlo un poco más. Lo que hoy hay es de alguna manera algo parecido a eso, hay entidades gubernamentales, de gran peso, el Ministerio de Salud, ANMAT; normativas nacionales e internacionales sobre investigación, que baja a las provincias.

> *Las provincias somos estados independientes, tenemos legislaciones también, y tenemos leyes que se adecuan a eso: derechos de los pacientes, las normas de investigación de la ANMAT, lo que dice el Ministerio de Salud... En ese sentido, se podría decir que lo que hacen las provincias a través de instituciones* [gestionadas por expertos], *relativamente, porque ahí también hay otro problema, no siempre son expertos. Hay algunos que sí, también tienen que tener un bioeticista. Hay algunas instituciones que tienen gente formada.*
>
> *Cada vez hay más formación en bioética, eso es real, y estas serían las instituciones que funcionan para nosotros como las que deben organizar el trabajo. De hecho, actualmente lo que se pretende es hacer más eficiente el trabajo, más rápido para evitar la cantidad de duplicaciones de burocracia, de papeleo, aprobarlo una y otra vez, salvo que sea necesario tener doble evaluación, ¿verdad? Hay algunas cosas que sí, pero otras pareciera que lo que están procurando estas instituciones gubernamentales es ser más eficientes ¿no? y organizar mejor la tarea de los comités. En ese sentido, a ver, lo que hay es algo, me parece, parecido a lo que proponen, me parece quizás no.* (Entrevista 15)

La propuesta que se ha presentado es, en realidad, muy distinta. Los CEI profesionalizados estarían constituidos por expertos independientes de la industria farmacéutica y de los vaivenes políticos. Esta independencia es necesaria para que se puedan concentrar en hacer una evaluación ético-científica de los protocolos que esté libre de todo conflicto de interés, lo que incluye los intereses políticos en promover la investigación patrocinada para facilitar la entrada de divisas y/o afirmar que se hace investigación clínica en el país.

Otro entrevistado hace un comentario no relacionado con la pregunta. Explica que un hospital privado cuenta con un CEI constituido enteramente por miembros externos a la institución y ninguno de ellos es investigador. Piensa que ese CEI funciona mejor: "*Porque, primero, tienen un plan de educación, hacen auditorías, entran a las historias clínicas, han hablado con los pacientes..., o sea, cumplen realmente una función de cuidado del paciente... tengo entendido que, bueno, que siempre las auditorías les han salido favorables.* (Entrevista 16)

Generar un listado de expertos independientes

La condición que deben cumplir estos expertos es que no deben tener conflictos de interés con la industria farmacéutica. Deben representar diferentes disciplinas médicas para que puedan ayudar en las deliberaciones de los CEI.

> *Sería interesante, por ahí, tener un listado así de personas a las cuales uno pudiese recurrir, la verdad generalmente uno recurre a los que tiene más cerca o conoce más directamente y no solamente estén con buena capacidad profesional, digamos, técnica, sino también moral. Nosotros, en una oportunidad, teníamos nuestras dudas con respecto al diseño de un estudio y llamamos a un evaluador externo para que nos diera su opinión.* (Entrevista 19)
>
> *Sí, y tú has visto cómo cada vez se complica más la estructura de los protocolos..., y sí, realmente cada vez está más complicado cómo lo hacen y es muy difícil desentrañar allí las circunstancias* [los aspectos que pueden afectar la seguridad del participante], *¿no?"* (Entrevista 14).
>
> [El entrevistador comenta:] *Los patrocinadores tienen muchos recursos para diseñar los ensayos clínicos, además, cada compañía farmacéutica se está subespecializando en oncológicos, en reumatológicos o lo que sea, ellos tienen un conocimiento bárbaro sobre eso y el Comi-*

> *té de Ética es algo así pequeñito, no profesionalizado, voluntario*. [Y añade el entrevistado:] *Voluntario, porque además lo hacés en el tiempo que te queda libre, sería imposible dedicarlo a mí, como dice la canción*. (Entrevista 14)
>
> *Podría ser, y quién dice que los consultores* [especializados] *no tienen sus propios conflictos*... (Entrevista 9). [A lo que se comenta:]... *grupos en Estados Unidos dijeron que para manejar conflictos de interés la única cosa que se puede hacer es crear un grupo independiente que estudie esas cosas, formado por, yo pienso, por abogados que son los que estudian este tipo de cosas, y que actúen así. Pero, uno sabe que xxx o xxx* [dos personas reconocidas en muchos países] *o toda esa gente, yo me fiaría, ¿no?* [A lo que responde:] *No, eso está bien, me parece válido, creo que es una opción, habría que probarla*. (Entrevista 9)

Autorizar solo los ensayos clínicos que se comercializarán en Argentina a precios asequibles

Se ha documentado que no todos los medicamentos que se experimentan en Argentina se comercializan en ese país y algunos de los que se comercializan tienen precios que son inasequibles. Frente a esta realidad, quisimos averiguar si los CEI estarían de acuerdo en rechazar la aprobación de ensayos clínicos con moléculas que, de comercializarse en Argentina, se venderían a precios superiores a una cantidad establecida por el gobierno, que los colocaría en la categoría de productos inasequibles.

> *Fíjate que el Estado delega la protección de los derechos en un grupo de personas, es una responsabilidad primaria del Estado. Está bien que en algunos casos la evaluación local, ¿no?, el reconocimiento de la institución, todo eso es importante, pero, uno, a veces, se pone a pensar, es un peso tremendo la responsabilidad de... velar por la seguridad, los derechos y el bienestar de la gente, entonces hay como una delegación impropia, yo creo que tendría que hacer eso, una estrategia fuerte, inteligente del Estado con los Comités también, ¿no?* (Entrevista 7)

Dos de los entrevistados están de acuerdo en que el futuro precio de los medicamentos que se quieran investigar en Argentina debería ser negociado con la autoridad reguladora (MINSA o ANMAT) antes de que los protocolos de investigación fueran evaluados por el CEI (Entrevistas 3 y 19).

> *Sí, tienen que tener una estimación* [sobre el precio] *al que va a salir. En todo caso, creo que ese tipo de definición tendría que darla la ANMAT, porque es, digamos, el ente descentralizado que regula todo lo que es medicamentos... eventualmente, ellos podrían decir: "bueno, como autoridad regulatoria yo no voy a aprobar, no pasan"... la autoridad regulatoria no va a permitir que se hagan ensayos que salgan más de tanto, porque después no se van a poder... estar disponibles en el país. De hecho, hay Comités que han rechazado estudios, no nos ha tocado a nosotros, pero sí he recibido dictámenes de Comités que consideraron rechazar estudios porque no estaba previsto que la medicación se comercializara en la Argentina, más allá del costo, directamente no estaba previsto*. (Entrevista 19)

Sin embargo, hay otros que no lo consideraron conveniente. Un médico resumen con claridad la realidad:

> *Desde el punto de vista de un Comité de Ética de investigación hospitalario, no sé hasta qué punto nos compete establecer una censura frente a ese tipo de investigaciones. Me parece que sería, en todo caso, una potestad de algún organismo ético general, que se ocupe de la salud pública, de los principios de justicia, salud pública. Además, eventualmente, los precios bajarán... y serán más accesible a una población más general, ¿no?*

Por otra parte, siempre se pueden obtener esos medicamentos caros a través del recurso de amparo... por muy caro que sea, no hay manera de impedir que alguien consiga una medicación cara... [aunque] *no hay una regulación clara.*

[El poder de los CEI] es *mínimo, nada, la nada misma, pero... y me parece que tendría que haber una red de Comités más fuertes para que ese tipo de decisiones sean en conjunto y funcionen y no solo de Argentina, tendría que ser de Latinoamérica, y África, porque si no, no va a funcionar, me da la sensación.* (Entrevista 5)

Referencias bibliográficas

Abbott, L. & Grady, C. (2011). A Systematic Review of Empirical Literature Evaluating IRBs: What We Know and What We Still Need to Learn. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, *6*(1), pp.3-19.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (27 de enero de 2016). *Nueva regulación de los ensayos clínicos* [Nota de Prensa]. Disponible en: https://tinyurl.com/3yx7ry6t

Albrecht, R. R. (2004). A Step Towards Truly Protecting Human Subjects: Reviewing the Review Boards. *The American Journal of Bioethics*, *4*(1), pp. 54-55.

Amon, J. J.; Baral, S. D.; Beyrer, C. et al (2012). Human Rights Research and Ethics Review: Protecting Individuals or Protecting the State? *PLoS Medicine*; *9*(10).

Anderson, E. E. & Dubis, J. M. (2012). IRB Decision-Making with Imperfect Knowledge: A Framework for Evidence-Based Research Ethics Review. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, *40*(4), pp. 951-969.

Angell, M. (2000). Is Academic Medicine for Sale? T*he New England Journal of Medicine*, 342, pp. 1516-158l.

ANMAT (2021). *Inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas en Argentina, periodo agosto 2020-septiembre 2021. Pandemia COVID*. Argentina: ANMAT, Servicio de Inspecciones, Departamento de Ensayos Clínicos.

Arango-Bayer, G. L. (2008). Los comités de ética de la investigación. Objetivos, funcionamiento y principios que buscan proteger. *Investigación en Enfermería, Imagen y Desarrollo*, *10*(1), pp. 9-20.

Arda, V. (2000). Evaluation of Research Ethics Committees in Turkey. *Journal of Medical Ethics*, 26, pp. 4459-4461.

Argentina (2023). *Se realizó el encuentro "Perspectivas para el fortalecimiento de los ensayos clínicos en el sistema público de salud"*. Disponible en: https://tinyurl.com/2mf2etar

Ashcroft, R. E. (2005). Ethics Committees and Countries in Transition: A Figleaf for Structural Violence. *BMJ*, 331, pp. 229-230. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.331.7510.229

Association of American Medical Colleges (2002). *Task Force on Financial Conflicts of Interest in Clinical Research. Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress II: Principles and Recommendations for Oversight of an Institution's Financial Interests in Human Subjects Research*. Washington DC: Association of Medical Colleges.

Auditoría General de la Ciudad de Buenos Aires (2007). I*nforme Final. Auditoría de Gestión. Proyecto 3.07.01. Gestión de proyectos de investigación en los hospitales públicos.* Disponible en: https://tinyurl.com/2r8tfwa2

Auditoría General de la Nación (2020). *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica -ANMAT- Informe de auditoría de gestión ambiental. Proyecto N° SICA S 5042310 AGN*. Argentina: AGN-Gerencia de Planificación y Proyectos Especiales. Departamento de Control de Gestión Ambiental. Disponible en: https://tinyurl.com/5c6pvy46

Barboza, M.; Minaya, G. & Fuentes, D. (2010). Hacia una comisión nacional de ética de la investigación en salud en Perú: apuntes acerca de rutas y procesos en perspectiva comparada. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, *27*(4), pp. 621-628.

Berne Declaration (2013). *Clinical Drug Trials in Argentina: Pharmaceutical Companies Exploit Flaws in the Regulatory System*. Laussane: Berne Declaration.

Berry, J. (1977). Local Research Ethics Committees can Audit Ethical Standards in Research. *Journal of Medical Ethics*, 23, pp. 379-381.

Braga Massarollo, M. C. K.; Kurcgant, P. & Prado Fernances, M. de F. (2009). Research Ethics Committee of the University of Sao Paulo Nursing School: Experience of the First Six Years. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, *43*(spec 2), pp. 1297-12301.

Bramstedt, K. A. & Kassimatis, K. (2004). A Study of Warning Letters Issued to Institutional Review Boards in the United States Food and Drug Administration. *Clinical and Investigative Medicine*, pp. 317-316-323.

Canario Guzmán, J. A. (2011). Comités de ética de investigación en República Dominicana. Un análisis desde las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica con seres humanos. *Acta Bioethica*, *17*(2), pp. 257-264.

Cave, E. & Holm, S. (2002). New Governance Arrangements for Research Ethics Committees: Is Facilitating Research Achieved at the Cost of Participants Interest? *Journal of Medical Ethics*, *28*(5), pp. 318-321.

Christian, M. C.; Goldberg, J. L.; Killen, J. et al. (2002). A Central Institutional Review Board for Multinational Trials. *NEJM*, 346, pp. 1405-1408.

Clarín (2007). Denuncian grandes irregularidades en los ensayos clínicos de los hospitales. La auditoría porteña reveló que solo el 18% cumple con todos los requisitos formales. *Clarin*. Disponible en: https://tinyurl.com/4jstv2na

Coleman, C. H. & Bouesseau, M. C. (2008). How do We Know that Research Ethics Committees are Really Working? The Neglected Role of Outcomes Assessment in Research Ethics Review. *BMC Medical Ethics*, *9*(6).

Davis, J. M. (2007). *Federally Regulated Institutional Review Boards: The Aspects of a "Model" IRB- is the Current System in Need of a Tune up or Complete Overhaul?* [Tesis]. The University of Texas, School of Public Health.

De Jong, J. P.; van Zwieten, M. C. B. & Willems, D. L. (2013). Research Monitoring by US Medical Institutions to Protect Human Subjects: Compliance or Quality Improvement? *Journal of Medical Ethics*, 39, pp.236-241.

De Vries, R. G. & Forsberg, C. P. (2002). What do IRBs Look Like? What Kind of Support do They Receive? *Account Res*, *9*(3/4), pp. 199-216.

Department of Health and Human Services (2001). *Financial Relationships in Clinical Research: Issues for Institutions, Clinical Investigators, and IRBs to Consider when Dealing with Issues of Financial Interests and Human Subjects Protection* [Draft Interim Guidance].

DeYoung, K. & Nelson, D. (2000). Latin America is Ripe for Trials, and Fraud. *Washington Post*, p. A01. Disponible en: https://tinyurl.com/ae9btkwa

Dziak, K.; Anderson, R.; Sevick, M. A.; Weisman, C. S.; Levine, D. W. & Hudson Scholle, S. (2005). Variations among Institutional Review Board Reviews in a Multi-Site Health Services Research Study. *Health Service Research*, *40*(1), pp. 279-290.

EULABOR (2006). *Descripción de los sistemas de regulación ética nacionales*. Argentina.

Federman, D.; Hanna, K. & Rodríguez, L. (eds.) (2002). *Responsible Conduct of Research: A Systems Approach*. Washington DC: Institute of Medicine.

Fleischman, A. R. (2005). Regulating Research with Human Subjects: Is the System Broken? *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 116, pp. 91-102.

Forbes Digital (2019). *Por qué crecen los ensayos clínicos en Argentina*. Argentina: ForbesAR. Disponible en: https://tinyurl.com/8byk4psw

Freitas, C. B. D. & Schlemper, B. R. (2014). Progress and Challenges of Clinical Research with New Medicines in Brazil. En N. Homedes & A. Ugalde (eds.), *Clinical Trials in Latin America: When Ethics and Business Clash* (pp. 151-171). The Netherlands: Springer.

Fuentes, D. & Revilla, D. (2007). Acreditación de Comités de Ética en Investigación, como parte de un proceso. *Anales de la Facultad de Medicina*, *68*(1), pp. 67-74.

Gafenas, E.; Dranseika, V.; Cekanauskaite, A. et al. (2010). Non-Equivalent Stringency of Ethical Review in the Baltic States: A Sign of a Systemic Problem in Europe? *Journal of Medical Ethics*, *36*(7), pp. 435-439.

Garay, O. E. (2012). *Tratado práctico de la legislación sanitaria* (Tomo 1). Buenos Aires: La Ley.

Garby, M. R.; Guilhem, D. & Lolas, F. (2009). Ethical Conduct in Research Involving Human Beings in Brazil. *Archivos de Medicina*, *23*(4), pp. 145-50.

Glickman, S. W.; McHutchison, J. G.; Peterson, E. D. et al. (2009). Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *NEJM*, 360(8), pp. 816-823.

Goldner, J. A. (2002). Dealing with Conflict of Interest in Biomedical Research: IRB Oversight as the Next Best Solution to the Abolitionist Approach. *Journal of Law, Medicine, and Ethics*, 28, pp. 379-404.

Goldstein, E.; Monzón, J. & Barcos, N. (2001). *Ensayos clínicos: oportunidades para generar inversiones en investigación y desarrollo, promover el ingreso de divisas y disponer de tratamientos innovadores. Documento de trabajo N°12*. Argentina: Ministerio de Desarrollo Productivo. Consejo para el Cambio Estructural. Disponible en: https://tinyurl.com/bdhvmhh6

Gonorazky, S. E. (2008). Comités de Ética Independientes para la investigación clínica en la Argentina. Evaluación y sistema para garantizar su independencia. *Medicine*, 68, pp. 113-119.

Gonzalez Oliveira, J. A. (2013). Perfil dos integrantes dos Comités de Ética em Pesquisa em Seres Humanos no Estado de Santa Catarina, Brasil. *Revista Bioethikos*, *7*(2), pp. 129-138.

Greene, S. M. & Geiger, A. M. (2006). A Review Finds that Multicenter Studies Face Substantial Challenges, but Strategies Exist to Achieve Institutional Review Board Approval. *Journal of Clinical Epidemiology*, *59*(8), pp.784-790.

Hall, M. A.; Weinfurt, K. P.; Lawlor, J. S. et al. (2009). Community Hospital Oversight of Clinical Investigators' Financial Relationships. *IRB: Ethics and Human Research*, *31*(1), pp. 7-13.

Heimer, C. A. & Petty, J. (2010). Bureaucratic Ethics: IRBs and the Legal Regulation of Human Subjects Research. *Annual Review of Law and Social Science*, *6*(1), pp. 601-626.

Helfand, B. T.; Mongiu, A. K.; Roehrborn, C. G.; Donnell, R. F.; Bruskewitz, R.; Kaplan, S. A.; Kusek, J. W.; Coombs, L.; McVary, K. T. & MIST Investigators (2009). Variation in Institutional Review Board Responses to a Standard Protocol for a Multicenter Randomized, Controlled Surgical Trial. *The Journal of Urology*, *181*(6), pp. 2674-2679.

Hirshon, J. M.; Krugman, S. D.; Witting, M. D. et al. (2002). Variability in Institutional Review Board Assessment of Minimal-Risk Research. *Academic Emergency Medicine*; *9*(12), pp. 1417-1420.

Hoffman, S. (2001). Continued Concern: Human Subject Protection. The Institutional Review Board and Continuing Review. *Tennessee Law Review*, *68*(4), pp. , 725-770.

Homedes, N. & Ugalde, A. (2011). Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: Ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud Colectiva*, *7*(2), pp. 133-146. doi: https://doi.org/10.18294/sc.2011.369

Homedes, N. & Ugalde, A. (2014a). Globalization and Clinical Research in Latin America. En N. Homedes & A. Ugalde (eds.), *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. The Netherlands: Springer.

Homedes, N. & Ugalde, A. (2014b). Seeking Help to Confirm a Decision: A Case Study of an Argentinean Research Ethics Committee. *Journal of Medical Ethics*.

Homedes, N. & Ugalde, A. (2014c). Politics and clinical trials in the province of Cordoba. En N. Homedes & A. Ugalde (eds.), *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. The Netherlands: Springer.

Homedes, N. & Ugalde, A. (eds.)(2014d). *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. The Netherlands: Springer.

Homedes, N. & Ugalde, A. (2016a). Ensayos clínicos en América Latina: implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos y el bienestar de los sujetos. *Salud Colectiva*, *12*(3), pp. 317-345. doi: https://doi.org/10.18294/sc.2016.1073

Homedes, N. & Ugalde, A. (2016b). Health and Ethical Consequences of Outsourcing Pivotal Clinical Trials to Latin America: A Cross-Sectional, Descriptive Study. *PLoS ONE*, *11*(6). doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157756.

Huijstee, M. van & Shipper, I. (eds) (2011). *Putting Contract Research Organizations on the Radar*. Amsterdam: SOMO, Salud y Fármacos, Center for Studies in Ethics and Rights. Disponible en: https://tinyurl.com/28wed9ub

Hyder, A. A.; Dawson, L.; Bachani, A. M. & Lavery, J. V. (2009). Moving from Research Ethics Review to Research Ethics Systems in Low-Income and Middle-Income Countries. *Lancet*, 373, pp. 862-865.

Ioannidis, J. P. A. (2016). Why Most Clinical Research is not Useful. *PLoS Medicine*, 13(6). doi: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002049

Jansen Lynn, A. (2005). Local IRBs, Multicenter Trials and the Ethics of Internal Amendments. *IRB: Ethics and Human Research*, 10, pp. 7-11.

Kaplan, S. (6 de julio de 2016). In Clinical Trials, For-Profit Review Boards are Taking over for Hospitals. Should They? *Statnews*. Disponible en: https://tinyurl.com/3mww7dc3

Klitzman, R. (2011). Views and Experiences of IRBs Concerning Research Integrity. *Journal of Law Medicine and Ethics*, pp. 513-528.

Klitzman, R. (2013). How Good does Science Must be in Proposals Submitted to Institutional Review Boards? An Interview Study of Institutional Review Board Personnel. *Clinical Trials*, 10, pp.761-766.

Klitzman, R. (2013). How IRB Leaders View, and Approach Challenges Raised by Industry-Funded Research. *IRB: Ethics and Human Research, 35*(3), pp. 9-17.

LaMattina, J. (26 de enero de 2016). Does Marketing have Too Much Control in Big Pharma Clinical Trials? *Forbes*. Disponible en: https://tinyurl.com/57j26bvb

Larson, E.; Bratts, T.; Zwanziger, J. & Stone, P. (2004). A Survey of IRB Process in 68 US Hospitals. *Journal of Nursing Scholarship, 36*(3), pp. 260-64.

Levine, R. J. (2001). Institutional Review Boards: A Crisis in Confidence [Editorial]. *Annals of Internal Medicine; 134*(2), pp. 161-163.

Maglio, I. (2017). *Comités de Bioética*. Ministerio de Salud, OPS, OMS.

Mansbach, J.; Acholonu, U.; Clark, S. & Camargo, C. A. (2007). Variations in Institutional Review Board Responses to Standard Observational, Pediatric Protocol. *Academic Emergency Medicine, 14*(4), pp. 377-380.

Martínez, R. (2012). Cartas al Editor. Comentarios acerca del articulo Ética e Investigación. *Boletín Fármacos, 15*(2), pp. 59-60. Disponible en: https://tinyurl.com/2bz94czu

Matar, A. & Silverman, H. (2013). Perspectives of Egyptian Research Ethics Committees Regarding their Effective Functioning. *Journal of Empirical Research, 8*(1), pp. 32-44.

McWilliams, R. M.; Hoover-Fong, J. H.; Hamosh, A. et al. (2003). Problematic Variation in Local Institutional Review of a Multicenter Genetic Epidemiology Study. *Journal of the American Medical Association, 290*(3), pp. 360-366.

Mezher, M. (2016). NIH Finalizes Single IRB Policy to Reduce Redundancies. *Regulatory Affairs Professionals Society*. Disponible en: https://tinyurl.com/5b9pctdn

Minaya, G. M.; Fuentes. D., D. & Barboza, M. (2011). Proceso de fortalecimiento de comités de ética en investigación en el Perú. *Revista Red Bioética, 1*(3), pp. 46-54.

Minaya, G.; Fuentes Delgado, D. J.; Ugalde, A.; Homedes, N. (2017). A Missing Piece in Clinical Trial Inspections in Latin America: Interviews With Research Subjects in Peru. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, *12*(4), pp. 232-245. doi: https://doi.org/10.1177/1556264617720756

Miranda, M. C.; Palma, G. I. & Jaramillo, E. (2006). Comités de ética de investigación en humanos: el desafío de su fortalecimiento en Colombia. *Revista Biomédica*, 26, pp. 138-144.

Moschini, J. (2009). Comités de ética independientes para la investigación clínica en la Argentina. Evaluación y sistemas para garantizar su independencia. *Medicina*, *69*(1/2), pp. 204-206.

Nagy-Agren, S. (2002). The Crisis in Local Institutional Review Boards. *Annals of Internal Medicine, 136*(5), pp. 410-411.

Nass, S. J. & Patlack, M. (2014). *Contemporary Issues Protecting Patients in Cáncer Research: Workshop Summary*. Washington DC: The National Academies Press.

National Human Research Protections Advisory Committee

Novaes, M. R. C. G.; Guilhem, D. & Lolas, F. (2008). Dez anos de experiencia do comité de ética em pesquisa da secretaria de saúde do distrito federal, Brasil. *Acta Bioethica, 14*(2), pp. 185-192.

Outomuro, D. (2004). Reflexiones sobre el estado actual de la ética en investigación en Argentina. *Acta Bioethica, 10*(1), pp. 81-94.

Palma-Morgado, D.; Marín-Gil, R.; González García, L.; Torelló-Iserte, J.; Santos-Lozano, J. M.; Ortega-Clavo, M. (2015). La evaluación axiológica de los proyectos en los comités de ética de la investigación. *Ars Pharmacéutica, 56*(2), pp. 121-126.

Patlack, M.; Nass, S. & Micheel, C. (2009). *Multi-Center Phase II Clinical Trials and NCI Cooperative Groups: Workshop Summary*. Washington DC: National Academies Press.

Perel, P.; Miranda, J. J.; Ortiz, Z.; Casas, J. P. (2008). Relation between the Global Burden of Disease and Randomized Clinical Trials Conducted in Latin America Published in the Five Leading Journals. *PLoS One; 3*(2). doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001696

Porto, D. A.; Cunha, T. & Zafalon Martins, G. (2013). *Resolução CNS 466/12: una crítica necessária*. Brasilília: Conselho Federal de Medicina.

Prieto, P. (2011). Comités de ética en investigación con seres humanos: relevancia actual en Colombia. Experiencia de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Acta Médica Colombiana, 36*(2), pp. 98-104.

Redondo-Capafons, S.; Salort-Llorca, C.; Pla-Poblador, R. & Quintana, S. (2009). Ensayos Clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comités de investigación clínica. *Medicina Clínica, 133*(1), pp. 23-25.

Reeser, J. C.; Austin, D. M.; Jaros, L. M. et al. (2008). Investigating Perceived Institutional Review Board Quality and Function Using the IRB Researcher Assessment Tool. *Journal of Empirical Research in Human Research Ethics, 3*(1), pp. 25-34.

Resnik, D. B. (2004). Liability for Institutional Review Boards; from Regulation to Litigation. *The Journal of Legal Medicine*, 138, pp. 131-184.

Revista Brasileria de Anestesiologia (2008). Comitê de ética, conflito de interesses e registro de ensaios clínicos [Editorial]. *Revista Brasileria de Anestesiologia, 58*(2), pp. 91-92.

Rodríguez Yunta, E. (2004). Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. *Acta Bioethica, 10*(1), pp. 37-47.

Saad Hossne, W.; Vieira, S. & Bontempo Duca de Freitas, C. (2008). Committees for Ethics in Research Involving Human Subjects. *International Journal of Boiéthique, 19*(1-2), pp. 131-200.

Sabio, M. F. (2012). Comités de ética en investigación de la ciudad de Buenos Aires y el conurbano bonaerense. *Revista Argententina de Salud Pública, 3*(11).

Sabio, M. F. (2013). *Estudio sobre el funcionamiento de los Comités de Ética de la Investigación de la Ciudad de Buenos Aires y el Conurbano Bonaerense* [Tesis de Doctorado]. Buenos Aires: Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Savio, M. F & Bortz, J. E. (2015). Estructura y funcionamiento de los comités de ética en investigación de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Gran Buenos Aires. *Salud Colectiva, 11*(2), pp. 247-260.

Savola, C. (2007). Tema del Domingo: Los riesgos de la medicina: la vigilancia del estado a la investigación científica. *Clarín*. Argentina.

Savulescu, J. (2002). Two Deaths and Two Lessons: Is It Time to Review the Structure and Function of Research Ethics Committees? *Journal of Medical Ethics, 28*(1), pp. 1-2.

Savulescu, J.; Chalmers, I. & Blunt, J. (1996). Are Research Ethics Committees Behaving Unethically? Some Suggestions for Improving Performance and Accountability. *British Medical Journal, 313*(7069), pp. 1390-1393.

Schramm, F. R. & Kottow, M. (2000). Nuevos desafíos para los comités de bioética en investigación. *Cuadernos Médicos Sociales, 41*(1-2), pp. 19-26.

Sengupta, S. & Lo, B. (2003). The Roles and Experiences of Non-Affiliated and Non-Scientists Members of Institutional Review Boards. *Academic Medicine, 78*(2), pp. 212-218.

Shalala, D. (2000). Protecting Research Subjects: What Must be Done. *NEJM*, 343, pp. 808-810.

Silva-Barbosa, A.; Narriman Silva de Oliveira Boery, R. & Nogueira-Sales, Z. (2011). Análise de regimentos de Comites de Ética em Pesquisa (CEPs). *Persona y Bioética, 15*(1), pp. 52-66.

Silva-Barbosa, A.; Narriman Silva de Oliveira Boery, R.; Nagib Boery, E. & Ferrari, M. R. (2012). Desenvolvimento da dimensao educacional dos Comites de Ética em Pesquisa (CEPs). *Acta Bioethica, 18*(1), pp. 83-91.

Sirotin, N.; Wolf, L. E.; Pollack, L. M. et al (2010). IRBs and Ethically Challenging Protocols: Views of IRB Chairs about Useful Resources. *IRB, 32*(5), pp. 10-19.

Sollitto, S.; Hoffman, S.; Mehlman, M.; Lederman, R. J.; Youngner, S. J. & Lederman, M. M. (2003). Intrinsic Conflicts of Interest in Clinical Research: A Need for Disclosure. *Kennedy Institute of Ethics Journal, 13*(2), pp. 83–91.

Stair, T. O.; Reed, C. R.; Radeos, M. S.; Koski, G.; Camargo, C. A.; MARC Investigators (2001). Variation in Institutional Review Board Responses to a Standard Protocol for a Multicenter Clinical Trial. *Academic Emergency Medicine, 8*(6), pp. 636-641.

Taylor, H. A. (2007). Moving Beyond Compliance: Measuring Ethical Quality to Enhance the Oversight of Human Subject's Research. *IRB: Ethics and Human Research*, 29, pp. 9-14.

Tealdi, J. C. (2017). Experimentos médicos en Argentina: más riesgos y menos protección para las personas. *Ética y Ensayos Clínicos; 20*(3). Disponible en: https://tinyurl.com/mu2xppam

Tealdi, J. C. (coord.); Pfeiffer, M. L.; Savoy, A. & Blanco, L.G. (2006). *Consulta Pública: Para un sistema nacional de Ética y Derechos Humanos en las Investigaciones Biomédicas* (p. 10; pp. 20-21; p. 23).

Ugalde, A. & Homedes, N. (2012). Marco regulatorio y ensayos clínicos en Argentina. En: N. Homedes & A. Ugalde (coord.), *Ética y Ensayos Clínicos en América Latina* (pp. 135-194). Buenos Aires: Lugar Editorial.

Valdez-Martínez, E.; Lifshitz-Guinzberg, A.; Medesigo-Micete, J. & 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, 24*(2), pp. 85-90.

Verbitsky, H. (2017). Macri usa a 40 millones de argentinos como conejillos de indias. Cuestión de vida o muerte. Página 12. *Boletín Fármacos: Ética y Ensayos Clínicos; 20*(3) Disponible en: https://tinyurl.com/4kr3w6rc

Vick, C. C.; Finan, K. R.; Kiefe, C. L; Neumayer, L. & Hawn, M. T. (2005). Variation in Institutional Review Processes for Multisite Observational Study. *American Journal of Surgery*, 190, pp. 805-809.

Vidal, S. (2006). ¿Ética o mercado? Una decisión urgente. Lineamientos para el diseño de normas éticas en investigación biomédica en América Latina. En G. Keyeux, V. Penschaszadeh & A. Saada (coord.), *Ética de la investigación en los seres humanos y políticas de salud pública* (348 pág.) Bogotá: UNESCO. Red Latinoamericana y del Caribe: Universidad Nacional de Colombia. Instituto de Genética.

Wechsler, J. (2016). Low Success Rates Persist for Clinical Trials. *Applied Clinical Trials*. Disponible en: https://tinyurl.com/yrn63rpd

Weissman, J.; Koski, G.; Vogeli, C.; Thiessen, C. (2008). Opinions of IRB Members and Chairs Regarding Investigators' Relationships with Industry. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics, 3*(1), pp. 3-13.

Wenner, D. M. (2015). The Social Value of Knowledge and International Clinical Research. *Developing World Bioethics, 15*(2), pp. 76-84.

Zorrilla, S.; Ferrer, M. et al. (2006). *European and Latino American Systems of Ethics Regulation of Biomedical Research: Comparative Analysis and their Pertinence and Application for Human Subjects Protection. Sistema de Regulación Ética de los Países Bajo Estudio. Identificación de los principales problemas comunes*. EULABOR. 2006.

Zorrilla, S.; Ferrer, M.; Salinas, R.; Lamas, E. & Equipo Eulabor (2011). *Valor social y conflicto de interés en la ética de la investigación biomédica. Conclusiones del proyecto EULABOR*. Barcelona: Instituto Tecnoética.

Colección Cuadernos del ISCo

66. Tiempos cruzados : raíces históricas de la salud colectiva en el estado de São Paulo, 1920-1980
André Mota, 2025

65. Epidemiología en la pospandemia: De una ciencia tímida a una ciencia emergente
Naomar de Almeida Filho, 2025

64. Atlas de mortalidad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1990-2008
Marcio Alazraqui, Viviana Martinovich, Hugo Spinelli, 2025

63. La casa enferma: Sociología de la enfermedad de Chagas
Roberto Briceño-León, 2025

62. La clínica y la epidemiología
Naomar de Almeida Filho, 2025

61. La casa enferma
Roberto Briceño-León, 2025

60. El sistema de salud de Brasil: ¿Qué es el SUS?
Jairnilson Silva Paim, 2025

59. El quinto: no matar. Contextos explicativos de la violencia en Colombia
Saúl Franco, 2025

58. La farmacia, los farmacéuticos y el uso adecuado de los medicamentos en América Latina.
Núria Homedes, Antonio Ugalde, 2025

57. Evaluación en salud: De los modelos teóricos a la práctica en la evaluación de programas y sistemas de salud.
Zulmira Maria de Araújo Hartz, Ligia Maria Vieira da Silva, 2025

56. Tecnoburocracia sanitaria: ciencia, ideología y profesionalización en la salud pública.
Celia Iriart, Laura Nervi, Beatriz Oliver, Mario Testa, 2025

55. Salud, medicina y clases sociales
Alberto Vasco Uribe, 2025

54. De sujetos, saberes y estructuras. Introducción al enfoque relacional en el estudio de la salud colectiva
Eduardo L. Menéndez, 2025

53. Historias comparadas de la profesión médica: Argentina y EEUU
Susana Belmartino, 2024

52. Nuevas reglas de juego para la atención médica en la Argentina: ¿Quién será el árbitro?
Susana Belmartino, 2024

51. Como se vive se muere: Familia, redes sociales y muerte infantil
Mario Bronfman, 2024

50. Meningitis: ¿una enfermedad bajo censura?
Rita Barradas Barata, 2024

49. Salud sexual y reproductiva y vulnerabilidad estructural en América Latina: Contribuciones de la antropología médica crítica
Rubén Muñoz Martínez, Paola María Sesia, 2024

48. Teoría social y salud
Floreal Antonio Ferrara, 2024

47. Historia y sociología de la medicina: selecciones
Henry E. Sigerist, 2024

46. Locos y degenerados: Una genealogía de la psiquiatría ampliada
Sandra Caponi, 2024

45. Acerca del riesgo: Para comprender la epidemiología
José Ricardo de Carvalho Mesquita Ayres, 2024

44. Los discursos y los hechos: Pragmatismo capitalista, teoricismos y socialismos distantes
Eduardo L. Menéndez, 2024

43. Participación social, ¿para qué?
Eduardo L. Menéndez, Hugo Spinelli, 2024

42. Teoría social y salud
Roberto Castro, 2023

41. Trabajo, producción de cuidado y subjetividad en salud
Túlio Batista Franco, Emerson Elias Merhy, 2023

40. Epidemiología en la pospandemia: De una ciencia tímida a una ciencia emergente
Naomar de Almeida Filho, 2023

39. Pensamiento estratégico y lógica de programación: El caso salud
Mario Testa, 2023

38. Dispositivos institucionales: Democracia y autoritarismo en los problemas institucionales
Gregorio Kaminsky, 2023

37. De hierro y flexibles: Marcas del Estado empresario y consecuencias de la privatización en la subjetividad obrera
Maria Cecília de Souza Minayo, 2023

36. El recreo de la infancia: Argumentos para otro comienzo
Eduardo Bustelo, 2023

35. La planificación en el laberinto: un viaje hermenéutico
Rosana Onocko Campos, 2023

34. Introducción a la epidemiología
Naomar de Almeida Filho, Maria Zélia Rouquayrol, 2023

33. Investigación social: Teoría, método y creatividad
Maria Cecília de Souza Minayo (organizadora), Suely Ferreira Deslandes, Romeu Gomes, 2023

32. Estrategias de consumo: qué comen los argentinos que comen
Patricia Aguirre, 2023

31. pensar-escribir-pensar: Apuntes para facilitar la escritura académica
Martín Domecq, 2022

30. Hospitalismo
Florencio Escardó, Eva Giberti, 2022

29. Natural, racional, social: razón médica y racionalidad científica moderna
Madel T. Luz, 2022

28. La enfermedad: Sufrimiento, diferencia, peligro, señal, estímulo
Giovanni Berlinguer, 2022

27. Búsqueda bibliográfica: Cómo repensar las formas de buscar, recopilar y analizar la producción científica escrita
Viviana Martinovich, 2022

26. Precariedades del exceso: Información y comunicación en salud colectiva
Luis David Castiel, Paulo Roberto Vasconcellos-Silva, 2022

25. La historia de la salud y la enfermedad interpelada: Latinoamérica y España (siglos XIX-XXI)
Gustavo Vallejo, Marisa Miranda, Adriana Álvarez, Adrián Carbonetti, María Silvia Di Liscia, 2022

24. El líder sin estado mayor: la oficina del gobernante
Carlos Matus, 2022

23. Saber en salud: La construcción del conocimiento
Mario Testa, 2022

22. Sentirjugarhacerpensar: la acción en el campo de la salud
Hugo Spinelli, 2022

21. Salud: cartografía del trabajo vivo
Emerson Elias Merhy, 2021

20. Vida de sanitarista
Mario Hamilton, 2021

19. La salud persecutoria: los límites de la responsabilidad
Luis David Castiel, Carlos Álvarez-Dardet, 2021

18. Método Altadir de planificación popular
Carlos Matus, 2021

17. Teoría del juego social
Carlos Matus, 2021

16. Estado sin ciudadanos: seguridad social en América Latina
Sonia Fleury, 2021

15. Desafíos para la salud colectiva en el siglo XXI
Jairnilson Silva Paim, 2021

14. Gestión en salud: en defensa de la vida
Gastão Wagner de Sousa Campos, 2021

13. Método Paideia: análisis y cogestión de colectivos
Gastão Wagner de Sousa Campos, 2021

12. Adiós, señor presidente
Carlos Matus, 2020

11. Pensar en salud
Matio Testa, 2020

10. La salud mental en China
Gregorio Bermann, 2020

9. Salud en cárceles: Informe de auditoría de la situación sanitaria en el Servicio Penitenciario Bonaerense, 2013-2014
Instituto de Salud Colectiva, 2020

8. Violencia obstétrica en América Latina: conceptualización, experiencias, medición y estrategias
Patrizia Quattrocchi, Natalia Magnone (comp.), 2020

7. Morir de alcohol: saber y hegemonía médica
Eduardo L. Menéndez, 2020

6. Geopolítica del hambre: Ensayo sobre los problemas de la alimentación y la población del mundo
Josué de Castro, 2019

5. Medicina del trabajo al servicio de los trabajadores
Instituto de Medicina del Trabajo, 2019

4. Gobernantes y gestores: las capacidades de gobierno a través de narrativas, puntos de vista y representaciones
Hugo Spinelli, Jorge Arakaki, Leonardo Federico, 2019

3. Teorías dominantes y alternativas en epidemiología
Marcelo Luis Urquía, 2019

2. El médico y la medicina: autonomía y vínculos de confianza en la práctica profesional del siglo XX
Lilia Blima Schraiber, 2019

1. Política sanitaria argentina
Ramón Carrillo, 2018

A finales de la década de 1980 y principios de la siguiente, las grandes farmacéuticas globales empezaron a exportar sus experimentos biomédicos en humanos, a los países de medianos ingresos. Latinoamérica, por su tamaño poblacional, el uso predominante de solo dos idiomas, la concentración poblacional en grandes ciudades con grandes hospitales de calidad y buenos profesionales y facultades de medicina ofrecía condiciones atractivas para la realización de los ensayos clínicos. En ese escenario, los comités de ética en investigación ocupan una posición ambigua: son, al mismo tiempo, dispositivos de protección de derechos y engranajes indispensables para la investigación biomédica.

Este volumen inaugura una obra de seis tomos sobre "Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes en investigación biomédica", que abarca seis países –Argentina, México, Colombia, Panamá, Perú y Costa Rica– en los que se concentra la mayor parte de los ensayos clínicos realizados en la región. En este marco, el tomo argentino constituye un aporte clave para comprender cómo se construyen, regulan y ponen en práctica los mecanismos de protección ética en contextos atravesados por asimetrías económicas, presiones regulatorias y demandas crecientes de la industria global.

Basado en un trabajo de campo cualitativo y en entrevistas en profundidad a integrantes de comités de ética en investigación de distintas jurisdicciones del país, el texto recupera las experiencias, dilemas y tensiones que atraviesan estos espacios, fundamentales para resguardar la dignidad, los derechos y la seguridad de las personas participantes. El análisis articula la dimensión legal, ética y organizacional de la investigación biomédica, y pone en evidencia fortalezas, limitaciones y desafíos persistentes del sistema argentino.