



Revista Colombiana de Bioética

ISSN: 1900-6896

ISSN: 2590-9452

revistacolombianadebioetica@unbosque.edu.co

Universidad El Bosque

Colombia

Ugalde, Antonio; Homedes, Nuria

Los comités de ética de investigación en América Latina: ¿Para qué sirven?

Revista Colombiana de Bioética, vol. 14, núm. 1, 2019, -Junio, pp. 111-127

Universidad El Bosque

Colombia

DOI: <https://doi.org/10.18270/rcb.v14i1.2430>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=189260608007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UNEM  
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Los comités de ética de investigación en América Latina: ¿Para qué sirven?

*Research ethics committees in Latin America: What do they accomplish?*

*Os comitês de ética em pesquisa na América Latina: para que servem?*

Antonio Ugalde\*  
Universidad de Texas

Nuria Homedes\*\*  
Universidad de Texas

## Resumen

La implementación de los ensayos clínicos en América Latina comenzó a mediados de la década de 1940 bajo el patrocinio de universidades y de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América. La cantidad de estudios fue relativamente baja y permaneció estancada hasta fines de la década de 1990, cuando la industria farmacéutica comenzó a externalizar los ensayos clínicos a la región. La historia y la experiencia de los comités de ética de investigación de América Latina son bastante cortas, pero durante estos 25 años hemos visto muchos cambios en las regulaciones que determinan su organización, sus responsabilidades y desempeño. En este artículo, examinamos algunos de los problemas que enfrentan los comités de ética de América Latina, sus necesidades, su desempeño y su futuro, teniendo en cuenta el rápido aumento de la complejidad de los protocolos y las tecnologías de la salud. Después de analizar el trabajo de los comités de ética de investigación y las dificultades que enfrentan para cumplir con sus responsabilidades, discutimos algunas iniciativas para mejorar su desempeño. Creemos que ya es hora de rediseñar las responsabilidades de los comités.

**Palabras clave:** Comités de ética de investigación, ensayos clínicos, América Latina, conflictos de interés, consentimiento informado.

\* Doctor en Sociología, Universidad de Texas. Profesor Emérito, Departamento de Sociología, Universidad de Texas, Austin, Estados Unidos. Correo de contacto: augalde@utexas.edu.

\*\* Médica Internista, Universidad de Barcelona. Profesora Asociada. Escuela de Salud Pública de la Universidad de Texas, El Paso, Estados Unidos. Correo de contacto: nhomedes@gmail.com. Artículo recibido: 14.12.2018; artículo aceptado: 05.02.2019.

### Abstract

The outsourcing of clinical trials to Latin America began in the mid-1940s under the sponsorship of universities and the National Institutes of Health of the United States of America. The number of studies was relatively low and remained stagnant until the late 1990s, when the pharmaceutical industry began outsourcing ECs to the region. The history and experience of the Latin American research ethics committees is quite short, but during these 25 years we have seen many changes in the regulations that determine their organization, responsibilities and performance. In this article, we examine some of the problems faced by the Latin American research ethics committees, their needs, their performance and their future, taking into account the rapid increase in the complexity of protocols and health technologies. After analyzing the work of the research ethics committees and the difficulties faced to comply with their responsibilities, we discuss some initiatives to improve their performance. We believe that is time to redesign the responsibilities of these committees.

**Keywords:** Research Ethics Committees, IRBs, clinical trials, Latin America, conflicts of interest, informed consent.

### Resumo

A implementação de ensaios clínicos na América Latina começou em meados da década de 1940 sob o patrocínio de universidades e dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos da América. O número de estudos foi relativamente baixo e permaneceu estagnado até o final dos anos 90, quando a indústria farmacêutica começou a terceirizar testes clínicos para a região. A história e a experiência dos comitês de ética em pesquisa da América Latina são bastante breves, mas durante esses 25 anos vimos muitas mudanças nos regulamentos que determinam sua organização, suas responsabilidades e desempenho. Neste artigo, examinamos alguns dos problemas enfrentados pelos comitês de ética da América Latina, suas necessidades, seu desempenho e seu futuro, levando em conta o rápido aumento da complexidade dos protocolos e das tecnologias em saúde. Após analisar o trabalho dos comitês de ética em pesquisa e as dificuldades que eles enfrentam no cumprimento de suas responsabilidades, discutimos algumas iniciativas para melhorar seu desempenho. Acreditamos que é hora de redesenhar as responsabilidades dos comitês.

**Palavras-chave:** Comitês de ética em pesquisa, ensaios clínicos, América Latina, conflitos de interesse, consentimento informado.

## INTRODUCCIÓN

La exportación de ensayos clínicos (ECs) a América Latina (AL) comenzó a mediados de la década de 1940, bajo el patrocinio de universidades y de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos (EE. UU.). El número de estudios fue relativamente bajo y permaneció estancado hasta fines de la década de 1990, cuando la industria farmacéutica comenzó a externalizar los ECs a la región (Glickman et al., 2009). Perú es un buen ejemplo de la tendencia, en 1995 solo se aprobó un ensayo clínico, y en el 2009 se aprobaron 150 (Minaya-Martínez et al., 2014a).

La historia y la experiencia de los comités de ética de investigación (CEIs) de AL es bastante corta, pero durante estos 25 años hemos visto muchos cambios en las regulaciones que determinan su organización, responsabilidades y desempeño (Homedes et al., 2014).

Ningún EC debe comenzar sin la aprobación de al menos un CEI. Los protocolos deben cumplir con las regulaciones nacionales y los principios éticos internacionalmente reconocidos. Del mismo modo, los CEIs tienen la responsabilidad de garantizar

que los ECs se implementan adecuadamente y no violan los derechos humanos de los sujetos. En el caso de Argentina, en donde los servicios de salud están descentralizados y cada provincia tiene su ministerio de salud, cada provincia aprueba la normativa que considera apropiada, siempre que sea compatible con la nacional.

En este artículo examinamos algunos de los problemas con que se enfrentan los CEIs en AL, sus necesidades, su desempeño y su futuro, teniendo en cuenta que ha aumentado mucho la complejidad de los protocolos de los medicamentos y tecnologías para la salud. Y hacemos una propuesta para reorganizar el sistema de protección de los sujetos que participan en ensayos clínicos.

La información que se presenta se basa en diez años de trabajo de campo, información de archivos, publicaciones científicas, y extensas conversaciones con investigadores y agencias reguladoras (AR) de la región.

## 1. LIMITACIONES LEGALES, ESTRUCTURALES Y DE RECURSOS

Los CEIs suelen tener que registrarse con una agencia generalmente descentralizada del ministerio de salud, que con frecuencia es la agencia reguladora de medicamentos. Algunos países tienen un sistema de acreditación. Los criterios de registro y acreditación se centran en el cumplimiento de una normativa que primordialmente define sus parámetros estructurales, por ejemplo, el número de personas que lo integran, su ocupación y formación ética; y no consideran la capacidad del CEI para evaluar los aspectos éticos de protocolos de investigación sumamente complejos como son los EC patrocinados por la industria farmacéutica (Homedes et al., 2017).

Hay varios tipos de CEIs. A excepción de Brasil, los países permiten la presencia de CEIs privados, que a menudo se etiquetan como 'independientes', pero nosotros preferimos llamarlos comerciales. Panamá y Brasil tienen CEIs nacionales que pueden rechazar la implementación de un protocolo previamente aprobado por otros CEIs. Los CEIs institucionales de hospitales y de universidades, que son la mayoría, cuentan con el respaldo de sus instituciones. En algunos países, fundaciones que implementan ECs, las Organizaciones de Investigación por Contrato (CROs), e incluso la industria farmacéutica (en México) han establecido sus propios CEIs (Homedes et al., 2017; Campos, 2016).

Cada vez más, por razones que se explicarán más adelante, la industria farmacéutica y las CROs prefieren los CEIs comerciales.

Las regulaciones difieren de un país a otro y los gobiernos las cambian con frecuencia. Los cambios no siempre se traducen en normas más rigurosas que incorporan los debates éticos más recientes o las revisiones de las declaraciones de instituciones internacionales reconocidas, como el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). A menudo los cambios pueden dar un paso adelante y otras veces dos pasos atrás. Este fue, por ejemplo, el caso de Argentina, con la Disposición ANMAT 6677/10 de 2010; y el de Perú, donde el Decreto Supremo DS-006-2007 revierte las regulaciones progresistas aprobadas en 2006 (Minaya-Martínez et al., 2014a).

Más recientemente, la Asociación Médica Brasileña restringió severamente el uso de placebo en ECs pero los CEIs ignoraron en gran medida su mandato (Rubenich et al., 2015), y hay informes de que el Consejo Nacional de Ética de Investigación (CONEP) podría desaparecer en un futuro próximo.

Los CEIs a menudo aprueban ECs contra placebo, cuando existen tratamientos alternativos, ECs con diseños de no inferioridad, y ECs cuyo objetivo principal es marketing. Por ejemplo, en México, hay investigadores que consideran que aprobar un EC contra placebo no viola ninguna norma ética, aunque existan otros medicamentos para tratar el mismo problema: “Los ensayos clínicos [en México] contra placebo son rutinarios ya que son necesarios para determinar con precisión la seguridad y la eficacia del medicamento” (traducción de los autores) (Castellanos et al., 2002). En Colombia, Careño Dueñas (2014) analizó 242 ECs contra placebo y encontró que 49 (20.2%) no cumplían los criterios éticos.

Los presupuestos de los ECs rara vez se incluyen en los protocolos que revisan los CEIs. El presupuesto debe incluir los gastos en el reclutamiento de las personas que van a participar como sujetos en el ensayo clínico, y los pagos a los investigadores principales (IPs). Durante el reclutamiento se pueden violar principios éticos, por ejemplo, cuando los médicos que prestan asistencia en hospitales o ambulatorios reciben un pago por reclutar a sus pacientes, sobre todo si se trata de centros sanitarios en barrios pobres como sucede frecuentemente. La forma de pago a los investigadores principales (IPs) también puede inducir a que se violen los criterios de inclusión y exclusión, y a que se retengan pacientes contra su voluntad. Se estima que en Argentina un investigador puede cobrar entre USD 500 y USD 12 000 por cada paciente que participa en el ensayo (Ávila Vázquez, 2007).

Los CEIs funcionan con muy pocos recursos y con presupuestos mínimos. Todos los miembros trabajan *ad honorem* y solamente en algunos hospitales compensan la labor del personal clínico en los CEIs con una disminución de sus horas de trabajo asistencial. No todos los CEIs tienen una secretaria, espacio de archivo o una computadora dedicada a la evaluación de protocolos de los ECs.

## 2. ACCESO A CONOCIMIENTO ESPECIALIZADO SOBRE ÉTICA Y ENSAYOS CLÍNICOS

Solo aquellos CEIs ubicados en hospitales grandes tienen acceso a la literatura científica, pero rara vez cuentan con el apoyo de metodólogos o estadísticos, y pocos incluyen miembros con amplio conocimiento y experiencia en ética de la investigación clínica; es decir, más allá de tener alguna capacitación en Buenas Prácticas Clínicas, o haber finalizado los cursos de capacitación de los NIH o CITI de EE. UU. La composición de los CEIs suele estar sesgada, los investigadores clínicos —no necesariamente expertos en la tecnología que se va a testar— están sobre representados en detrimento de expertos en estadística, metodología, epidemiología o farmacoterapia (Homedes et al., 2017).

En ningún país se han establecido requisitos mínimos de capacitación para los miembros de CEIs. En algunos casos, una cierta proporción de miembros del CEI, a veces solo uno debe haber completado el curso de los National Institutes of Health o el CITI. Algunos países tienen manuales de capacitación, pero se desconoce si se usan y con qué frecuencia (Homedes et al., 2017), y muy pocos comités tienen recursos para pagar la matrícula a algún miembro para hacer un curso presencial de ética de investigación clínica.

Algunos CEIs aprueban protocolos patrocinados por la industria bajo la falsa premisa de que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) o por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o por otras agencias reguladoras (ARs). Ignoran que las ARs no suelen evaluar los aspectos éticos de los protocolos de los ECs.

Los CEIs tienden a funcionar en solitario, con muy poca comunicación entre ellos sobre los dilemas éticos inherentes a la investigación científica y a la metodología específica de los ECs, y tienen grandes dificultades para encontrar expertos que ayuden a resolver esos dilemas, ya que la mayoría tienen conflictos de interés (Homedes et al., 2013).

Las actas de las reuniones de CEIs se consideran confidenciales. Si bien todos los países de la región tienen un registro de los ECs aprobados, ninguno tiene un registro público de protocolos rechazados o de los cambios que se han solicitado a los protocolos o a las formas de consentimiento informado.

### 3. CONFLICTOS DE INTERÉS

En algunos países se ha cuestionado la independencia de los CEIs de los IPs y de las instituciones en donde se realizan los ECs (Fuentes et al., 2007; Homedes et al., 2014). Los CEIs comerciales tienen una dependencia muy directa de las empresas farmacéuticas. Saben que, si solicitan demasiados cambios, toman demasiado tiempo para revisar un protocolo o, lo que es peor, rechazan su aprobación, los patrocinadores encontrarán rápidamente a otro CEI comercial y se quedarán sin clientes. En Argentina, más del 60% de los protocolos son aprobados por dos CEIs comerciales (Ugalde et al., 2014), y en Perú un CEI comercial aprueba alrededor del 40% de los ECs (Instituto Nacional de Salud, 2009).

Algunos CEIs comerciales aprueban los protocolos en dos o tres días. No hay información sobre la velocidad de aprobación o los cambios de protocolo requeridos por los CEIs de las CROs, de los centros privados de investigación o de las fundaciones.

Si bien las regulaciones establecen claramente que los CEIs deben ser independientes de los gerentes/administradores de las instituciones en donde se implementan los ensayos, los directores de los hospitales y las administraciones de las universidades a menudo expresan gran interés en que se implementen ECs en sus instituciones, ya que les generan atractivos beneficios. Los ECs también son una fuente de prestigio para las instituciones, y también aprecian los novedosos y costosos equipos que con frecuencia se requieren para la implementación de los ECs, y que cuando concluyen las empresas frecuentemente donan a la institución. Las instituciones también suelen recibir pagos por los gastos que generan los ECs; cuando se negocian bien, pueden ser superiores a los gastos reales. Además, en algunos casos, los ECs facilitan el tratamiento de pacientes que de otra forma se quedarían sin recibirlo. Si bien es difícil valorar si estos pacientes se benefician, sobre todo si están en el grupo placebo, lo que sí está claro, como se explica más adelante, es que la mayoría de los pacientes están satisfechos con la atención que reciben como sujetos de investigación, y esto contribuye al prestigio de la institución.

En AL, los IPs que participan en los ECs reciben ingresos muy superiores a los que consiguen sus colegas funcionarios o profesores. Los IPs y los co-IPs obtienen de las empresas otros beneficios, tales como viajes pagados a conferencias internacionales (Ugalde et al., 2015), honorarios por dar conferencias sobre los beneficios de los medicamentos testados en los ECs. Hay que señalar que las empresas son las que preparan las presentaciones, ya que son también sus científicos que trabajan en EE.UU., Europa y otros países altamente industrializados quienes diseñan los protocolos y analizan los datos que se obtienen de estudios multicéntricos en varios países. Los PIs y Co-PIs también figuran como autores o co-autores de artículos que se publican en revistas de alto impacto, en los que también



pueden incluir entre los autores a los científicos de la industria, que son los que realmente escriben o supervisan el artículo.

El caso de Tregnaghi et al. (2015) es un buen ejemplo. Los IPs de un EC que se implementó en Argentina, Colombia y Panamá, y los científicos de GlaxoSmithKline escribieron un artículo que se publicó en *PLoS Medicine* afirmando que los autores no tenían conflictos de intereses aunque sí se indicaba que la empresa había hecho el análisis de los datos y pagado la publicación. Meses después y como resultado de una crítica externa que recibió la revista por no haber declarado los conflictos de intereses de los autores, GSK aclaró que los autores habían participado y habían sido remunerados como IPs en el EC que se analizaba en el artículo, y que habían recibido pagos para viajes a reuniones profesionales y por dar conferencias (Tregnaghi et al., 2015).

Estos privilegios que reciben los IPs son una fuente de prestigio profesional, y el prestigio es una fuente de influencia entre sus pares, incluyendo los miembros de los CEIs. La gerencia de los hospitales, como se ha indicado, también influye directa o indirectamente en las decisiones de los CEIs al sugerir la importancia de los ECs. Aunque hay excepciones, se sabe que cuando un miembro del CEI pone objeciones o dificulta la aprobación de un EC se le remueve del CEI. También es conocido que las gerencias de las instituciones han invalidado la decisión del CEI que no aprobó la ejecución de un EC. Así lo afirmaba un experto eticista argentino en el diario *Página 12*:

Los Comités de Ética en las instituciones de salud tienen todavía un estatuto confuso, indefinido, y ha sucedido que directores de hospitales disolvieran el Comité de Ética porque habían autorizado un aborto no punible o rechazado un protocolo de investigación [...]. Es necesario que los comités

de ética se enmarquen en la Secretaría de Derechos Humanos o en el Ministerio de Justicia. Deben trabajar con autonomía, pero tener un ámbito de autoridad que garantice su funcionamiento. (Lipcovich, 2010)

El uso de personal y de los escasos recursos de los hospitales públicos latinoamericanos para ECs sin obtener el reembolso de los patrocinadores por los gastos incurridos durante la realización de ECs ha sido una práctica frecuente, pero no porque la empresa farmacéutica no quisiera pagar sino porque los IPs transferían los recursos a otros usos sin informar a la gerencia de la institución. Por ello es importante que los CEIs conozcan los presupuestos de los EC. El pago con fondos públicos de un experimento que realiza una empresa privada ha tenido efectos negativos en los servicios que se ofrecen o dejan de ofrecer a los demás pacientes. Aunque cada vez es menos frecuente, hay informes que indican que los IPs han participado en la aprobación de sus propios protocolos, y que se crean CEIs para aprobar protocolos específicos (Ugalde et al., 2015).

La rápida aprobación e implementación de los ECs es de suma importancia para la industria farmacéutica. Cuanto antes se terminen, mayor es el período de exclusividad de ventas del nuevo producto que tiene la empresa farmacéutica (Einstein et al., 2008). En el caso de los medicamentos de grandes ventas, cada día que se retrasa la comercialización puede significar pérdidas de hasta USD 8 millones.

#### 4. LAS CONSECUENCIAS DE LAS LIMITACIONES DE LOS CEIS

Incluso cuando los CEIs eviten los conflictos de interés y tengan capacidad ética y científica para evaluar los protocolos de los ECs patrocinados por la industria, hay varios aspectos que permanecerían fuera de su control.

#### 4.1 NO SE SUPERVISA LA IMPLEMENTACIÓN DE LOS ECs

Los CEIs institucionales no tienen recursos para supervisar la implementación de los ECs. Sin supervisión, no pueden identificar, entre otras cosas, si se retiene a los sujetos que participan en los ECs contra su voluntad, si los efectos secundarios se informan y se investigan de manera adecuada y oportuna, si los datos clínicos se obtienen según los procedimientos establecidos y no se manipulan, si los sujetos cumplen con las recomendaciones de los médicos, y si ha habido desviaciones al protocolo del EC.

Todos estos problemas —y se han mencionado solo algunos— se han documentado después de la muerte de sujetos o a través del testimonio de denunciantes. La única información que los CEIs tienen sobre el desarrollo de los ECs son los informes anuales o semestrales que reciben de los IPs, y la información sobre efectos adversos que sufren los sujetos bajo su custodia que les envía la industria.

Los CEIs comerciales, y algunos institucionales, pueden visitar ocasionalmente los centros de investigación, pero solo excepcionalmente entrevistan a los sujetos. Sus visitas a los centros de investigación, si ocurren, son de tipo administrativo, se limitan a verificar si el consentimiento informado está firmado, si los datos clínicos se han registrado en las historias clínicas, etc., pero no verifican si el paciente ha entendido el consentimiento, si cumple con sus obligaciones, si informa sobre todos los eventos adversos; no siempre verifican si el instrumental está bien calibrado, o si se están recabando los datos de acuerdo a las instrucciones de los protocolos o se han falsificado (FEFyM, 2009; Minaya-Martínez et al., 2014a; Ugalde et al., 2014), y, por lo tanto, es difícil saber si se respetan los derechos de los participantes y valorar la calidad de la in-

formación que se recopila, que se utilizará para determinar la efectividad y la seguridad de las moléculas que se están estudiando.

Por otra parte, las ARs raramente han parado un EC o han puesto multas por violaciones normativas por haber identificado serias irregularidades en la implementación de los ECs. En las pocas ocasiones que han impuesto multas administrativas, los montos han sido insignificantes, comparado con el poder económico de las empresas farmacéuticas globales.

#### 4.2 FALTA DE ASEQUIBILIDAD A LOS PRODUCTOS TESTADOS EN AL

Los eticistas reconocen que no es ético hacer un EC si la comunidad en la que se realiza no podrá beneficiarse de los resultados si el experimento es exitoso. En AL, por motivos comerciales, la industria farmacéutica no siempre registra y comercializa las nuevas moléculas en los países en los que las ha testado. Un estudio ha documentado que algunas moléculas que se habían testado en AL, dos años después de que se aprobarán en EE. UU., no se habían registrado ni comercializado en AL. El estudio también descubrió que aquellas moléculas que sí estaban comercializadas en AL, no eran económicamente asequibles al 90% de los ciudadanos (Homedes et al., 2016a). La violación ética es mayor si se recuerda que la gran mayoría de los sujetos de investigación en la región son personas de escasos recursos económicos, y que muchos se podrían considerar como población vulnerable.

Antes de que comiencen los ECs, las corporaciones farmacéuticas pueden determinar los precios de venta de los medicamentos, que según algunos presidentes ejecutivos no tienen nada que ver con los costos de su desarrollo y producción, sino con lo que la empresa piensa que los países están dispuestos a pagar. Los precios de los



nuevos medicamentos tienden a ser diferentes en los países de AL. Es un precio arbitrario, ya que en AL no hay una correspondencia entre los precios de los medicamentos nuevos y los ingresos per cápita de los países.

Todo lo que está relacionado con los costos de producción y desarrollo, así como las decisiones sobre precios se consideran un secreto comercial. En EE. UU., no se sabe los descuentos que las empresas farmacéuticas hacen a las empresas administradoras de beneficios de medicamentos. En Inglaterra, cuando la farmacéutica ofrece un descuento para que el National Institute of Health and Care Excellence (NICE) califique el nuevo medicamento como costo-efectivo y sea incluido en el formulario del servicio nacional de salud, una de las condiciones del contrato es que la cuantía del descuento se mantenga confidencial (Liu 2018; Sagonowsky, 2018).

Lo importante es saber que las farmacéuticas saben antes de empezar los ECs los gastos que incurrirán en el desarrollo del producto, y también saben los costos aproximados de los ECs, ya que muchas, cada vez con mayor frecuencia, contratan su implementación a las CROs. Los Institutos Nacionales de Salud también hacen ECs y al ser entidades públicas se puede saber su costo. Es decir, el protocolo que se presenta a los CEIs podría incluir el precio aproximado que tendrá el medicamento que se va a testar en el país cuando se comercialice.

Los CEIs deben tener esta información para decidir si se debe aprobar el EC. El gobierno también puede determinar el umbral aceptable de precio, según su producto interno bruto y los recursos de los servicios públicos de salud. Si el precio no es asequible o la farmacéutica no lo proporciona, el CEI no debe aprobar el protocolo porque viola un principio ético básico.

### 4.3 VERIFICAR EL OBJETIVO REAL DEL EC

Se sabe que el objetivo principal de algunos ECs es promover el producto entre los profesionales clave. Los científicos de las empresas multinacionales saben ocultar este objetivo en el protocolo, dificultando que los miembros de los CEIs lo descubran. Estos son los ECs siembra cuyos diseños podrían haber sido desarrollados por los departamentos de marketing de las empresas. Se estima que un 21% de todos los ECs tiene como objetivo el marketing.

Se hacen muchos ensayos para sacar al mercado moléculas para condiciones que ya cuentan con tratamientos del mismo grupo terapéutico. Las nuevas moléculas conocidas como *me-toos* no siempre añaden nuevo valor terapéutico al existente; su objetivo es conseguir una parte de los enormes márgenes de ganancias que ha conseguido la primera molécula cuando ésta es un avance terapéutico importante (*breakthrough*) de grandes ventas. Cuando se debe aprobar el EC de una molécula *me-too* es una decisión científica y ética. Históricamente los CEIs han aprobado los EC para estas moléculas, aunque el objetivo del nuevo medicamento es económico, como lo han demostrado desde hace años importantes científicos (Angell, 2004). Por otra parte, constituye un gasto que es en términos terapéuticos innecesario. Así lo ha considerado la General Accounting Office (2006) de EE. UU. La GAO entiende que hay una correlación entre el incremento de los *me-toos*, la reducción de innovaciones terapéuticas y el incremento de los precios de los medicamentos. Aunque LaMattina (2015), quien fue presidente de Investigación y Desarrollo Global de Pfizer tiene una visión diferente del impacto de los *me-toos* en los precios. En su opinión, el hecho de que haya en el mercado varios medicamentos que tienen el mismo fin terapéutico produce competencia y como resultado bajan los precios. Lo que no

reconoce es el enorme gasto que la competencia implica, a parte de los gastos de investigación y desarrollo, debido a los gastos de marketing, que incluyen los salarios y gastos de los visitantes, muestras médicas, y la publicidad. Se puede concluir que para LaMattina los *me-too* tienen una función semejante a los genéricos, pero a precios mucho más caros.

Desde un punto de vista ético, las empresas farmacéuticas deberían invertir sus fondos de investigación y desarrollo para buscar soluciones a las muchas necesidades terapéuticas no satisfechas. ¿No se puede pensar que este es un dilema ético a cuya resolución deben contribuir los CEIs negando la aprobación de ECs para *me-toos*?

Recientemente, una empresa está considerando comercializar el Vioxx —rofecoxib— para uso restringido contra el dolor intenso que sufren los hemofílicos, y para hacerlo quiere realizar ECs (Associated Press, 2017). Quizás es una pregunta retórica, pero vale la pena cuestionarse si los CEIs de AL tendrían la capacidad técnica para decidir si es ético aprobar un EC para testar el nuevo uso del rofecoxib como alternativa a altas dosis de paracetamol/acetaminofén u opiáceos, que son los analgésicos utilizados en este momento, o si se trata de una estrategia para patentar un nuevo uso de rofecoxib ahora que su patente está a punto de vencer. Puesto que el Vioxx está en el mercado, los médicos lo podrían prescribir para usos no aprobados, sin necesidad de nuevos ensayos clínicos. Lo único que conseguirían los ensayos es una patente como medicamento para el dolor intenso de las articulaciones causado por la hemofilia. Muchos hemofílicos utilizan opiáceos, porque prácticamente todos los otros analgésicos incrementan el riesgo de sangrado y ya hay muchos estudios que han demostrado que el Vioxx no lo conlleva.

Cuando investigadores altamente especializados estudian los protocolos de los ECs, pueden identificar ciertas señales de posibles efectos

adversos severos, y si el EC es necesario y sus posibilidades de éxito; para ello tienen en cuenta los resultados de los ensayos pre-clínicos, otros ensayos clínicos y la información farmacológica existente. En nuestra opinión, hoy en día esta tarea no la pueden realizar la gran mayoría de los CEIs de AL. Es frecuente que un solo miembro del CEI lea el extenso —normalmente más de 100 páginas— y muy complejo protocolo, y que el resto lea un resumen. A veces tienen que llamar al IP para que explique parte del documento, lo cual puede introducir sesgos y conflictos de interés. En algunos países de AL, el CEI solo necesita 5 miembros, bastan tres para tener un quorum, y por lo tanto dos personas pueden aprobar el EC. Aunque el número de miembros fuera superior, 7 o 9, el quorum necesario para aprobar un documento técnicamente complicado que solo uno o dos miembros leen en su totalidad es bien pequeño. Quizás esto explica que una gran proporción de los medicamentos testados en AL no agreguen valor terapéutico al arsenal existente y que, según expertos independientes de países de altos ingresos, tengan efectos secundarios significativos y no deban utilizarse (Homedes et al., 2016a).

#### 4.4 COMPRENSIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

En AL, las formas de consentimiento generalmente se firman, pero pocos de los que aceptan participar en el EC las entienden. La mayoría de las personas reclutadas son pobres, con conocimientos médicos muy limitados y son reclutados por los médicos que les tratan en los servicios públicos de salud. Estas personas tienen una confianza plena en el médico y les basta su recomendación para apuntarse al EC. Aunque no siempre, hay ensayos que pagan a los médicos remitentes por paciente reclutado, creando un claro conflicto de interés.

No es raro que los sujetos firmen la forma de consentimiento sin leerla, y da lo mismo si la leen porque no la entienden, aunque alguien intente explicárselo. Las personas educadas e incluso algunos representantes de la comunidad que participan en los CEIs tienen dificultades para entenderlas. Es decir, los sujetos participan sin saber que son parte de un experimento, y que les pueden administrar un producto que se ignora si tiene efectos adversos serios y si eventualmente será aprobado. Esto no es óbice, como lo indican las encuestas que se hacen a las personas que han participado en ensayos clínicos en AL, para que la gran mayoría digan que la experiencia es muy positiva, no podría ser diferente: es probable que sin inscribirse en el EC no hubieran recibido tratamiento, porque en AL, dos terceras partes del gasto en medicamentos es gasto de bolsillo. El trato que reciben durante el ECs es muy personalizado, se les hacen muchas pruebas y se les paga el transporte, es decir, reciben una atención que es significativamente mejor a la que están acostumbrados en los servicios públicos.

A pesar de ello, informes en Argentina, Costa Rica, México y Perú han descubierto, como hemos dicho, que hay sujetos que no saben que están participando en un experimento, a pesar de haber firmado el consentimiento. Algunos no saben a quién contactar cuando tienen problemas con su tratamiento e ignoran que están o deberían estar protegidos por una póliza de seguro.

La AR peruana entrevistó a sujetos que participaban en tres ECs y documentó numerosos ejemplos de inducción indebida. Los sujetos pensaron que estaban en un programa o estudio o proyecto y no en un experimento, y desconocían sus derechos y obligaciones. Los pacientes firmaron el consentimiento porque se les prometió una cura más rápida o un aumento significativo en su probabilidad de recuperación. Aquellos que leyeron el formulario de consenti-

miento informado no entendieron las palabras y los conceptos clave tales como placebo, ciego, aleatorio o incluso ensayo clínico (Minaya et al., 2017; Minaya-Martínez, 2014b). En México, pacientes que participaban en ensayos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología tenían dificultad para entender términos como tratamiento paliativo, analgésico, adyuvante, quimioterapia, enfermedad diseminada o incurable, algunos no sabían qué tipo de cáncer tenían (Cerdán et al., 2012).

Una comprensión deficiente del consentimiento puede comprometer la calidad de los datos de los ECs y la seguridad de los sujetos, quienes al no saber que están participando en un experimento clínico desconocen la necesidad de seguir escrupulosamente todas las recomendaciones. En el estudio peruano, algunos pacientes se automedicaron con otros medicamentos —incluso con productos a base de hierbas—, utilizaron otros proveedores de atención médica y redujeron la dosis del medicamento, todo ello sin informar al coordinador o al IP del EC. Estos proveedores de salud, ignorando que el paciente estaba participando en un EC, podrían haber fallado en identificar eventos adversos atribuibles al fármaco experimental o haber recetado otros medicamentos que expusieran a los participantes en el EC a interacciones fármaco a fármaco.

#### 4.5 EL PROTOCOLO NO CONTIENE TODA LA INFORMACIÓN NECESARIA

Los protocolos que se presentan a los CEIs no incluyen presupuestos y contratos, por lo que los CEIs no pueden identificar los conflictos de interés de los IPs, de los administradores de los centros de investigación, y de los reclutadores de sujetos (Goldner, 2002), ni de los procedimientos que se usan para reclutar.

Según algunos autores, la información previa sobre la molécula es básica para decidir si se debe aprobar un protocolo. Kimmelman y Federico (2017), refiriéndose a EE. UU. y Europa, sugieren que los estudios en humanos solo deberían comenzar después de que expertos independientes de la industria hayan analizado la evidencia preclínica y han agregado: “los CEIs no tienen la capacidad o los recursos para hacer tal evaluación” (Kimmelman y Federico, 2017).

## 5. ¿SE PUEDE CULPAR A LOS MIEMBROS DE LOS CEIS DE AL QUE APRUEBEN EN EC QUE NO SON ÉTICOS?

La capacidad de los CEIs para evaluar los ECs patrocinados por la industria no se ha estudiado formalmente en AL. La información disponible y las limitaciones mencionadas anteriormente indican que los protocolos aprobados no siempre cumplen con los principios éticos universalmente aceptados y, por lo tanto, los CEIs no están protegiendo a los sujetos de forma adecuada.

No es justo culpar a los CEIs por su deficiente desempeño. Tienen importantes limitaciones estructurales, carecen de recursos y no tienen la capacitación necesaria, y si descubren violaciones, tienen pocas posibilidades de exigir cambios y muchos son conscientes de que si no aprueban los protocolos otros comités comerciales lo harán y sus aprobaciones serán expresas. No se han estudiado las razones por las cuales algunos CEIs exigen algunos cambios mientras otros son más sumisos a las demandas institucionales.

## 6. ¿PARA QUÉ EXISTEN LOS CEIS?

La existencia de los CEIs tranquiliza a todos los involucrados en la investigación; permiten pensar que los sujetos están protegidos y que

no se les expone a riesgos innecesarios, y que solo se hacen ensayos clínicos de moléculas que van a añadir nuevo valor terapéutico al existente. La desagradable verdad es que los CEIs no están haciendo lo que se piensa que están haciendo. Para decirlo en términos simples y francos, no son muy útiles. Sí contribuyen a retrasar el ingreso de nuevos medicamentos al mercado, unos pocos de los cuales pueden ser enormemente beneficiosos, aunque la mayoría no lo son y también se han descubierto ensayos de moléculas que los patrocinadores sabían que eran peligrosas bastante antes de que empezaran los ensayos clínicos (Matthews et al., 2004).

En este momento la única respuesta que se puede encontrar es que los CEIs existen para que las empresas farmacéuticas puedan afirmar categóricamente que todos sus ECs siguen escrupulosamente los principios éticos universalmente aceptados que rigen la experimentación en humanos. Cuando los sujetos de experimentación sufren serios efectos adversos o mueren durante el EC, o el EC no está diseñado para contribuir al arsenal terapéutico existente sino para aumentar el periodo de exclusividad de ventas, aumentar el marketing de un producto u otra razón fundamentalmente económica —algo que los CEIs no tienen la capacidad de detectar— las empresas pueden afirmar que el EC había sido aprobado por un CEI y en muchos casos por varios.

La industria ha sido extremadamente exitosa en controlar o neutralizar todas las fuerzas que obstaculizan la maximización de sus beneficios económicos. En casi todos los países, incluyendo EE. UU. y la Unión Europea, la industria es una de las que más contribuye o influye en las campañas políticas (Open Secrets, s.f. a), emplea a miles de cabilderos (Open Secrets, s.f. b), hace donaciones millonarias a muchas organizaciones de pacientes (Minemayer, 2017), contribuye para que la mayoría de las revistas científicas sean económicamente viables (Smith, 2005), financia



casi todos los cursos de educación continuada para los médicos y otros profesionales de la salud (Silverman, 2015), ejerce considerable influencia en todas las ARs, promueve las evaluaciones rápidas para que se aprueben los medicamentos (Pham-Kanter, 2014) e influye en las guías clínicas de las asociaciones médicas. Ejerce también su influencia en las decisiones que toma o no toma la OMS (Homedes et al., 2016b), otras agencias de las Naciones Unidas y la OCDE (Public Eye, 2017), tiene fuertes lazos con los NIH de EE. UU., y controla el registro clínico de ECs de EE. UU. —www.clinicaltrials.gov— (Homedes et al., 2013).

Por ello no debe extrañar que la industria tenga interés y utilice todos los medios necesarios para controlar la implementación de los ECs, que son la parte más costosa y que lleva más tiempo del proceso de I + D de un medicamento.

El primero en oponerse a la eliminación de los CEIs sería la industria farmacéutica, mientras estos sigan respondiendo a sus necesidades; es decir, la de aprobar los protocolos con cambios mínimos y no interferir durante su implementación. La industria está logrando con éxito estos objetivos y sigue presionando también con éxito para que la aprobación de los ECs sea cada vez más rápida. Los CEIs protegen a los patrocinadores de posibles críticas de violaciones éticas y de violaciones de derechos humanos durante la implementación de los ECs, como, por ejemplo, cuando se usan poblaciones vulnerables, en el caso de AL mayoritariamente a los pobres que son inducidos a participar en EC por sus médicos tratantes. Estos médicos se benefician económicamente de la confianza que tienen sus pacientes al recibir un pago por paciente reclutado. En un EC se paga una cantidad por cada paciente que participa para cubrir los gastos clínicos que se incurren durante su ejecución, y no están establecidos para compensar al médico que envía sus pacientes al EC. Este pago por referir pacientes

está prohibido en algunos países y, sin embargo, no es óbice para que se haga.

## 7. ¿QUÉ SE PUEDE HACER?

Después de varias décadas, es innegable que los CEIs no pueden cumplir con sus obligaciones, aunque la mayoría no lo admiten. De hecho, están legitimando las violaciones éticas y de los derechos humanos perpetradas por la industria. Cualquier sugerencia para ayudar a que los CEIs puedan cumplir mejor su misión se considerará radical por aquellos que prefieren controlar los EC para maximizar sus beneficios económicos.

Hay que ser consciente de que no hay proporcionalidad entre el número de ECs que se realizan y los pocos medicamentos genuinamente innovadores que se comercializan, por lo que miles de sujetos se exponen a riesgos innecesariamente. Este comportamiento constituye una clara violación de los derechos humanos de los participantes y de los principios éticos universalmente aceptados. Prescribir, una organización francesa sin ánimo de lucro que realiza análisis independientes de fármacos, todos los años concede la píldora de oro a los medicamentos que añaden un nuevo valor terapéutico. Este premio ha quedado vacante más de un año durante la presente década. Expertos independientes necesitan explorar las causas de este problema.

Un artículo (Atal et al., 2018) cuyo título parece confirmar nuestra hipótesis explica: “Un mapeo de 115 000 ensayos clínicos de ensayos aleatorios revela un desequilibrio entre los esfuerzos de investigación y las necesidades de salud de los países que no son de altos ingresos”. El estudio solo cubre los países subsaharianos de África y los países en el sur de Asia. Un estudio de esta magnitud no se ha hecho en AL, pero un estudio más limitado de los medicamentos que la FDA aprobó en 2011 y 2012 y que se testaron en AL llega a las mismas conclusiones (Homedes et al., 2016a).



Estas son nuestras ideas:

1. **Los Comités Globales de EC Independientes.** Los CEI institucionales de AL y probablemente de todos los continentes no deberían evaluar los aspectos científicos de los protocolos de los EC. Este rol debería transferirse a unos Comités Globales de EC Independientes en los que deben participar los mejores científicos internacionales en sus especialidades, quienes revisarían los protocolos correspondientes a sus especialidades, con libertad de consultar cuando lo consideren oportuno con otros especialistas independientes incluyendo estadísticos especializados en ensayos clínicos. La industria farmacéutica no debe determinar cómo se asignan los protocolos a estos comités.

Estos comités deben revisar toda la información existente sobre el producto a experimentar, incluyendo los estudios preclínicos y clínicos previos, y todas las características farmacológicas del producto que se vaya a testar. Harían un primer cribado de los protocolos con base al nuevo valor terapéutico que pueden añadir al existente, excluirían los ensayos siembra, aquellos me-toos que fueran superfluos, los ensayos para promover el evergreening, los que consideren que sus posibles efectos secundarios superan los beneficios potenciales, determinarían cual debe ser el comprador, y la necesidad de utilizar un placebo.

Las organizaciones independientes de especialistas en farmacología, tales como Prescrire, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Dialogo Sui Farmaci y otras organizaciones, incluyendo las que son miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB, por sus siglas en inglés), podrían ser de gran ayuda para organizar los Comités Globales de EC

Independientes. La forma de compensación financiera de estos comités queda por definir, aunque se piensa que no es un problema que sea difícil de superar.

Los CEIs institucionales deben revisar los aspectos éticos de los protocolos que han superado este primer cribado.

2. **Asequibilidad económica.** En cada país, alguna institución técnica, sin conflictos de interés, debe establecer los umbrales de asequibilidad económica de las moléculas que se van a testar en los ECs. Se debe establecer la asequibilidad tanto para el sector público como para la población más pobre en los países en los que solamente una parte de la población está cubierta por el sector público.

Si una molécula no es asequible económicamente para el sector público o para los deciles de ingresos más bajos, el CEI no debe evaluar el protocolo, debe rechazarlo. Es éticamente inadmisibles que se teste una molécula que el sector público no podrá financiar o que los deciles más bajos, que muy probablemente serán las personas que mayoritariamente participen en los ensayos, no podrán adquirir.

3. **Responsabilidades de los CEIs.** La función clave de los CEIs institucionales, dotados de los recursos apropiados, debería centrarse en monitorear la implementación de los ECs, incluyendo: el análisis de los presupuestos, especialmente los pagos a los reclutadores, y la forma de reclutar a los sujetos —médicos en sus consultas, redes sociales, asociaciones de enfermos, anuncios en diferentes medios— para verificar que no violan ningún principio ético o que no hay conflictos de interés que puedan perjudicar la autonomía o la seguridad del sujeto. De-

ben asegurar que quienes aceptan participar entienden los riesgos, las obligaciones que contraen y los derechos que tienen. Todo ello requiere entrevistas presenciales con todos los sujetos y examinar sus historias clínicas para asegurar que se han seguido los criterios de inclusión/exclusión.

Durante la implementación del experimento, si un sujeto tuviera un efecto adverso, los miembros del CEI deben asegurarse de que los sujetos reciben los cuidados médicos necesarios durante el tiempo que sea requerido y que estos gastos no los incurre el paciente ni el sector público, sino el promotor del EC. Si procede, el CEI debe ayudar a procesar las indemnizaciones correspondientes con las agencias aseguradoras, particularmente si son extranjeras.

En caso de que el promotor añadiera o cambiara los objetivos o las variables subrogadas, el CEI debe verificar que se ha informado a los sujetos y que estos han entendido las consecuencias del cambio y deciden continuar, y comunicarse con el Comité Global de EC Independiente para saber si es necesario que el CEI vuelva a evaluar el protocolo, y obtener de nuevo un consentimiento informado.

El CEI también debe verificar que los efectos adversos se clasifican adecuadamente y se comunican a la AR, al promotor y, si es un ensayo multicéntrico, a los otros CEIs dentro de los plazos establecidos.

Para todo lo dicho es necesario que los miembros de los CEIs conozcan en persona a todos los sujetos, desde el principio del ensayo y que sigan entrevistándoles a lo largo de todo el EC.

4. **Diversidad de los sujetos.** La tendencia actual de reclutar entre los pobres debe revertirse, excepto en el caso de ECs de medicamentos para enfermedades que afectan principalmente a estratos socio-económicos bajos. Expertos en ciencias sociales (trabajadores sociales, sociólogos o antropólogos) deben incorporarse a los CEIs y visitar las viviendas de quienes han decidido participar cuando se sospecha que son de un estrato socioeconómico bajo. No deben aprobarse ECs en los que la mayoría de los sujetos, para facilitar un rápido reclutamiento, van a ser los pobres.
5. **El consentimiento informado.** La mayoría de los sujetos no entienden la información que contienen las formas de consentimiento. Las soluciones no son fáciles, porque en AL la mayoría de los sujetos son analfabetos en términos médico-clínicos y resulta complicado explicar lo que es un EC, o los conceptos básicos de estadística y biología. También se ha documentado que las traducciones del inglés al castellano no son muy buenas. A los representantes del pueblo se les pide que revisen las formas del consentimiento para que decidan si es necesario pedir al IP que se hagan cambios.

El representante del pueblo suele tener un nivel cultural superior a la mayoría de los sujetos de experimentación, con frecuencia es un abogado, un ministro religioso, o un enfermo del hospital. Su concepto de lo que pueden entender los que van a participar en el EC puede no ser correcto. Si su principal labor es verificar que se entiende la forma de consentimiento, no merece la pena que los CEIs tengan un representante del pueblo. Una solución sería que grupos de especialistas que ha trabajado con poblaciones de bajo nivel educativo, por ejemplo, educadores o antropólogos, no tienen que ser eticistas, revisaran las formas y las testaran con

personas del mismo nivel socioeconómico de los que van participar en los EC. Estas personas podrían responsabilizarse de reformular el consentimiento único para cada EC y enviarlo al IP.

Se puede sugerir que estos científicos sociales, que pudieran identificarse como Grupo de Formulación de Consentimiento, estén a disposición de todos los CEIs. Queda por identificar a la entidad pública que pueda organizar este Grupo y responsabilizarse de su financiación, pero los CEIs siguen con la responsabilidad de verificar si el sujeto entiende la forma del consentimiento y de no aprobar el protocolo hasta que los sujetos entiendan sus derechos, obligaciones y el peligro en que incurren al participar en un experimento clínico.

6. **CEIs Comerciales.** Dado que los CEIs comerciales tienen conflictos de interés inevitables, la tendencia actual de promoverlos debería revertirse. Se anticipa que los propios CEIs comerciales y la industria se opongan al cambio.

## 8. CONCLUSIÓN

Después de leer estas sugerencias debe quedar clara la importancia de evitar los conflictos de interés para superar el control que la industria farmacéutica tiene sobre la mayoría de las organizaciones y personas que participan en los ECs. Redefinir las responsabilidades de los CEIs y crear una variedad de otros comités y grupos podría ser una mejora, pero tendrían un impacto pequeño si los nuevos actores y los CEIs no son independientes de los intereses comerciales de la industria.

La misión más importante de los CEIs es interaccionar con los sujetos de experimentación desde el principio, asegurando que son conscientes de que participan en un experimento, con un producto que no se sabe si va mejorar

su enfermedad, que puede tener efectos adversos serios, y —si es un ensayo contra placebo o de no inferioridad— que podrían no recibir ningún medicamento o uno con menor capacidad curativa a los que ya existen en el mercado. Igualmente, los CEIs deben seguir teniendo un contacto directo con los sujetos durante toda la implementación del EC para verificar que los sujetos cumplen con sus obligaciones y que se respetan sus derechos.

## REFERENCIAS

1. Angell, M. (2004). The truth about the drug companies. *The New York Review of Books*. Recuperado de <http://www.nybooks.com/articles/2004/07/15/the-truth-about-the-drug-companies/>
2. Associated Press. (2017). Startup seeking to resurrect Vioxx, arthritis drug pulled from market. Recuperado de <https://www.statnews.com/2017/11/21/vioxx-startup-comeback/>
3. Atal, I., Trinquart, L., Ravaut, P., y Porche, A. (2018). A mapping of 115,000 randomized trials revealed a mismatch between research effort and health needs in non-high-income regions. *Journal of Clinical Epidemiology*, 98, 123-132.
4. Ávila Vázquez, M. (2007). Globalización e identidades médicas en los ensayos clínicos. *Salud Colectiva*, 3(3), 235-245.
5. Campos, A. (2016). Research Ethics Committees in Mexico. Presentación. Catedra Abierta de Bioética. Universidad de El Bosque, Octubre 27.
6. Careño Dueñas, J. A. (2014). Cumplimiento de las condiciones éticas relacionadas con el uso de placebos en los estudios de experimentación en Colombia. *Bioética*, 14(2), 128-137. Recuperado de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-47022014000200011&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-47022014000200011&script=sci_abstract&tlng=es)

7. Castellanos, M. A., y Chiprut, R. (2002). Clinical research in Mexico: An Overview. *Applied Clinical Trials*. Recuperado de <http://www.appliedclinical-trialsonline.com/clinical-research-mexico-overview>.
8. Cerdán, A., González Arreola, A., y Verástegui Avilés, E. (2012). ¿Quién decide? El consentimiento informado en los pacientes con cáncer en México. En N. Homedes, Antonio Ugalde (Eds.), *Ética y Ensayos Clínicos en América Latina* (pp. 373-388). Buenos Aires: Lugar Editorial.
9. Einstein, E. L., Collins, R., Cracknell, B. S., et al. (2018). Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clinical Trials*, 5(1), 75-84.
10. Fuentes, D., y Revilla, D. (2007). Acreditación de comités de ética en investigación, como parte de un proceso. *Anales de la Facultad de Medicina* (Perú), 68(1), 67-74.
11. Fundación de Estudios Farmacológicos y Médicos (FEFyM). (2009). Seguimiento de protocolos. Informe periodo 2009. FEFyM: Buenos Aires.
12. General Accounting Office. (2006). *Science, Business, Regulatory, and Intellectual Property Issues Cited as Hampering Drug Development Efforts*. GAO-07-49.
13. Glickman, S. W., Mchutchison, J. G., Peterson, E. D., et al. (2009). Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *New England Journal of Medicine*, 360, 816-823.
14. 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, 379-404.
15. Homedes, N., y Ugalde, A. (2013). The evaluation of complex clinical trial protocols: resources available to research ethics committees and the use of clinical trial registries—a case study. *Journal of Medical Ethics*, 41(6), 464-469. doi: 10.1136/medethics-2013-101381. Recuperado de [http://jme.bmj.com/content/early/2014/10/23/medethics-2013-01381.short?g=w\\_jme\\_ahead\\_tab](http://jme.bmj.com/content/early/2014/10/23/medethics-2013-01381.short?g=w_jme_ahead_tab)
16. Homedes, N., y Ugalde, A. (2016a). Clinical trials in Latin America: implications for the sustainability and safety of pharmaceutical markets and the wellbeing of research subjects. *Salud Colectiva*, 12(3). Recuperado de <http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/1073/1040>
17. Homedes, N., y Ugalde, A. (2016b). Are Private Interests Clouding the Peer-review Process of the WHO Bulletin? A Case Study. *Accountability in Research. Policies and Quality Assurance*, 23(5), 309-317. doi: 10.1080/08989621.2016.1171150
18. Homedes, N., y Ugalde, A. (2017). Research Ethics Committees in Latin America: Survey. Informe no publicado.
19. Homedes, N., y Ugalde, A. (Eds.). (2014). *Clinical Trials in Latin America. Where Ethics and Business Crash*. Londres: Springer.
20. Instituto Nacional De Salud (INS). (2009). *Perspectivas de regulación sobre ensayos clínicos en Perú*. Lima: INS.
21. Kimmelman, J., y Federico, C. (2017). Consider drug efficacy before first-in-humans trials. *Nature*, 542, 25-27.
22. LaMattina, J. (2015). Impact of 'me-too' drugs on health care costs. *Forbes*. Recuperado de <https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2015/01/19/impact-of-me-too-drugs-on-health-care-costs/#1ad2f2811c36>
23. Lipcovich, P. (2010). Es y debe ser una disciplina comunitaria. *Página 12*. Recuperado de <https://www.pagina12.com.ar/diario/sociedad/3-158362-2010-12-09.html>
24. Liu, A. (2018). NICE reconsiders and agrees to back Roche's Ocrevus in relapsing multiple sclerosis—with strings attached. *FiercePharma*. Recuperado de <https://www.fiercepharma.com/pharma/nice-about-faces-to-back-roche-s-ocrevus-relapsing-multiple-sclerosis-strings-attached>

25. Mathews, A. W., y Martínez, B. (2004). E-mails suggest Merck knew Vioxx's dangers at early stage. *The Wall Street Journal*.
26. Minaya, G., Fuentes, D., Ugalde, A., y Homedes, N. (2017). A missing piece in clinical trial inspections: Interviews with research subjects participants. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 12(4), 232-245.
27. Minaya-Martínez, G. E. (2014b). Los usuarios de hospitales públicos que son incluidos en ensayos clínicos: el conocimiento sobre sus derechos y obligaciones.
28. Minaya-Martínez, G. E., Olave-Quispe, S. Y., y Fuentes-Delgado, D. J. (2014a). A view from inside: regulation and ethical conflicts in Peru. En N. Homedes, y A. Ugalde (Eds.), *Clinical Trials in Latin America. Where Ethics and Business Crash* (pp. 251-274). Londres: Springer.
29. Minemayer, P. (2017). 83% of patient advocacy groups accept payouts from pharma. *FiercePharma*. Recuperado de <http://www.fiercehealthcare.com/finance/study-more-than-80-patient-advocacy-groups-accept-payouts-from-pharma>
30. Open Secrets. (s.f. a). *Pharmaceuticals and health products. Top contributors 2015-16*. Recuperado de <https://www.opensecrets.org/industries/indus.php?ind=H04>
31. Open Secrets. (s.f. b). *Top spenders on lobbying 1998-2016*. Recuperado de <https://www.opensecrets.org/lobby/top.php?showYear=a&indexType=s>
32. Pham-Kanter, G. (2014). Revisiting financial conflicts of interest in FDA advisory committees. *Milkbank Quarterly*, 92(3), 446-470. doi: 10.1111/1468-0009.12073
33. Public Eye. (2017). Compulsory licensing in Colombia: Leaked documents show aggressive lobbying by Novartis. Recuperado de [https://www.publiceye.ch/en/media/press-release/compulsory\\_licensing\\_in\\_colombia\\_leaked\\_documents\\_show\\_aggressive\\_lobbying\\_by\\_novartis/](https://www.publiceye.ch/en/media/press-release/compulsory_licensing_in_colombia_leaked_documents_show_aggressive_lobbying_by_novartis/). Se puede leer en español en Boletín Fármacos, recuperado de <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago2017/p51748>
34. Rubenich, G. B., Heck, S. T., Hellmann, F., y Schlemper, B. R. (2015). El uso de placebo en ensayos clínicos de fase III en Brasil. *Salud Colectiva*, 11(1), 99-114.
35. Sagonowsky, E. (2018). Sanofi's Dupixent scores NICE recommendation after price cut. *FiercePharma*. Recuperado de <https://www.fiercepharma.com/sanofi-s-dupixent-scores-nice-recommendation-after-initial-rejection>
36. Silverman, E. (2015). Pharma boosts support for continuing medical education, but only a little. *The Wall Street Journal*.
37. Smith, R. (2005). Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Medicine*, 2(5), 138. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020138>
38. Tregnaghi, M., W., Sáez-Llorens, X., López, P., et al. (2015). Efficacy of pneumococcal nontypable haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Medicine*. Recuperado de <http://journals.plos.org/plos-medicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001850>
39. Ugalde, A., y Homedes, N. (2014). The regulatory framework and case studies from Argentina. En N. Homedes, y A. Ugalde (Eds.), *Clinical Trials in Latin America. Where Ethics and Business Crash* (pp. 79-112). Londres: Springer.
40. Ugalde, A., y Homedes, N. (2015). La contribución de los investigadores/administradores fieles a la industria en la ética y calidad de los ensayos clínicos en América Latina. *Salud Colectiva*, 11(1), 67-86. Recuperado de <http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/416>