

## Capítulo 4

### Marco Regulatorio y Ensayos Clínicos en Argentina<sup>1</sup>

Antonio Ugalde y Núria Homedes

21 de abril

Argentina es un país federal y su Constitución establece que las provincias son las responsables del sector salud. Las provincias conservan todo el poder y la autoridad respecto al sector salud no expresamente delegados al gobierno nacional. Cada Provincia y la Ciudad de Buenos Aires tienen su propia Constitución local, conforme al sistema republicano y representativo de gobierno que respeta las declaraciones, los derechos y las garantías de la Constitución Nacional.

No hay una Ley Nacional sobre Investigación en Seres Humanos, pero sí hay resoluciones ministeriales emitidas por el Ministerio de Salud y disposiciones de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Ver Anexo 1). Además hay una Ley del Ministerio de Justicia de la Nación para la protección de datos personales que, como explicaremos más adelante, afecta a los ensayos clínicos.

En los últimos años, algunas provincias han desarrollado su propio marco regulatorio para los ensayos clínicos. La Ciudad de Buenos Aires y las provincias de Buenos Aires, Córdoba, Neuquén y Santa Fe han sancionado leyes; y otras como Mendoza y Salta cuentan con resoluciones ministeriales [1]. En estos casos, un ensayo clínico puede requerir la aprobación del gobierno nacional y del provincial correspondiente.

La ANMAT fue creada en 1992, durante la presidencia de Carlos Menem (1989-1999), como dependencia del Ministerio de Salud. En el área de medicamentos y dispositivos médicos, es responsable de los procesos de autorización, registro, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos que se utilizan en medicina; y del registro de los protocolos de los ensayos clínicos. De acuerdo al Artículo 2 del Decreto de creación, la ANMAT depende técnica y científicamente de las normas que imparte la actual Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias del Ministerio de Salud de la Nación, con un régimen de autarquía económica y financiera, y con jurisdicción en todo el territorio nacional. De la ANMAT depende el Instituto Nacional de Medicamentos, el cual además de responsabilizarse de las buenas prácticas de manufactura de medicamentos evalúa los datos

---

<sup>1</sup> Agradecemos los valiosos comentarios que nos han hecho Sergio Eduardo Gonorazky, Gonzalo Moyano, Liliana Virginia Siede, Juan Carlos Tealdi, y Susana Vidal. La responsabilidad del análisis e interpretación de los datos son responsabilidad única de los autores.

preclínicos. La responsabilidad de los ensayos clínicos está bajo la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines (DEMA), la cual autoriza los ensayos, hace su seguimiento y los inspecciona.

La primera referencia a los ensayos clínicos que aparece en la legislación argentina data de 1964, cuando se aprobó la Ley de Medicamentos (Nº16.463/64) en donde se decía que los medicamentos debían demostrar su eficacia y seguridad a través de ensayos clínicos controlados. A mediados de los años 80s, el Ministerio de Salud y Acción Social emitió las normas para solicitar la autorización para realizar estudios e investigaciones en farmacología clínica (disposición 3916/85); y fue a partir de la creación de la ANMAT que se generó la mayor parte de la normativa sobre investigación clínica. Uno de los pilares más importantes fue la Disposición 5330 por la que se aprobó el régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica en 1997, un año después de que la Conferencia Internacional de Armonización aprobase las Guías de Buenas Práctica Clínica (ICH E6, véase el Capítulo 1 en este volumen). A continuación hacemos un breve resumen de las Resoluciones del Ministerio de Salud y del Ministerio de Justicia, y de las Disposiciones de la ANMAT que hacen referencia a los ensayos clínicos.

### **Breve descripción de la normativa: 1997-2010**

*Disposición 5330 (ANMAT 1997).* Esta Disposición:

- Establece que en la investigación farmacológica clínica: el bienestar individual (físico y psíquico) de los voluntarios que participan en investigación debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, y debe hacerse de acuerdo con los principios científicos reconocidos.
- Obliga a pedir la autorización de la ANMAT para realizar (1) todos los estudios de farmacología clínica en fases I, II y III; (2) los fase IV que tengan como objetivo estudiar una nueva indicación, una nueva posología, la incidencia de efectos adversos, la biodisponibilidad, bioequivalencia y/u otros estudios de farmacocinética; y (3) los estudios fase IV que utilizan placebo como control y/o que se realizan en poblaciones especiales (por ejemplo, neonatos, infantes, adolescentes y ancianos).
- Determina que todos los estudios, tanto si requieren aprobación de la ANMAT como si no, deberán contar con la aprobación de un Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación

del centro en donde será efectuado el estudio; y la ANMAT deberá recibir una nota, con carácter de declaración jurada, indicando el inicio del estudio.

- Responsabiliza a la ANMAT no solo de aprobar las investigaciones sino también de darles seguimiento a través de inspecciones a los centros, y de la revisión de las comunicaciones periódicas y finales que los investigadores principales remiten a los patrocinadores.
- Enuncia las responsabilidades de los patrocinadores y del investigador principal; los procedimientos para solicitar la autorización de un ensayo clínico y reportar los eventos adversos y las sanciones que se podrán imponer por incumplimiento de la norma. Entre otras cosas, al solicitar la autorización para la realización de un ensayo se debe incluir una declaración jurada por la que los investigadores se comprometen expresamente a respetar la letra y el espíritu del Código Nuremberg y de las Declaraciones de Helsinki y de Tokio.

*Ley 25.326 (Ministerio de Justicia de la Nación, 2000) y su Decreto Reglamentario número 1558 (2001).*

Esta Ley obliga a que la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales del Ministerio de Justicia intervenga en la revisión de las formas de consentimiento informado para comprobar que los párrafos relativos a la confidencialidad de los datos son compatibles con sus disposiciones legales y reglamentarias. Entre otras cosas, este reglamento exige que al requerir el consentimiento informado se brinde la información con un lenguaje acorde al nivel social y cultural del participante.

*Disposición 690 (2005).* Esta Disposición formaliza los procedimientos para la realización de las inspecciones de los Ensayos Clínicos que la ANMAT había estado efectuando desde 1997, emitir los informes de resultados y determinar las sanciones. También define algunos términos, incluyendo la descripción de lo que se considera “población vulnerable”.

La guía de inspecciones especifica que el inspector deberá: (1) revisar el 100% de los consentimientos (en sus distintas versiones) para verificar que están fechados previo al ingreso del paciente en el estudio y han sido firmados por los pacientes (o su representante legal) y un testigo independiente; (2) comprobar que el estudio haya sido aprobado por la ANMAT y por los Comités de Ética y de Docencia e Investigación; (3) comprobar que el consentimiento haya sido obtenido por un miembro del equipo de investigación autorizado por el investigador principal; (4) verificar la adhesión al protocolo aprobado; y (5) verificar la calidad y precisión de la información que se ingresa en el historial clínico y en el formulario CRF (*Case Report Form*).

*Resolución 1490 Guía de Buenas Prácticas Clínicas de Investigación en Seres Humanos (Ministerio de Salud Pública, 2007).* Esta Resolución adapta a la realidad argentina los estándares éticos y científicos que han sido aceptados internacionalmente para el diseño, conducción, registro y reporte de los estudios experimentales y no experimentales que se realizan en humanos. La elaboración de la Guía se basó en el documento de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica que fue aprobado por la Oficina Panamericana de la Salud el 4 de marzo de 2005. El documento se redactó como guía técnica para las agencias reguladoras, por lo tanto es propositiva y para que tenga carácter obligatorio se tiene que ir integrando en las disposiciones de la ANMAT. La ANMAT completó este proceso con la emisión de la disposición 6677 a finales de 2010.

La Resolución 1490 amplía las recomendaciones sobre la constitución y funcionamiento de los comités de ética, las características del consentimiento informado y las pautas para su obtención; las responsabilidades de los patrocinadores e investigadores principales; y los procedimientos para informar sobre eventos adversos. Obliga a los Comités de Ética en Investigación (CEIs) a revisar los contratos entre los patrocinadores y los investigadores, y también los contratos con las empresas aseguradoras cuyas pólizas deben cubrir los daños potenciales que pueden sufrir los participantes en ensayos clínicos.

*Disposición 6550 (ANMAT 2008).* Desde que esta Disposición se hizo efectiva en 2009, en las solicitudes de aprobación de un estudio por la ANMAT se debe incluir información sobre los miembros que integran los comités de ética que intervienen en el ensayo clínico (tanto en el momento de su autorización como durante su desarrollo); el plan de monitoreo de los ensayos clínicos por parte de los Comités de los CEIs y de Docencia e Investigación que puede incluir la observación de la toma del consentimiento informado, y el compromiso de comunicar sus evaluaciones a la ANMAT); constancia de que se ha informado a la máxima autoridad sanitaria con jurisdicción sobre los centros en donde se realizará el estudio de que se está tramitando la autorización del ensayo clínico en la ANMAT; constancia de que la autoridad máxima de los centros donde se realizará el estudio ha autorizado su realización; y nota de remisión del contrato entre el patrocinante y/o el centro sanitario y/o el investigador principal. Esta Disposición también modifica la información que debe aparecer en las formas de consentimiento informado. Mas adelante describimos el funcionamiento de los CEIs y algunos aspectos relacionados con los consentimientos informados.

*Disposición 1067 (ANMAT 2008).* Establece una nueva modalidad para el reporte de las Reacciones Adversas Medicamentosas Serias e Inesperadas (RAMSIs). Se espera que con la aplicación de esta norma la información de seguridad que surja durante la realización del ensayo clínico, ya sea en Argentina o a nivel internacional, llegue más oportunamente tanto a la ANMAT como a los Comités de Ética en Investigación y de Docencia e Investigación.

*Resolución 102 (Ministerio de Salud 2009).* A través de esta Resolución se crea el Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos. Uno de sus objetivos es aumentar la transparencia en la investigación para evitar que se “produzcan sesgos y tergiversaciones en la generación y transmisión de sus resultados...” El Registro ha de estar a disposición del público en general. Aún es más importante, desde el punto de vista de la transparencia, que el diseño de los 22 campos de información se ha hecho para que todas las áreas biomédicas y el “ámbito científico en general” tengan acceso a la información (Art. 1).

*Disposición 6677 (ANMAT 2010).* Deroga las Disposiciones 5330/97, 1067/08 y 6550/08 y se convierte en el documento de referencia actual para la realización de ensayos clínicos en Argentina. Este documento obliga a que los patrocinadores y los investigadores realicen la investigación clínica según los estándares internacionales establecidos en las Guías de Buenas Prácticas Clínicas. A diferencia de otros países, la Disposición exige seguir los principios de la Declaración de Helsinki pero se eliminan las referencias a Nuremberg y Tokio.

En este capítulo no se pretende hacer un análisis de los avances o retrocesos que ha conseguido esta Disposición sobre aspectos éticos, baste indicar que en el Congreso de Países del Mercosur sobre Bioética y Derechos Humanos que tuvo lugar en diciembre de 2010 se discutió y criticó ampliamente la nueva disposición. En las secciones que siguen se harán algunos comentarios sobre la nueva Disposición. Al haberse promulgado recientemente, esta normativa no estaba vigente cuando se realizaron los ensayos clínicos que se describen en la próxima sección y que se deben analizar de acuerdo con la normativa existente en el momento de su realización.

La Disposición 6677/10 siguiendo el ejemplo de la FDA no requiere que la ANMAT autorice los ensayos fase 4. Sin embargo, se puede sugerir que es importante autorizar estos ensayos porque es conocido que muchos ensayos fase 4 se realizan con fines de marketing cuyo único objetivo es el beneficio económico de las industrias farmacéuticas. Estos ensayos no tienen ningún valor científico y no es ético exponer pacientes argentinos a los riesgos que conlleva participar en ellos.

## **Situación de los ensayos clínicos**

El Cuadro 1 presenta el número de ensayos clínicos que de acuerdo a los datos de la ANMAT se realizaron con su autorización en Argentina entre 1994 y 2006, según la fase del estudio, el diseño y el tipo de patrocinador. Se desconoce cuántos de ellos eran con medicamentos, y cuántos eran de técnicas quirúrgicas o tecnología médica.

(Colocar aquí Cuadro 1)

Esta información difiere de la que se puede obtener a través de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) que se basa en los estudios presentados a la Food and Drug Administration (FDA) y que presentamos en el Cuadro 2. El número de ensayos clínicos con medicamentos que aparecen en este registro es muy inferior a las cifras reportadas por la ANMAT, en parte porque tal como comentamos en el Capítulo 2 el registro de la FDA no incluye todos los estudios de fase 1 y fase 4, y además al elaborar la tabla excluimos todos los ensayos que no estaban relacionados con medicamentos. Ambas bases de datos coinciden en que el número de estudios fase 1 que se realizan en el país es muy reducido.

(Colocar aquí Cuadro 2)

Desde 2006 no ha habido un incremento de ensayos clínicos, incluso en 2009 hubo una reducción significativa, aunque la información obtenida por la Cámara Argentina de Especialidades Médicas (CAEMe) indica que el número de pacientes aumentó en 2009 con respecto al año anterior (véase Cuadro 3).

(Colocar aquí Cuadro 3)

Es decir, hasta la reciente Resolución 102 del Ministerio de Salud Pública de la Nación por cual se crea el registro de ensayos clínicos en humanos no existía información accesible sobre los ensayos clínicos que se realizan en Argentina. Hay otras razones que complican la estimación. Como se explica más adelante, la ANMAT reconocía en 2007 que dos de cada tres ensayos no estaban registrados en la ANMAT [4]. Además, la normativa no exige que todos los ensayos fase IV sean autorizados por la ANMAT.

También se desconocen las características socioeconómicas de los participantes en los ensayos clínicos. Como se puede ver en los casos que se discuten más adelante, es muy probable que en su gran mayoría, sea población pobre, y por lo tanto, para efectos de participación en ensayos clínicos, se pueden calificar de acuerdo a las declaraciones internacionales de ética como “poblaciones vulnerables”.

## **Implementación de la normativa**

### *Inspecciones de los Ensayos Clínicos*

En el Cuadro 4 se detalla el número de protocolos evaluados y aprobados por la ANMAT entre 1997 y 2006 (n=1.113), y el número de inspecciones que se realizaron durante este mismo periodo (n=374). Como se puede ver en el Cuadro, suponiendo que solo se hubiera realizado una inspección a cada ensayo clínico, la agencia solo habría inspeccionado el 34% de los ensayos. Hay que recordar que algunos ensayos fase 3 y 4 tienen duración de varios años, por lo que se puede sugerir que el valor de las inspecciones para detectar errores y fraudes es muy limitado.

(Colocar aquí Cuadro 4)

A parte de ello, salvo alguna información anecdótica que relataremos más adelante, los resultados de las inspecciones no están disponibles. Pensamos que sería fácil publicar los resultados sin develar secretos industriales; pero, como de momento no están disponibles, no se puede saber si son útiles, es decir si contribuyen a mejorar la calidad técnica del ensayo, evitar que se cometan errores técnicos y/o éticos, o a proteger a los voluntarios; o si son simplemente un acto administrativo *pro forma*. Tampoco se puede acceder a las sanciones que hayan podido surgir de estas inspecciones, que según la normativa argentina pueden consistir en avisos, multas, la suspensión del ensayo o el cierre del centro en donde se realiza la investigación, acciones penales y sanciones por parte de los Colegios Profesionales correspondientes.

Los criterios para priorizar los ensayos clínicos que se van a inspeccionar son: (1) aquellos en los que participa población vulnerable, (2) los que representan mayor riesgo para los pacientes, (3) los que han reclutado muchos pacientes, (4) los precedentes del investigador principal, (5) los que incluyen un número elevado de centros (*sites*), y (6) si hay algún informe que sugiera que hay problemas de seguridad o ha habido alguna queja [2].

#### *Comités de Ética en Investigación (CEI)*

Hasta la creación de la ANMAT en 1992, en Argentina había muy pocos comités de bioética y su trabajo estaba limitado a aspectos éticos asistenciales en los grandes hospitales de las principales ciudades. A medida que se empezaron a realizar ensayos clínicos se vio la necesidad de crear CEIs y preparar profesionales para las nuevas funciones que estos comités deberían asumir [5].

El gobierno nacional no registra ni acredita los CEI, ni los supervisa y no existe un Registro Nacional de CEIs o un Comité Nacional de Bioética [1]. La ANMAT solo puede determinar las características que deben tener los comités para aceptar su dictamen.

Algunas provincias tienen un registro pero solo para su ámbito de competencia; por ejemplo, la provincia de Córdoba tiene desde 2002 un registro y en 2009 la provincia de Buenos Aires comenzó su registro y más recientemente la acreditación por la cual avala que un CEI tiene la capacidad para que asuma sus responsabilidades cabalmente. Si en el ejercicio de sus funciones el CEI no lo hace puede perder su acreditación. Todo ello exige un seguimiento de las actividades de los CEIs que va más allá de una simple actividad administrativa, lo que no siempre es fácil de implementar.

La Ciudad Autónoma de Buenos Aires tiene un Comité de Bioética con funciones de controlar las actividades de los CEIs, pero no evalúa protocolos de ensayos clínicos. En cambio, en la provincia de Córdoba por Resolución del Ministerio de Salud provincial (22/07) los CEIs, una vez que aprueban los protocolos, deben enviarlos al Consejo de Evaluación de Ética en la Investigación en Salud (COEIS) para que después de revisarlos autorice o rechace los ensayos (ver Capítulo 5). En la opinión de un miembro de un CEI, en las provincias que tienen registro de ensayos clínicos "... debe resolverse si para la acreditación basta el cumplimiento de ciertas condiciones formales, por ejemplo, el número y composición de los miembros del CEI, presentar un reglamento con procedimientos operativos estándar, etc. o si también debe controlarse el funcionamiento de estos comités para que, en caso de incumplimiento de sus obligaciones, puedan perder la acreditación lo que podría no ser una medida sencilla pues uno puede imaginar que inmediatamente presentarían recursos judiciales para impedir el cumplimiento de la medida, que ante la lentitud de la justicia argentina, limitaría el efecto práctico de la 'desacreditación'" [6].

La aprobación de la Disposición 5330 en 1997 promovió la creación de comités y programas de formación en bioética en investigación ya que la Disposición exigía la aprobación del ensayo clínico por un CEI y por los comités institucionales de Docencia e Investigación como condición para su autorización por la ANMAT. Las instituciones que no tuvieran un CEI tenían que pedir la aprobación de un CEI de otra institución pública o privada.

Algunas organizaciones extranjeras como el John E. Fogarty Center for Advanced Study in Health Sciences, un centro dependiente de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), han organizado en Argentina y en otros países de la región cursos para la formación ética de profesionales pero su orientación ha estado dirigida a promover más las Buenas Prácticas Clínicas de la FDA que los principios de la Declaración de Helsinki y los derechos humanos de los participantes en ensayos argentinos. Organizaciones nacionales, algunas con conexiones con la industria farmacéutica, también están dando cursos de formación sobre buenas prácticas clínicas. Otras

organizaciones, por ejemplo la Redbioética Latinoamericana y Caribe de UNESCO, dan cursos de formación bioética desde la perspectiva de los derechos humanos.

De acuerdo a la Disposición 5330 los comités de ética deben tener como mínimo cinco miembros, uno de los cuales no debe estar relacionado con el centro en donde se hace el ensayo y representa los intereses de la comunidad asistida, y otro debe ser una persona que no proviene del área clínica. Los CEIs tiene la obligación de hacer un seguimiento del ensayo durante su implementación para asegurar que no hay desviaciones y proteger los derechos humanos de los participantes. Si el centro donde se va a realizar el estudio no cuenta con un CEI se puede recurrir a otro CEI. Se ha discutido si estos CEIs externos deben estar geográficamente cercanos o servir a una población semejante a la que se atiende en su institución. Los intentos que hubo de regular este tipo de disposición geográfica encontraron grandes resistencias por parte de los CEIs privados [5]. En la provincia de Córdoba, como se puede leer en el Capítulo 5, se modificó dos veces la regulación sobre comités de ética por presiones de centros de investigación predominantemente privados; los centros privados no aceptaban la exigencia de la cercanía de los comités independientes a la población participante ni otras cláusulas que consideraban demasiado fiscalizadoras.

De acuerdo a Vidal [5], los comités de ética en instituciones en donde no se prestan servicios asistenciales, aunque son pocos, han tenido un desarrollo importante y están ubicados en fundaciones, centros de investigación y cátedras. Todos cobran por sus servicios. Dos de estos comités privados que tienen su sede en la Ciudad de Buenos Aires han aprobado alrededor del 80% de los ensayos clínicos en Argentina. Uno de ellos es la Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicamentos Profesor Luis M. Zieher (FEFyM), y el otro es el Comité de Ética de Dr. Virgilio G. Foglia que fue creado en 1994 bajo los auspicios del Centro de Estudios de la Industria Química Farmacéutica Argentina (CEDIQUIFA) y la Asociación Médica Argentina (AMA).

FEFyM se creó dentro de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires cuando el Dr. Zieher era profesor titular, y recibía honorarios directamente por los servicios que prestaba. Eventualmente la Fundación tuvo que salir de la Universidad. Hoy día el comité de ética de FEFyM, además del presidente y dos vicepresidentes tiene siete vocales y tres vocales suplentes. En su conjunto en el 2010 el comité incluía dos farmacólogos de prestigio, dos siquiátras uno de ellos también es abogado, un pediatra, un internista/reumatólogo, un biólogo, una enfermera, un abogado, y una ama de casa.

La Fundación contaba en 2009 con un director de auditoría, dos coordinadores y cinco auditores, mientras que en el 2010 en el lista de auditores de su página Web solo aparecen dos auditores internos, tres externos y tres

becarios con nombramiento de evaluadores (estudiantes de medicina en su año de internado). En su página, FEFYM ha publicado el número y lugar geográfico, sin identificar instituciones, en donde hicieron visitas de auditoría en 2009 [7]. En total fueron 115 auditorías en diferentes provincias del país y sus actividades principales incluyeron las revisiones de historias clínicas (656) y de consentimientos informados (1024) correspondientes a 60 protocolos.

El documento que FEFyM ha hecho público en su página Web contiene alguna información sobre los resultados de las auditorías y sugerencias para mejorar la implementación de los ensayos, y constituye un avance en el intento de transparentar las actividades que tienen lugar durante los ensayos. Sin embargo, sus seis páginas no permiten saber las características específicas de las auditorías, por ejemplo, si la revisión de las historias clínicas fue para verificar su existencia o coherencia científica, o para verificar si los consentimientos informados estaban firmados sin averiguar que el consentimiento fue libre y realmente informado sobre todo en el caso de pacientes vulnerables. Es decir el corto documento no permite dilucidar el alcance de la auditoría pero parecería que se trata de una actividad administrativa (marcar si/no/no se sabe) con anotaciones que pueden ser útiles, algunas de las cuales comentamos a continuación. Así por ejemplo, se indica que un número importante de historias clínicas—desde la perspectiva de transparencia sería importante saber cuantas de las 656 historias revisadas—eran “cuasi ilegibles”, lo que probablemente dificultó o incluso pudo impedir su revisión, con las consecuencias que ello pudiera tener para verificar la validez de los datos.

También se menciona que en muy pocos casos la información presentada dejaba claro el proceso de la obtención del consentimiento para acceder a participar en el ensayo: “Sólo en muy contados casos se encontraron evoluciones personalizadas (caso por caso) que reflejaron en cierta medida el proceso de invitación, diálogo y toma del consentimiento informado.” Hubiera sido necesario entrevistar a los participantes para verificar su entendimiento del documento del consentimiento, si accedieron voluntariamente y sin presiones de sus médicos, y verificar si los médicos que reclutaron recibieron pagos, en cuyo caso la auditoría debería identificar los posibles conflictos de interés.

De la lectura de la página Web de FEFyM no se sabe las recomendaciones que hicieron a la ANMAT. De acuerdo a la normativa existente, un CIE debe paralizar un estudio si encuentra violaciones a la normativa existente, por ejemplo, si los participantes han sido reclutados sin el consentimiento o si este ha sido otorgado pero no es voluntario e informado, si el incentivo para participar es la entrega gratuita del medicamento, que por su alto precio sería inaccesible al paciente, lo que puede ser una compensación inapropiada, y otras violaciones de las normas.

No está claro si FEFyM se refiere a las visitas de seguimiento que hace de los protocolos como auditorías, y a las personas que hacen el seguimiento como auditores ya que de acuerdo a la Disposición 6677 Sección C, no. 14 las auditorías son una actividad diferente del seguimiento que deben hacer los CEIs: “El patrocinador debe implementar un proceso de auditoría como parte del sistema de garantía del estudio con el objetivo de asegurar que todas las actividades del mismo incluyendo el registro, análisis e informe de los datos, se llevan a cabo con exactitud de acuerdo al protocolo, sus POE [procesos operacionales estándar] y los requisitos normativos y reguladores.” Esta responsabilidad se puede contratar a otra empresa. Si lo descrito en el documento de FEFyM como seguimiento de protocolos son las auditorías descritas en la 6677, FEFyM recibiría pagos adicionales correspondientes a la aprobación de los protocolos, y resultaría extraño que una empresa que aprueba más del 40% de los protocolos hiciera también las auditorías de un número alto de los mismos.

Aprobar y hacer un seguimiento detallado de un protocolo lleva tiempo y por tanto es costoso. Aun mas si implica desplazamientos a provincias con gastos de per diem y pagos a las personas que las hacen. La aprobación de protocolos también conlleva gastos. Los CEIs privados deben compensar a sus miembros por el tiempo que invierten en el análisis y aprobación de los protocolos. Muchos protocolos son muy complejos y los CEIs, incluso los que incluyen a especialistas de renombre, no cuentan con expertos en todos los tratamientos por lo que necesitan contratar expertos clínicos que no dedicará el tiempo necesario a no ser que reciban una compensación adecuada.

Como se ha dicho, por norma, los CEIs solo necesitan cinco miembros, uno de los cuales no debe ser científico, es decir que la mayoría de ellos muy raramente podrán evaluar protocolos sin la ayuda de expertos. Esto tampoco lo pueden hacer los CEIs que tienen más miembros, a no ser que la aprobación de un protocolo sea simplemente un acto ‘protocolario’.

Los precios que cobran los CEIs pueden variar bastante. Algunos cobran una cantidad fija por protocolo y por centro, y otros tienen precios variables, dependiendo de la longitud del documento de consentimiento, las enmiendas que se hagan, y el tipo de seguimiento que se realice. Como se puede leer más adelante en el caso del comité del Hospital Italiano, las tarifas para protocolos externos, los que se hacen fuera de la institución, son pequeñas con lo cual es difícil o imposible hacer una evaluación rigurosa de un protocolo y un seguimiento en profundidad a lo largo del tiempo que dure el ensayo clínico.

Una sugerencia para asegurar una adecuada financiación de los CEIs sería que los patrocinadores pagaran a la ANMAT o a otra entidad pública la cantidad que se considerase necesaria para que los CEIs realicen sus

actividades, y que la institución que reciba los fondos los transfiera a los CEIs. El pago directo del patrocinador o del investigador a los CEI reduce los posibles conflictos de interés que, como se discute más adelante, son de otra forma difícil de evitar.

El Comité de Ética de Protocolos del Hospital Italiano de Buenos Aires—un hospital privado de gran prestigio—es un CEI privado que “evalúa protocolos de investigación tanto clínicos como experimentales, a solicitud de servicios del Hospital Italiano, de centros de investigación externos o de la Industria Farmacéutica” [8]. Cuando este comité evalúa proyectos que se van a realizar en el Hospital Italiano cobra 5.000 pesos y un 10% del presupuesto por paciente o total del ensayo que se destina al hospital por concepto de costes indirectos. Cuando evalúa proyectos para realizarse en otros centros cobra 7.500 pesos, si se va a realizar en un máximo de tres centros, y 2.500 pesos por cada centro adicional. El CEI de este hospital es institucional y privado. Por ser institucional (término que no está definido en el glosario de la Disposición 6677) debe tener un miembro externo sin vínculos con la institución que represente los intereses de la comunidad asistida. El CEI del FEFYM no es institucional, ya que está ubicado en una institución que no ofrece servicios asistenciales y por tanto no necesita tener un representante de la comunidad.

El Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación del Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata (CIREI-HPC) es un CEI que cobra 8.500 pesos por la evaluación de un protocolo, hoja de información al paciente, consentimiento informado y seguros, cantidad que no incluye el 21% adicional del IVA que debe pagar el patrocinador. El Consejo solo evalúa protocolos que se hacen en su hospital ya que en la opinión de sus miembros la responsabilidad de un CEI no es solamente aprobar un protocolo sino que debe monitorear la toma del consentimiento, avalar a todos los investigadores, hacer el seguimiento del estudio y controlar otros aspectos incluyendo los relacionados con la finalización del estudio y las obligaciones post-investigación. Una ejecución responsable de estas actividades en otras instituciones requiere muchos recursos los cuales el CIREI-HPC carece [9].

Generalmente los ensayos que solamente se hacen en un hospital o centro, el investigador principal lo presenta al CEI local para su aprobación. En cambio, en los ensayos multicéntricos, lo común es que el patrocinador o los investigadores pidan la aprobación del ensayo al mismo comité privado que suele estar ubicado en Buenos Aires. Es una solución para reducir el tiempo de aprobación y evitar que cada comité de ética institucional llegue, por diferencias ideológicas o de su entorno socio-cultural, a exigir cambios antes de aprobarlo. Hipotéticamente, si el ensayo es contra placebo, un CEI pudiera llegar a la conclusión de que siguiendo la Declaración de Helsinki el

uso de placebo no está justificado en ese ensayo, o decidir que en su entorno los posibles participantes no pueden entender la información que se les ofrece en el documento de consentimiento. Sin embargo, hay hospitales que aunque un CEI extrahospitalario haya evaluado y aprobado el protocolo no permiten que el ensayo se ejecute sin que lo apruebe su propio CEI.

Hay que resaltar que Argentina vivió una excepción porque a partir del 2009 todos los CEIs tuvieron acceso al presupuesto del ensayo clínico. La excepción no duró mucho porque la nueva Disposición 6677 ya no lo requiere. Es importante que los comités conozcan los presupuestos porque: (1) el pago que el patrocinador hace al investigador principal y este a los médicos reclutadores por paciente inscrito puede afectar la integridad del proceso de reclutamiento y consentimiento informado, e inducir a que se violen los criterios de inclusión/exclusión de los participantes, como ha sucedido en el país; (2) si el pago se hace en base al número de pacientes que terminan el ensayo, puede provocar la retención inadecuada de pacientes, incluso cuando esté en riesgo su salud; (3) los pagos, cuando se hacen a los participantes por transporte, per diem u otros conceptos, pudieran ser exagerados y convertirse en un estímulo para incentivar la participación de las personas (esta información sí la exige la 6677); y (4) permite conocer si hay una compensación adecuada a los gastos que generan los ensayos clínicos en las instituciones públicas en las que se llevan a cabo. Todos estos puntos son importantes porque la evaluación de protocolos se ha convertido en un negocio que de momento no está controlado por ninguna autoridad.

Según Vidal [5], la falta de una ley nacional que regule la investigación en humanos y la privatización de los ensayos clínicos han causado una falta de homogeneidad en la constitución de los CEI, ya que desde el principio los patrocinadores han contratado la realización de la mayoría de ensayos clínicos a hospitales y centros privados. Estas instituciones han organizado sus CEIs diferentemente aunque se hayan conformado según las resoluciones y disposiciones existentes.

La Resolución 6677 mantiene muchos de los requisitos que estaban incluidos en anteriores Resoluciones y Disposiciones pero no exige la aprobación del protocolo por el Comité de Docencia e Investigación de la institución en donde se va a ejecutar el ensayo clínico. Basta que lo apruebe el CEI institucional o cualquier otro. Se ha dicho que uno de los cinco miembros de los CEIs institucionales debe ser un representante de la comunidad, aunque no explica las razones de su inclusión. Parece una contradicción que se permita que un CEI institucional en Buenos Aires apruebe un protocolo que se va a ejecutar en otra provincia y haga su seguimiento fuera de su sede y que al mismo tiempo se exija que uno de sus miembros represente a la comunidad. Es difícil que un miembro de un CEI

que reside en la Ciudad de Buenos Aires represente a comunidades de otras provincias dadas las diferencias socio-económicas, en algunos casos también culturales, y la falta de contacto con la comunidad que se supone que tiene que representar. Ni siquiera en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con más de 3 millones de habitantes, ni en las otras grandes ciudades, una persona puede pretender representar a todos los barrios y menos a la población rural.

La descentralización de los servicios de salud añade una dimensión adicional a los ensayos clínicos ya que la comunicación entre las autoridades de salud provincial y la ANMAT, en lo referente a los ensayos, como se puede ver en el Capítulo 5, no es siempre fluida. Los centros privados de investigación en las provincias tienen poder para influir en la normativa local, y dinero para utilizar los recursos jurídicos si lo consideran necesario. En la Provincia de Córdoba un centro privado interpuso un Recurso de Amparo ante la justicia al verse afectado por la nueva normativa que el Ministerio de Salud Provincial intentó aprobar en el año 2002 y nuevamente en el 2007 (Res. 727-02 y posteriores). El demandante ganó el Recurso y la norma no entró en vigor.

El siguiente caso explica las razones por las que se puede poner en duda la independencia de los CEIs privados externos. El CEI del Hospital Privado de Comunidad en Mar del Plata recibe el nombre de Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación (CIREI). En el momento del estudio que se va a describir, estaba integrado por siete médicos, una abogada, una asistente social, una filósofa, y una secretaria administrativa. Cuatro de sus miembros tenían una maestría en bioética. El CIREI estudió 36 protocolos presentados por la industria incluyendo el folleto (brochure) del investigador, la hoja de información al paciente, y el consentimiento informado. De los 36 protocolos 30 habían sido previamente aprobados por FEFyM, tres por otro comité privado no institucional, y tres todavía no habían sido aprobados.

El CIREI encontró un total de 92 objeciones en el 85% de los protocolos aprobados por el CEI externo por contradecir normas y declaraciones vigentes de la ANMAT. Por ejemplo, un 64% de los protocolos restringía la indemnización por daños causados por el ensayo a los gastos de atención médica; el 42% de los protocolos no mencionaba el compromiso de hacer público los resultados; el 24% no indicaba ninguna obligación con los pacientes una vez concluido el ensayo; el 27% no mencionaba las fuentes de financiación; el 12% consideraba la posibilidad de reclutar pacientes de menos de 21 años pero no incluía un documento de consentimiento para este grupo; y el 6% no mencionaba la posibilidad de efectos adversos en el documento de consentimiento [10].

El estudio concluye sugiriendo que el patrocinador o investigador escogería el CEI que crea menos problemas para los patrocinadores y evalúan más rápidamente. Puede suponerse que los CEIs privados externos

saben que si conforman su conducta a las expectativas del patrocinador o de las Organizaciones de Investigación por Contrato (CROs) (aprobar el ensayo sin demoras, exigir pocos cambios y hacer un seguimiento ligero) aumentarán las posibilidades de ser escogido para evaluar otros ensayos, lo que asegura su negocio económico. Se puede añadir que los patrocinadores no tardarían en identificar a los comités con los cuales les interesa trabajar. En conclusión, el modelo de aprobación y seguimiento desarrollado en Argentina genera conflictos de interés.

También puede haber conflictos de interés en los CEIs institucionales, ya que es muy difícil que sus miembros no se sientan presionados por los investigadores que trabajan en el mismo centro, o por la administración del mismo que también se puede beneficiar por las donaciones de equipos y otros insumos que hacen los patrocinadores. Los casos de varios de los ensayos clínicos que presentaremos más adelante confirman que los CEIs institucionales aprobaron ensayos que no debieran haber sido aprobados de acuerdo a la normativa del país. La declaración que recientemente (diciembre 2010) hizo uno de los expertos de bioética de mayor renombre en el país en una entrevista con la prensa deja pocas dudas sobre la falta de independencia de los CEIs: “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... rechazado un protocolo de investigación inadmisibles” [11].

De acuerdo a un miembro de un CEI con mucha frecuencia los seguros que protegen a los participantes no se adecuan a la legislación nacional y es una de las causas, que junto con los errores que hay en los contratos lo que más retrasan la firma del contrato por parte de su hospital. En su opinión, los máximos responsables de estas fallas no son tanto los patrocinadores sino las Organizaciones de Investigación por Contratos o CROs. Éstas piensan que evitan problemas al patrocinador al eludir las normas, y saben que lo pueden hacer porque muchos de los CEIs no les exigen el cumplimiento de las normas y la ANMAT tampoco hace un estudio detallado de los contratos [12]. Las CROs al igual que los CEI satisfaciendo los intereses de la industria aunque violen principios éticos volverán a ser contratadas.

Todo lo dicho nos sugiere—como ya lo han hecho otros autores [1]—la necesidad de tener una comisión o comité nacional de bioética en investigación dependiente de la ANMAT. Aparte de crear y mantener un registro nacional de comités, tendría la obligación de: (1) normalizar la organización y las actividades de los CEIs, (2) evaluar el proceso de aprobación de los protocolos, y (3) evaluar las auditorías que realizan, verificando la calidad de los datos obtenidos incluyendo aquellos relacionados con la seguridad de los participantes y la protección de sus

derechos humanos. Es decir algo parecido al modelo brasileño que tiene una Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP) que debe aprobar todos los ensayos multicéntricos (ver Capítulo 6, un modelo que no es del agrado de la industria que está presionando para que se desmonte. Ello hace pensar que un Consejo o Comisión nacional ofrece más ventajas para la protección de los participantes que los CEI privados e institucionales.

### *Consentimiento Informado*

Tal como se indicaba en la Disposición 5330, el formulario de consentimiento informado debe ser “firmado por el paciente en presencia de por lo menos un testigo”. En el caso que el paciente/voluntario sano no pueda prestar por sí mismo el consentimiento, deberá recabarse de quienes, según lo establecido por el Código Civil, resulten ser sus representantes legales, en caso de menores por sus padres y si son pacientes psiquiátricos incapacitados por sus representantes legales o en su ausencia por un juez.

La validez del mismo está ligada a que exista “constancia fehaciente” de que se han cumplido las siguientes condiciones:

- Se ha informado al paciente: la confidencialidad de la información; los objetivos, métodos, ventajas previstas, alternativas terapéuticas y posibles riesgos inherentes al estudio; las incomodidades que éste pueda acarrearle; y que es libre de retirarse del ensayo en cualquier momento sin explicar las causas y sin que eso derive en perjuicio alguno para él.
- el patrocinante y/o investigador se compromete a proveer en forma gratuita la medicación en el estudio.

El incumplimiento de estos requisitos dará motivo a la inmediata cancelación del ensayo clínico en el/los centro/s infractor/es. Además, desde el año 2009, y para cumplir con la disposición 6550, en todos los formularios de consentimiento informado, en la parte inmediatamente superior al lugar asignado a las firmas se deberá incluir el siguiente texto:

Al firmar este formulario Ud. está aceptando participar en una investigación médica en farmacología clínica o en tecnología médica de carácter experimental autorizada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Si Ud. tiene alguna duda sobre lo que le han explicado su médico o el Comité de Ética, antes de firmar

sepa que puede consultar a “**ANMAT responde**”, línea gratuita 0800 333 1234 o al 011 4340 0800 de lunes a viernes de 8 a 17 hs.

En la Disposición 6677 este texto ha quedado reducido a:

Este estudio de farmacología clínica ha sido autorizado por ANMAT. Si usted tuviera alguna duda sobre el tratamiento de la investigación, puede consultar a **ANMAT responde** al 0800 333 1234 (línea gratuita)

Es muy posible que un número de personas tengan dificultad en entender el significado de “estudio de farmacología clínica” por lo que se debiera decir “un experimento de un remedio,” pero la industria farmacéutica siempre ha estado opuesta a incluir la palabra experimento en el documento de consentimiento. Su exclusión en la nueva versión indica que la industria tuvo influencia en la redacción del texto.

La Disposición 6677 excluye también-excepto para los casos de personas vulnerables- la necesidad de un testigo que de fe de que la persona invitada acepta con conocimiento pleno a participar en un ensayo, entendiendo los riesgos y responsabilidades, y que su participación es voluntaria. Es cierto que en Argentina la presencia del testigo no ha conseguido los efectos que la normativa esperaba. Los testigos no han sido siempre parciales. Han actuado como testigos personas relacionadas con miembros del equipo de investigación o empleados del centro en donde se ejecutaba el ensayo, otros participantes ya reclutados, familiares o vecinos del participante. Por tanto, en vez de buscar soluciones al problema, exigiendo por ejemplo un testigo con entrenamiento adecuado nombrado por la ANMAT, los que escribieron la Disposición decidieron que no merecía la pena mantener un requisito que nunca consiguió el objetivo deseado.

La nueva Disposición insiste en que el documento de consentimiento debe estar escrito en una forma “clara, precisa, completa, veraz, en lenguaje práctico y adecuado a su comprensión” (Numeral 5.2. 3). Sin embargo, no se detalla quien verifica que estas características se cumplan. Solamente un experto en ciencias de la comunicación, trabajador social o personas específicamente entrenadas puede asegurar el nivel educativo específico necesario para entender los mensajes que se transmiten en un documento de consentimiento y encontrar “la traducción adecuada” al documento. Los ensayos clínicos que revisamos en este capítulo demuestran que participantes no entendieron el significado de placebo, o que una madre

pensó que si no se vacunaba a su hijo éste podría estar expuesto a los daños que le habían leído podría causar la vacuna. No es lógico pensar que una sola redacción del documento del consentimiento pueda servir para todos los niveles educativos y culturales de las personas que participan en los ensayos.

La definición de población vulnerable que se ofrece en el glosario de la Disposición 6677 no explica lo que es vulnerabilidad educativa, cultural, social o económica, lo cual sugiere que en la redacción de la Disposición 6677 la participación de científicos sociales fue mínima o inconsecuente. Sin definiciones operacionales de estos conceptos es muy fácil excluir el testigo de la toma del consentimiento. Los investigadores y el patrocinador del ensayo COMPAS, que se presenta mas adelante, decidieron que los participantes en el ensayo no eran personas vulnerables mientras los jueces involucrados en el caso que se presentó por una multa impuesta por ANMAT llegaron a la conclusión de que los participantes eran doblemente vulnerables, por su edad y por su pobreza. Fue la información de los informes de las inspecciones realizadas por un equipo interdisciplinario de científicos sociales y clínicos, una innovación que ya se ha discontinuado, la que permitió que los jueces llegaran a esa conclusión.

El CIREI del Hospital Privado de la Comunidad en Mar del Plata ha comenzado recientemente un sistema interesante para asegurar que el consentimiento sea libre e informado. El CIREI considera que las obligaciones del CEI no se limitan a la evaluación y aprobación de protocolos sino a resguardar los derechos del paciente antes, durante y después del ensayo clínico. Tres personas ajenas a la institución, dos asistentes sociales y una enfermera, participan en la entrevista en que se hace al paciente para informarle sobre el ensayo clínico. La función de estas tres personas es asegurar que el paciente entiende cabalmente el significado de su participación (derechos, obligaciones y riesgos) antes de que firme el consentimiento. El CIREI también monitorea el ensayo durante su implementación.

Se sabe que un buen número de las personas que participan en los ensayos clínicos son personas de escasos recursos. Aceptan participar para acceder a medicamentos gratuitos o por recomendación de sus médicos. Los autores de la Disposición 6677 deberían haber tenido este conocimiento en cuenta para establecer una norma que excluya del ensayo a un candidato que quiere participar por necesidad de acceder al medicamento, que si está en el mercado le resulta inasequible, o si no lo está es muy probable que por su futuro precio tampoco lo pueda acceder, por lo que el riesgo que toman sería para beneficio de

otra población. La normativa debe dar instrucciones claras cuando un candidato debe ser excluido por esta razón. Se puede sugerir que la necesidad de acceder al medicamento es un incentivo indebido y coercitivo (no hay otra posibilidad de conseguir medicamento). Ya se ha visto que en sus auditorías FEFYM no pudo verificar si el participante entendió el documento, ni el tiempo que llevó el proceso, ni nada referente a las razones por las que los sujetos habían decidido participar.

Por otra parte, el Ministerio de Justicia ha exigido que al informar al paciente se utilice un lenguaje acorde a su nivel educativo y cultural, de forma que pueda entender el significado experimental de los ensayos y los riesgos, los derechos y las obligaciones que incurre al participar. Sin embargo, como se verá en los casos que se discuten en este Capítulo y en el Capítulo 5 no hay evidencia de que esto haya ocurrido. La normativa pasada y presente establece que la infracción de estas normas será motivo suficiente para la cancelación inmediata del ensayo clínico, pero de acuerdo a los casos estudiados esto tampoco ha sucedido. Solamente en el caso del Hospital Naval que se presenta más adelante, Pfizer decidió no utilizar los datos del ensayo después de verificar que estaban falsificados, pero no se penalizó a los investigadores.

La resolución de los problemas descritos de los CEIs y el consentimiento informado, así como otros que por espacio no se han discutido, son una asignatura pendiente que solo se puede superar con una nueva normativa que se base en el contexto en que se realizan los ensayos clínicos en Argentina, y que responda a los problemas que se han documentado. Esto no impide afirmar que a lo largo de los años Argentina ha ido mejorando la normativa y aprendiendo de los problemas que han ido surgiendo, aunque ha habido algunos retrocesos. Los bioeticistas deberán estudiar los avances y retrocesos a lo largo de los años y sus causas.

#### *Implementación del Registro de Ensayos Clínicos*

A finales de 2010 la ANMAT colgó en su página Web los datos de los ensayos autorizados en 2010 y en años anteriores hasta octubre de 2007, y se ha empezado a incorporar la información sobre los ensayos aprobados en 2011. El mayor obstáculo a la rápida, completa, y correcta construcción del Registro son los escasos recursos que se han asignado al proyecto. Por ello, contiene errores; por ejemplo, de acuerdo al Registro todos los ensayos aparecen como si estuvieran en curso cuando este no es el caso. No incluye el número de participantes en los ensayos (Campo 17) siendo una información importante; pero incluye información correcta sobre los sitios (*sites*) en donde se han realizado los ensayos, los nombres de los investigadores principales, los grupos terapéuticos o enfermedades, y los comités de ética que han aprobado los ensayos.

Para conseguir la transparencia deseada se puede sugerir la necesidad de incluir información sobre: expertos que a invitación del CIE han participado en la evaluación del protocolo, y si este no es el caso indicarlo. Otro campo importante sería incluir información sobre el número de participantes vulnerables, ya por su pobreza o por factores culturales. Sin tener esta información es imposible saber si el principio ético de justicia se está vulnerando.

Es importante que un Registro incluya los protocolos que se han presentado y no han sido autorizados y las razones por las cuales han sido rechazados. Esta información puede ayudar a otras agencias reguladoras de la región en su proceso decisorio. Cuando un ensayo ha sido rechazado en un país la industria busca otros países que tienden a prestarse a dar los resultados positivos que la industria desea, los llamados “países salvadores” [13]. Igualmente sería útil indicar los ensayos que han sido suspendidos y las razones de la suspensión.

De momento el buscador incluye seis variables: título del ensayo, patrocinador, centro, grupo terapéutico, investigador y año. Otras variables tales como fases del ensayo, ensayos contra placebo, ensayos de productos biológicos podrían ser de interés para los investigadores. Con recursos suficientes y una ampliación de los campos el registro podría ser ejemplar para otros países de la región.

En los estudios de los ensayos clínicos que se presentan a continuación se documenta la distancia que existe entre la normativa y la realidad en la implementación de ensayos clínicos.

### **Calidad, seguridad y ética de ensayos clínicos**

El número de médicos por habitante en Argentina es de los más altos del mundo, y se puede afirmar que en su mayoría tienen un nivel de entrenamiento alto. Estas características y la disponibilidad de voluntarios hacen que Argentina sea atractiva para que las compañías farmacéuticas innovadoras realicen ensayos clínicos. El atractivo es aún mayor si se tiene en cuenta que los salarios de los médicos argentinos son significativamente inferiores al de los médicos en países de altos ingresos. La calidad de los hospitales es muy variable, hay hospitales de alta tecnología que no tienen nada que envidiar a los de cualquier país de altos ingresos y hay otros que no cumplen los requisitos para ser centros de investigación clínica en humanos.

Como se ha indicado, la ANMAT no facilita acceso a información que debiera ser pública y por lo tanto es difícil estudiar los posibles problemas éticos que ocurren durante los ensayos y evaluar la calidad de los mismos. No

hay acceso a información sobre las empresas e investigadores que han sido multados ni las razones por las que se les sanciona, a no ser que el caso haya llegado a los tribunales, cuyos fallos son públicos.

En la presentación de los casos que hemos identificado utilizaremos los sumarios y decisiones judiciales que se han podido encontrar, entrevistas con personas que han ocupado u ocupan posiciones administrativas en la ANMAT, declaraciones públicas que han hecho directivos de instituciones sanitarias e investigadores y que han sido publicadas en diferentes fuentes, y artículos de periodistas investigadores que reportaron eventos sugerentes de abusos o tragedias. Algunos de estos reportajes han compilado información importante sobre violaciones normativas y éticas que en ocasiones han obligado a la ANMAT a hacer inspecciones sobre el terreno.

### **Estudios clínicos que han sido cuestionados**

#### *1. Los ensayos oncológicos*

En 2001 investigadores argentinos presentaron en el Congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) varias ponencias sobre ensayos clínicos que habían realizado en el país. Una denuncia anónima que se presentó al Defensor del Pueblo de la Nación indicaba que muchos de estos ensayos no habían recibido la autorización de la ANMAT [14:67].

De acuerdo a la legislación argentina, la Defensoría del Pueblo tiene la obligación de investigar las acusaciones de cualquier naturaleza que le presenten los ciudadanos y preparar un sumario con los resultados. Si en su investigación el Defensor descubre que ha habido violaciones legales, está obligado a presentar el sumario ante la Justicia Criminal [14: 9]. En este caso la acusación se refería al incumplimiento de la Disposición 3530/97 de la ANMAT que requiere la aprobación por parte de la agencia reguladora de ensayos clínicos en humanos [14: 4].

Una vez hecha la acusación, el Defensor pidió a la ANMAT que le informara sobre la situación jurídica de todos los ensayos cuyos resultados se habían presentado en los Congresos de ASCO entre 1998 y 2002, y cuyos resúmenes se habían publicado con anterioridad en las actas del Congreso [14:68]. El Defensor investigó un total de 26 ensayos presentados en ASCO en 2000 y 2001. El informe no explica por qué no se investigaron los presentados en 1998, 1999 y 2000. De los investigados 9 (35%) habían cumplido con la normativa, y la ANMAT no tenía información sobre el resto (65%) y por tanto se puede inferir que no habían sido aprobados [14:11].

El informe del Defensor cuestiona la situación en general de los ensayos clínicos en el país. Además de presentar las violaciones jurídicas y éticas de los ensayos analizados, realiza una evaluación de la capacidad

operativa y de los conflictos internos en la ANMAT. Reveló posiciones conflictivas dentro de las divisiones y direcciones de la ANMAT que tenían jurisdicción sobre ensayos clínicos, particularmente entre los médicos y clínicos de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines (CEMA) y la Dirección de Asuntos Jurídicos (DAJ). En un resumen de los resultados que se presenta al principio de su informe, el Defensor escribe [14: 9]:

“... más allá de estas divergencias [internas], se podrá corroborar así mismo un notable manejo, por lo menos, indolente, de los expedientes estudiados y también una aparente y despreocupada renuncia al obligado ejercicio de control... [añade que en dos años-- desde 2001 hasta el 2003, a pesar de que habían habido violaciones, no se habían impuesto sanciones a nadie ni tomado medidas para que se arreglasen las cosas]. Aun más, miembros de dicho servicio jurídico [DAJ] manifestaron a funcionarios de esta institución [la Defensoría] que el Ministerio de Salud y, más concretamente, el señor Ministro, desconocen la situación planteada a pesar de que la norma regulatoria obliga a la ANMAT a comunicar a la autoridad superior hechos como los aquí tratados” [14: 9]

A la petición de información del Defensor, la ANMAT explicó que no tenía mecanismos para averiguar si se realizaban ensayos clínicos que violasen la normativa de la Disposición 5330/97 y que no conocía lo que el área técnica había hecho al respecto. El Interventor en ese momento de la agencia reguladora, por su parte, afirmó que no había ninguna coordinación entre las diferentes dependencias de la ANMAT [14:69].

La aparente desorganización e incapacidad operativa de la agencia reguladora la resume el Informe de la Defensoría con las siguientes palabras:

“Se han podido verificar graves incumplimientos e irregularidades... la Dirección de Asuntos Jurídicos por acción u omisión, tuvo como único resultado la falta de aplicación de las normas previstas en la Disposición de Anmat 5330/97. La mayoría de los expedientes [preparados por el personal clínico de la ANMAT que señalaban las violaciones a la Disposición] fueron intempestivamente interrumpidos y paralizados en la Dirección... carentes de pertinencia y aseveraciones arbitrarias, [la DAJ] pretendió restringir al máximo las competencias del contralor de ANMAT, o lo que es peor, efectuar una modificación “de hecho” del ámbito de paliación de la Disposición ya citada... [y ] las autoridades superiores del organismo, no impulsaron los procedimientos, ni tomaron medidas respecto a la inactividad de la asesoría jurídica” [14:70]

También critica el Defensor la incompetencia e irresponsabilidad administrativa de la ANMAT:

“Por último... vemos que abundan irregularidades administrativas tales como la inconsistencia de fechas, defoliados de los que no se ha dejado constancia, matasellos de correos superpuestos y otras tales como largos plazos de inactividad y falta de impulsión de medidas que aparecerían como las pertinentes, razonables, necesarias de acuerdo a los principios que rigen el expediente administrativo y al diligencia que normalmente debe tener el funcionario público. En conclusión, los casos investigados por esta Defensoría... dan cuenta una grave conducta omisiva por parte de ANMAT consistente en la sistemática falta de control sobre las experimentaciones en farmacología clínica” [14:70]

A pesar de su gran valor, el Informe de la Defensoría no incluye los nombres de los investigadores principales, ni de las industrias farmacéuticas que patrocinaban los ensayos, ni de los hospitales o centros clínicos en donde se llevaron a cabo los ensayos. Como puede verse en las notas del Cuadro 5 la mayoría de los medicamentos estaban bajo patente y hubiera sido fácil a la Defensoría o a la ANMAT preguntar a las farmacéuticas dueñas de las patentes si patrocinaban los ensayos clínicos de sus medicamentos en Argentina, y/o solicitarles copias del protocolo e información sobre los pagos que se habían efectuado a los investigadores principales. Hubiera sido una manera sencilla de confirmar si el investigador principal había violado la Disposición 5330/97.

(Insertar aquí Cuadro 5)

El Cuadro 5 presenta la información sobre los 17 ensayos realizados sin la autorización de la ANMAT cuyos resultados se presentaron en ASCO en 2001 y 2002. Como se puede observar los ensayos son combinaciones de gemcitabina, cisplatinato, paclitaxel, o carboplatino, o combinaciones de uno de ellos con otros medicamentos, cambios de dosificación de los medicamentos o de las combinaciones, y estudios experimentales para usos no aprobados. Muchos de los medicamentos son muy tóxicos, y tienen efectos secundarios serios que pueden resultar en un deterioro de la calidad de vida de los pacientes. También hay que observar que algunos de los ensayos se hicieron en personas vulnerables (ancianos y niños).

Tres instituciones en donde se realizaban los ensayos clínicos no contestaron a los cuestionamientos de ANMAT, y el Defensor no exigió ninguna acción adicional. Las razones para no pedir autorización a la ANMAT que ofrecieron los investigadores se pueden agrupar en tres categorías: 1) no se consideraron ensayos clínicos porque se usaban medicamentos ya aprobados, y su utilización en combinaciones nuevas o para usos no aprobados

no se podía considerar un ensayo clínico. En algún estudio se puntualizaba que para el uso del medicamento se seguían pautas ya estandarizadas en muchos países, incluyendo Argentina; 2) los estudios se habían iniciado antes de que la Disposición 5330/97 hubiera entrado en vigor; y 3) no eran ensayos clínicos sino un uso compasivo de medicamentos o combinaciones de medicamentos aprobados para otros usos en pacientes terminales que no tenían otra alternativa terapéutica (véase Cuadro 5).

En algunos casos, los investigadores indican que el estudio había sido aprobado por el Comité de Ética y/o el de Docencia e Investigación de la institución, y que se había informado al paciente y éste había consentido; pero, en general no se presentan pruebas, excepto en unos pocos casos en los que los CEIs y/o de Docencia e Investigación lo confirmaban.

Hay un consenso entre investigadores, y así lo entiende también el Defensor, en que la prescripción de un medicamento o combinación de medicamentos para un uso, combinación, o dosificación no aprobados, siguiendo una metodología propia de investigación clínica con la participación de 30 o 40 pacientes, y en algunos casos más de 100, son ensayos clínicos. Además, los medicamentos que se estaban usando en algunos de los ensayos que se llevaban a cabo en hospitales públicos eran muy costosos y no se puede pensar que la administración del hospital autorizara esos gastos cuando sus presupuestos son tan limitados que no les llegan para adquirir medicamentos más básicos. Como explicó a los autores de este capítulo el jefe de farmacia de un hospital público de gran tamaño en el conurbano de Buenos Aires: “Producimos nuestros propios medicamentos, como pueden ver bajo condiciones que no aprobaría el Ministerio de Salud, pero la alternativa es dejar a los pacientes sin medicamentos” [15]. Si se tiene en cuenta que en 2001 el país entraba en una de las recesiones económicas más serias de su historia es difícil pensar que un hospital público adjudicara una parte, aunque fuera pequeña, de sus escasos recursos para experimentos que no aportaban ningún beneficio al hospital.

Por otra parte, sería raro que un congreso organizado por la *American Society of Clinical Oncology* aceptara ponencias sobre el uso compasivo de medicamentos, o de medicamentos y combinaciones que seguían unas pautas de administración estandarizadas en Estados Unidos, en Europa y en otros países. En el caso de los trabajos presentados por los investigadores argentinos en ASCO hay información adicional que permite confirmar que la gran mayoría eran ensayos clínicos, tal como lo afirmó el personal clínico de CEMA.

En cuatro de los resúmenes publicados en las actas de ASCO de 2001 se dice que las ponencias presentaban los resultados de ensayos clínicos (tres de fase 2 [estudios números 1, 2, y 4], y otro de fase 4 [estudio

número 11]). El director de uno de los centros en Salta, en donde se hacía el estudio número 1 - ensayo clínico multicéntrico internacional fase 2- responde a ANMAT explicando que en 1999 la información acerca de la eficacia de gemcitabina en el cáncer de vesícula era contradictoria y por eso era importante determinar su eficacia y por

“... cuestiones estadísticas debe recolectarse la experiencia de un buen número de pacientes... De buena fe no teníamos conocimiento de que el mismo debía ser reportado al ANMAT... ningún paciente pagó la droga. Las obras sociales que otorgaron el medicamento lo aprobaron previa auditoría... como coordinador de este instituto no he recibido dinero alguno, ni siquiera para soportar los costos del congreso donde fue presentado” [14:72].

Es muy difícil aceptar que un investigador clínico no sepa que un ensayo fase 2 multicéntrico internacional debe ser aprobado por la ANMAT en cumplimiento de la Disposición 5330, a no ser que desconozca la legislación o tenga un conocimiento muy limitado de ética de investigación en humanos.

La respuesta del director del centro que coordinaba el ensayo clínico fase 2 número 4 en varios centros en Argentina y al que ANMAT había pedido información fue: “... es un estudio multicéntrico internacional... no se presentó solicitud a la ANMAT dado que es un estudio post venta OFF LABEL [esto quiere decir ensayo clínico de medicamento ya comercializado para usos no aprobados]” [14:102]. Llama la atención que un investigador clínico piense que un ensayo fase II de estas características no requiere aprobación de la agencia reguladora.

La Secretaría del Comité de Docencia e Investigación de uno de los hospitales en el que se hizo el ensayo clínico número 5 explicó a la ANMAT: “no se consideró procedente remitir información al ANMAT conforme al decreto ley 150/92 artículo 1, pues el presente estudio conlleva un procedimiento clínico que no ensaya ningún procedimiento nuevo” [14:98]. Sin embargo, ya estaban publicados datos previos de este mismo estudio y en la publicación se indicaba que eran datos recabados en un ensayo clínico. A este respecto un evaluador médico escribió sobre este ensayo para la ANMAT: “Evidentemente se trata de un ensayo clínico, como los mismos autores reconocen en la carátula del proyecto, en su desarrollo y en la publicación que han realizado con resultados previos del mismo procedimiento” [14:98]. Por todo ello llama la atención la respuesta del Comité de Docencia e Investigación sobre todo tratándose, como era el caso, de un ensayo multicéntrico.

Para los técnicos clínicos del comité *ad hoc* de ANMAT, 16 de los 17 estudios eran ensayos clínicos, por tanto los patrocinadores deberían haber pedido la autorización antes de su inicio. Por razones que no se han

aclarado, la Dirección de Asuntos Jurídicos no consideró que hubiera habido ninguna violación normativa y archivó los casos.

En sus conclusiones el Defensor presenta los fallos incurridos por la ANMAT en el proceso de revisión de los 17 ensayos clínicos oncológicos [14:135-138]:

- 1) No ejerció su poder de controlador, a intervenir y fiscalizar los ensayos clínicos;
- 2) No tramitó hasta el final las denuncias recibidas;
- 3) No comunicó al Ministerio de Salud la situación;
- 4) No aplicó la legislación;
- 5) Sus deficiencias administrativas, aun las pequeñas, dificultaban conocer la verdad de los hechos;
- 6) Desconocía si los pacientes sabían si participaban en ensayos clínicos;
- 7) No había comunicado al Ministerio de Salud sobre los incumplimientos que podían haber sido delitos; y
- 8) No había averiguado:
  - Si las investigaciones se llevaron a cabo respetando la dignidad de la persona, y si los participantes había dado su consentimiento, y si este fuera el caso si era informado;
  - Si se habían dado efectos secundarios serios durante los ensayos;
  - Si en los ensayos clínicos había participado población vulnerable (neonatos, niños, adolescentes, ancianos);
  - Las fuentes de financiación de los ensayos clínicos y si las obras sociales (seguros médicos obligatorios públicos para los trabajadores, originalmente la afiliación se hacía a través de los sindicatos) financiaron los ensayos en cuyo caso hubiera habido una violación de la legislación.

Se puede sugerir que la conducta de la ANMAT de ignorar violaciones tan claras de su propia reglamentación y de principios éticos fue interpretada por los patrocinadores e investigadores como un permiso para seguir incumpliendo sus normas. No sorprende que cuatro años más tarde la ANMAT siguiera, según lo manifestó su interventor<sup>2</sup>, sin conocer un tercio de los ensayos clínicos que se realizaban en el país [4]. La Auditoría de la Ciudad de Buenos Aires descubrió una realidad peor al investigar siete hospitales y analizar 184 protocolos. Solo un 18% de los ensayos contaba con la documentación completa de los protocolos que exigía la ANMAT; en la mayoría de los hospitales los ensayos clínicos no contaban con la aprobación de los hospitales ni la autorización del

---

<sup>2</sup> Desde el año 2000 la agencia ha estado intervenida como resultado de su desorganización administrativa y corrupción interna.

ANMAT, y solamente el 26% de los ensayos tenían pólizas de seguros como lo exige la ley para indemnizar a los pacientes en caso de daños [16]. También hay que considerar el impacto que la falta de acción de la ANMAT tiene en la moral de su personal clínico. En este caso, el personal de CEMA había determinado que todos los estudios del Cuadro 5 menos uno eran ensayos clínicos y habían violado la Disposición 5330, pero vieron que la institución ignoraba sus dictámenes.

La realidad presentada contrasta con las declaraciones que hizo a la prensa el Interventor de la ANMAT en el 2007: “Tenemos el más alto nivel del mundo en cuanto a desarrollo y control de protocolos de investigación clínica. Tanto es así que desde hace cinco años coordinamos el grupo de trabajo de la Organización Panamericana de la Salud sobre este tema” [17]. Añadió que desde 2000 hasta diciembre de 2007, el ANMAT había iniciado 28 sumarios e impuesto 18 multas (cuatro al investigador principal y al laboratorio, cinco al laboratorio y nueve al investigador). La mayoría por falta de reportes, falsificación de informes, e irregularidades en la obtención del consentimiento del paciente. El Interventor consideraba que las multas eran severas. En los ocho años (2000-2007) el monto total de las multas fue de 575.000 pesos para los laboratorios y 182.000 pesos para los médicos, es decir un promedio anual de US\$20.500 y US\$ 6.500 dólares, respectivamente [17]. Teniendo en cuenta los ingresos que los ensayos clínicos generan para los investigadores y los ingresos de las empresas no se pueden considerar multas disuasorias.

La Asociación Argentina de Oncología Clínica apoyó a sus colegas sin tener en cuenta las posibles violaciones éticas y de derechos humanos que habían cometido. Su Comisión Directiva se quejó al Interventor de ANMAT por investigar los ensayos que se habían hecho sin autorización de ANMAT. En la carta la Comisión dice:

“... muchos de los trabajos presentados se realizan con fármacos oportunamente aprobados por las autoridades correspondientes, analizando si la eficacia o dosis en nuestros pacientes son iguales a las reportadas en la literatura internacional, diferentes formas de administración o variantes de dosis que son solo unos “off label” que no requieren ninguna aprobación especial”  
[14: 125]

La carta ataca al médico oncólogo que delató la falta de autorización de los ensayos y lo acusa de que sus motivos no son científicos, sino que responden a una ideología que parece favorecer una medicina socializada que se contraponen a la medicina neoliberal. Es decir que se recurre a ataques *ad hominem* en vez de esclarecer los hechos:

“[su acusación]... parece ser la instrumentación de una campaña pergeñada con intenciones no expresadas y cuya finalidad no alcanzamos a comprender. Llama la atención que el mismo profesional es quien, en la órbita de la seguridad social y en el marco de la discusión de la procedencia o no de los así llamados protocolos nacionales convencionales, es un firme defensor de equivocadas políticas economicistas que afectan gravemente a la práctica correcta de la especialidad” [14:126].

## *2. El Hospital Naval y el paso tortuga de la justicia*

Hoechst Marion Russell--que pasó a ser parte de Aventis Pharma la cual fue adquirida por Sanofi-- desarrolló el medicamento cariporide. Se esperaba que el medicamento protegiera el corazón de los pacientes con angina coronaria o a los que se hubiera practicado una angioplastia o una cirugía de bypass. El ensayo clínico llamado GUARDIAN aprobado por la FDA se llevó a cabo en 400 centros de 23 países con un total de 11.500 pacientes. En Argentina participaron 26 centros. Uno de ellos era el Hospital Naval en Buenos Aires, un hospital de prestigio, con un departamento cardiovascular reconocido, por el que pasaban unos 120 pacientes cardiacos.

El investigador principal era el Dr. Garré, quién ya había hecho ensayos clínicos para Hoechst Marion Russell y era conocido por conseguir rápidamente la aprobación de los ensayos por parte del Comité de Ética del Hospital. En el ensayo colaboraban otros cuatro médicos. La farmacéutica esperaba que Garré reclutase en 18 meses unos 24 pacientes para el ensayo GUARDIAN; pero, en menos de la mitad de tiempo había reclutado 137, por cada uno de los cuales recibiría US\$2.700 dólares, casi la misma cantidad que Hoechst pagaba por paciente reclutado en Canadá. En los meses de diciembre 1997, enero y febrero 1998 murió un participante en el ensayo por mes. En marzo la farmacéutica realizó una auditoria del trabajo de Garré y pidió a Quintiles que investigara unas discrepancias que se habían detectado en los archivos del ensayo. La CRO reportó que no había encontrado ninguna irregularidad. La mortalidad entre los pacientes reclutados continuó hasta llegar a 13.

Más avanzado el ensayo, Quintiles descubrió electrocardiogramas (ECGs) que se repetían en diferentes visitas de un mismo paciente, lo que levantó la sospecha de que se habían duplicado y por tanto la posibilidad de un fraude. Se comunicó la situación al hospital y a las autoridades argentinas, y después de una investigación más detallada, el hospital despidió a Garré. En junio de 1998 se paró el estudio en Hospital Naval y Hoechst descartó toda la información recabada para GUARDIAN en el Hospital Naval. No se detectó ninguna irregularidad en los

otros centros en Argentina. El Dr. Garré ha seguido trabajando en su práctica privada, y Hoechst no solicitó a la FDA permiso para la comercialización de cariporide para reducir el riesgo de muerte o de un nuevo ataque cardiovascular [18].

Un fiscal examinó el caso y llegó a la conclusión de que algunas de las muertes ocurridas durante el ensayo clínico, por lo menos tres de ellas, deberían llevarse a un juicio criminal. Tras entrevistar a la mayoría de pacientes o a sus familiares, llegó a la conclusión de que 80 de las firmas en las formas de consentimiento informado se habían falsificado. Los pacientes que firmaron admitieron haber firmado un papel pero no se habían enterado de lo que se trataba. Además, se habían alterado las historias clínicas para aparentar que los pacientes cumplían con los criterios de inclusión en el ensayo clínico, y algunos documentos desaparecieron justo al iniciarse la investigación. Los protocolos de todos los ensayos clínicos son muy precisos en los controles que hay que tener de los pacientes, y el fiscal indagó si el equipo de investigadores había actuado de acuerdo a las exigencias del protocolo o se habían saltado por negligencia o conveniencia algunas pautas o cometido fraudes.

En 2010, la Cámara del Crimen cerró el caso por haber prescrito el plazo de tiempo explicando que la investigación fue defectuosa y declaró que: “No se cuenta con elemento probatorio alguno que permita demostrar el nexo de causalidad entre la aplicación de la droga y los decesos. Nunca se realizó un peritaje médico, solo pseudopericias que no pudieron demostrar la incidencia que pudieron tener los incusos (sic) en los resultados fatales” [19].

Es conocida la dificultad de establecer la relación de causa-efecto en muertes que se dan en los ensayos clínicos. El caso de cariporide en Argentina sugiere que en los países de bajos y medianos ingresos la dificultad puede aumentar por la falta de experiencia y la lentitud de los procesos judiciales. Cuesta entender porqué no es obligatorio realizar autopsias para esclarecer la causa de las muertes durante un ensayo clínico cuando hay la mínima duda sobre la causa. De otra parte, tampoco se explica porqué no se pudieron procesar las violaciones a la normativa argentina (falta de consentimiento informado, fraudes en el proceso de reclutamiento de pacientes, falsificaciones de documentos clínicos, es decir, violaciones a las buenas prácticas clínicas) y que, dada la conducta del investigador principal, la autoridad correspondiente no le hubiera retirado el permiso de ejercer la medicina.

#### *4. Ensayo clínico COMPAS de GlaxoSmithKline en Santiago de Estero, Mendoza y San Juan*

Los problemas que CEDPAP creó en el Municipio de Córdoba y su jubilación como empleado del Municipio de Córdoba (ver Capítulo 5) llevaron al Dr. Tregnaghi a buscar otros municipios y provincias para el ensayo clínico de la vacuna contra las infecciones por neumococo (neumonía y otitis media) de GlaxoSmithKline llamado COMPAS. El ensayo era multicéntrico internacional, además de Argentina el ensayo tenía lugar en Panamá y Colombia con una participación total de 24.000 niños de menos de un año en los tres países. Argentina tenía la cuota más alta 17.000 niños. Sin embargo por los motivos que se detallan más adelante solo se llegaron a reclutar 13.981.

En el municipio de Río Cuarto, en la Provincia de Córdoba, se habían vacunado bebés en algunos dispensarios, pero en 2005 se extendió la vacunación a todos los dispensarios del municipio participando un total de 331 bebés [20]. El Subsecretario de Salud de la provincia dijo que se había explicado en detalle a las madres la naturaleza del ensayo y que las madres debían consentir antes de que se incluyeran a sus bebés. Añadió que la vacuna no tenía riesgos para los niños, que era segura y que todos los médicos del municipio se iban a capacitar como “subinvestigadores”. Dado que el ensayo se realizaba en dependencias municipales y que el personal de la municipalidad iba a participar como subinvestigadores se puede concluir que el municipio incurriría en algunos gastos, aunque no se sabe la cuantía de los mismos ni la compensación que GlaxoSmithKline ofreció al municipio.

La contradicción del Subsecretario al afirmar que una vacuna que se usa en un ensayo fase 3 es segura y eficaz es obvia, porque los objetivos de un ensayo son precisamente demostrar que la vacuna es segura y eficaz. Si ya se supiera no haría falta que GlaxoSmithKline se gastara el dinero en vacunar a muchos miles de bebés en tres países. También es importante otra declaración del Subsecretario: “En los últimos días nos felicitaron porque se incorporaron más de 300 chiquitos, en tiempo y en forma [establecida]” [21], frase que sugiere la importancia que dan los laboratorios a reclutar en tiempos determinados y la posible presión que se ejerció sobre los médicos municipales para conseguir el máximo número de participante en el menor tiempo posible. Esta fue una de las quejas que habían manifestado los médicos municipales de Córdoba (véase Capítulo 5).

Fuera de Córdoba, el estudio se realizó en San Juan, Mendoza y Santiago del Estero. Esta última es la provincia más pobre con mucha diferencia del país, con un ingreso per cápita de US\$1.746 (2005). San Juan también es una provincia pobre con US\$2.800 (2005) si se tiene en cuenta que la media nacional es US\$4.700.

En Santiago del Estero el Gobernador declaró que la vacunación era una “política de Estado”. Por ello serían los médicos de las instituciones públicas los que reclutarían a los participantes. Es decir se replicaba el

modelo que se había utilizado en el municipio de Córdoba (véase Capítulo 5). Según información recabada por Calvo [22], el co-investigador principal de CEDPAP para el ensayo de la vacunación, Dr Smith, era hermano del Ministro de Salud de la provincia. No se sabe lo que cobró el investigador principal pero por cada bebé reclutado se pagaba US\$350, y en el protocolo del ensayo estaba previsto reclutar 4.500 bebés en Santiago del Estero [22]. Es decir se trataba de un total de más de millón y medio de dólares, una cantidad significativa si se tiene en cuenta el ingreso per cápita de la provincia y que una gran cantidad de los servicios correrían a cuenta del gobierno provincial. Por ello es importante que los comités de ética y la ANMAT conozcan los presupuestos de los ensayos clínicos.

Los bebés eran reclutados en el Hospital Niños Eva Perón, un hospital público, y en las unidades de atención primaria y puestos de salud periféricos ubicados en barrios marginados. Según Calvo [22], los usuarios de esos establecimientos tenían confianza en los médicos, por lo que el reclutamiento era fácil y rápido; de todas las personas que fueron invitadas a participar en el ensayo solamente 14 decidieron no hacerlo. Las condiciones físicas del Hospital, por otra parte, hace que difícilmente pudiera ser recomendado para hacer un ensayo clínico [22]:

“[el Hospital]... es hoy una postal de deterioro de los servicios públicos de salud de Santiago del Estero: niños enfermos y sanos comparten baños químicos<sup>3</sup>, el edificio central está plagado de conexiones clandestinas de electricidad, hay agujeros en las paredes tapados con cartones y el calor recibe el tenue soplido de unos ventiladores viejos, ya cansados de soplar. No alcanzan para la marea de madres preocupadas y chicos en llanto que cada amanecer irrumpe en el hospital. Para poder hacer el ensayo según normas internacionales, se blindó de plomo el área de rayos X y se puso un freezer.”

Cuatro médicos atendían la consulta del Hospital y el promedio de consultas diarias era de 300. A esta carga tendrían que añadir la del ensayo clínico. Según documentación del hospital, el trabajo de los ensayos no se realizaba en horas extras de los médicos. A la entrada del hospital se había colgado un letrero que leía: “Si desea vacunar a su hijo por primera vez, por favor concurrir con su documento de identidad y el del niño o la niña” [22].

El Presidente de la Federación Sindical de Profesionales de la Salud de Argentina, en 2008 declaró que: “En Santiago el Estero hay reclutamiento no ético, se aprovechan de madres pobres a quienes no les dicen que sus hijos van a ser sometidos a un protocolo, las hacen firmar sin leer e incluso las amenazan si

---

<sup>3</sup> Son inodoros que en lugar de agua emplean sustancias para el tratamiento de la material fecal como los que se usan en espectáculos públicos

quieren abandonar el estudio” [23]. Afirmación que corroboró un médico del Hospital Niños Eva Perón: “Ni siquiera sus padres saben si sus chicos reciben la vacuna... hay un mal manejo ético” [23].

Testimonios recogidos por el diario Clarín confirman lo dicho; uno de los testimonios de una madre refleja las presiones y el miedo que los reclutadores inducían. Una de las entrevistadas que presencié la toma del consentimiento de su vecina explicó: “... le leyeron 13 páginas, porque no sabe leer, y dos veces le pronunciaron palabras que le asustaron, como sordera, retraso mental o muerte. Ella pensó que si no le vacunaban a su hijo, lo exponía a esos males” [22]. Esta interpretación no era tan equivocada porque la forma del consentimiento repetía que los tratamientos con antibióticos no eran suficientes para proteger al niño y que las vacunas eran mejores. Tanto el Dr. Tregnaghi como el Dr. Smith reconocieron que era complicado encontrar personas adecuadas que fueran testigos del consentimiento que daban los padres y que era algo que se debía mejorar.

Un familiar de uno de los niños fallecidos en Santiago de Estero alegó “Hay madres a las que las obligan a firmar diciéndoles que si no aceptan les van a quitar los chicos con la policía, les niegan los remedios o directamente no los atienden” [24]. En total 26 bebés que participaban en COMPAS murieron, 12 en Argentina y los demás en Panamá y Colombia. Siete de los bebés argentinos participaban en Santiago del Estero, las otras defunciones ocurrieron en San Juan y Mendoza.

La persona responsable de COMPAS en América Latina negó que hubiera una relación entre las muertes y las vacunas, alegando que la tasa de mortalidad infantil entre los bebés que participaban en el ensayo era menor que las tasas de mortalidad infantil en los países, por el continuo seguimiento médico que se hacía a los bebés y porque el tratamiento médico que recibían era superior al que recibía la población infantil de ese grupo etario en otros servicios de salud.

GlaxoSmithKline pagó una compensación a las familias que perdieron el bebé sin aceptar responsabilidad sobre las muertes. Sin embargo, aunque sea complicado demostrarlo, dadas las presiones y los pagos que se hicieron para reclutar rápidamente, es muy fácil incumplir los criterios de inclusión establecidos en el protocolo. Algunos bebés fueron inscritos en el ensayo cuando no debieron haberlo sido. Las inspecciones subsecuentes que hizo la ANMAT demostraron que a los niños no se les hizo los chequeos que especificaba el protocolo y que algunos habían estado hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. También puede ser que se reclutaran bebés desnutridos. Estos datos deberían

registrarse en los registros del ensayo pero si fueron decisiones contrarias a las instrucciones del protocolo se entiende que no se hiciera. La falta de coordinación que se da en los hospitales—como se documentó en el Municipio de Córdoba (véase Capítulo 5)—entre los empleados locales y los responsables del ensayo pudiera ser otro factor contribuyente a las defunciones de los bebés. El siguiente testimonio de una madre lo explica: “Cuando llevamos al bebé al hospital con neumonía -horas antes de morir- dijeron que no podían atenderlo porque era paciente del protocolo y tenía que esperar al doctor del programa... [para el cual] nunca le hicieron estudios previos” [23].

La ANMAT respondiendo a las denuncias de las irregularidades en Santiago del Estero manifestadas por médicos, familiares, ex funcionarios y los medios de comunicación decidió hacer una investigación. En junio-julio de 2008 se hizo una inspección “normal” de acuerdo a la Disposición 690 (Las Buenas Prácticas a Ensayos Clínicos) en la que participó el jefe de inspecciones de la ANMAT y dos médicos inspectores. Se entrevistaron participantes, médicos, personas del equipo de investigación y se visitaron casas de participantes para confirmar información recibida de otras fuentes. Después de tres días de inspección se preparó un informe técnico.

A partir de este informe, la Intervención de la ANMAT consideró necesario que en la próxima inspección se recabaran también datos sobre la comunidad para tener un mejor entendimiento del contexto socio-económico en el que se hacía el ensayo. Para ello, en las inspecciones subsecuentes a las provincias de San Juan y Mendoza en octubre y diciembre respectivamente, se incorporo a dos sociólogos al equipo de inspección. La participación de científicos sociales fue criticada por el personal clínico de ANMAT que no entendía la importancia que tiene las variables socio-culturales en el binomio salud/enfermedad y en el proceso de un ensayo clínico. Como se verá en la decisión de la corte, los dos informes socio-médicos que se prepararon en estas visitas fueron decisivos para los jueces. Con la información recabada, la ANMAT preparó un sumario y GlaxoSmithKline decidió dar por terminado el estudio.

En junio de 2009, ANMAT impuso una sanción de 400.000 pesos (1US\$= 3,9 pesos) a GlaxoSmithKline y una sanción de 300.000 pesos a cada uno de los investigadores principales, Enrique Smith y Miguel Tregnaghi, tras documentar las siguientes infracciones:

- (1) se incumplieron los criterios de inclusión en el estudio al administrar la vacuna a pacientes con antecedentes de infección respiratoria aguda, en algunos casos con más de una internación hospitalaria que los hacía más susceptibles a infecciones por neumococo;

- (2) en el caso de pacientes analfabetos se omitió incluir a dos testigos para la toma de consentimiento informado;
- (3) no se estableció la representación legal del que firmó el consentimiento informado, ni al principio del estudio ni durante su realización;
- (4) se constató la ausencia de documentación certera y eficaz acerca de los participantes, por ejemplo la edad de los mismos y de los antecedentes perinatales, información necesaria para determinar si cumplían con los criterios de inclusión;
- (5) no se excluyeron del estudio a los niños portadores de VIH o que padecieran drepanocitosis o tuvieran antecedentes de esplenectomía, ya que en ningún caso se reportó que se hubieran realizado las pruebas pertinentes para descartar la presencia de las dos enfermedades mencionadas.

Los demandados interpusieron un recurso por inconstitucionalidad, y el 8 de abril 2010, el Poder Judicial de la Nación se manifestó a favor de la ANMAT [25].

En los artículos 27 y siguientes de la decisión, los magistrados se hacen eco de la información presentada en los informes socio-médicos y afirman que la población en la cual se testeaba la vacuna tenía una situación de doble vulnerabilidad, por ser niños y de familias de escasos recursos y que por ello los recurrentes (GSK y los investigadores) “subestiman al Tribunal al pretender postular que las porciones poblacionales que se incorporaron al estudio no resulta ser mayoritariamente marginales o de condiciones socio económicas extremadamente bajas” (Art. 29). Era imposible que la GlaxoSmithKline y los investigadores multados desconocieran esta realidad, y es bajo esta óptica que hay que juzgar este caso, ya que las dos partes en litigio presentan argumentos técnicos contradictorios (Art. 30). Los magistrados en el Art. 31 dicen: “... al margen de no haberse verificado que la vacuna haya causado la muerte de los mismos, y de tratarse de un examen doble ciego randomizado, el solo hecho de incorporar a esos niños de pocos meses de vida a un ensayo farmacológico a pocos días de haber sido internados por distintos problemas respiratorios - neumonía, bronquitis -genera responsabilidad en los sumariados [GSK e investigadores] por una grave afectación al bien jurídico tutelado por la norma.”

Esta era la primera multa de cuantía impuesta por el ANMAT a una transnacional, aunque si se tiene en cuenta la riqueza de GlaxoSmithKline o la generada por los investigadores durante muchos años de probar nuevos productos entre los pobres de Argentina, el monto no se puede calificar de cuantioso. Unas semanas antes de la

decisión de la Corte y sin explicación, el gobierno destituyó repentinamente al Interventor de la ANMAT que había multado a la farmacéutica y a los investigadores.

#### *5. Denuncias en el Hospital Neuropsiquiátrico Braulio Moyano de mujeres<sup>4</sup>*

El Hospital Neuropsiquiátrico Braulio Moyano de mujeres fue allanado a principios de diciembre del 2005 por la Justicia Federal, para investigar si algunas pacientes participaban en ensayos clínicos sin consentimiento. La causa se abrió a raíz de una denuncia del Secretario de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, [26]. Las repercusiones no se hicieron esperar y surgieron comentarios y acusaciones cruzadas sobre las responsabilidades y conocimiento previo por parte de las autoridades del área de salud sobre lo que sucede en la implementación de ensayos clínicos. De acuerdo al Secretario de Salud, médicos del Hospital le habían comunicado que se estaban haciendo ensayos clínicos sin consentimiento informado o haciendo firmar a las pacientes las formas del consentimiento de un estudio multicéntrico patrocinado por Pfizer para estudiar el uso de medicamentos neurolépticos comercializados para la esquizofrenia (olanzapina y la ziprasidona) para otros usos [26-28].

Unos días después, por estas denuncias y otras irregularidades en hospital, el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires lo intervino por 180 días y apartó de su cargo al Director del Hospital el Dr. Néstor Marchant, quien había estado al frente del mismo durante 21 años [29]. Se designó a otro médico del hospital como interventor. En aquel momento en el hospital había 1.100 internas, de los cuales algunas llevaban más de 40 años. El 40% de las instalaciones del Hospital estaba clausurado por reparaciones lo que agrava la situación por el hacinamiento de las internas [30].

El Secretario de Salud comunicó la denuncia sobre ensayos clínicos a la justicia federal, y afirmó que el Dr. Marchant era el responsable de que se hicieran los ensayos sin autorización y que por cada paciente se habría cobrado US\$5.000 dólares [29]. El Secretario acusó a Pfizer de violar las normas legales al hacer ensayos clínicos con medicamentos sin autorización o haciendo firmar a pacientes inhabilitadas. En palabras del Secretario:

“La cuestión que se planteó y que está investigando el Juzgado, es que se le hacía firmar a pacientes pobres, que además estaban privadas de su libertad por la orden de un Juez que también ordenaba su internación y que además tenían problemas con su nivel cultural como para comprender ciertas indicaciones, les hacían firmar el consentimiento informado, como si hubiera

---

<sup>4</sup> Este caso es una versión del artículo de Jimena Orchuela [27] (2006b) que se ha preparado para este capítulo.

simetría y capacidad de libertad para disponer de su persona. A esta gente [los médicos que llevaban el ensayo], que tiene un nivel profesional altísimo, no se le escapaba que ese paciente no estaba en uso de sus facultades mentales” [31 citado en 27]<sup>5</sup>.

El Jefe de Docencia e Investigación del Hospital y responsable de coordinar los ensayos aseguró que “todas las pacientes prestaron el consentimiento informado, pues no eran ni son insanas en el sentido jurídico, pues para ello hace falta un juicio de insania. Aunque uno esté internado en un sistema psiquiátrico, puede firmar. Este concepto es internacional. Siempre este consentimiento va acompañado por el de un familiar, además de la presencia de un testigo. Todo esto es rutina en cualquier protocolo de investigación” [31 citado en 27]

El Jefe de Docencia e Investigación, responsable de coordinar estos estudios, en el hospital añadió, para demostrar la dimensión política de las acusaciones, que médicos que habían hecho la denuncia habían anteriormente autorizado los ensayos [32] y recordaba que el mismo Director de Salud Mental de la Ciudad de Buenos Aires que denunció los hechos había aprobado el ensayo no solo como Director de Salud sino que también como miembro de la Comisión de Docencia e Investigación del Hospital [33]. En realidad, el problema no era con el protocolo, sino su implementación que había violado principios éticos, en este caso la falta de consentimiento informado de un grupo vulnerable [27].

El Director desplazado del nosocomio, Dr. Néstor Marchant, declaró que Pfizer contaba con todos los papeles en regla y el Jefe de Docencia e Investigación recordaba que los medicamentos estaban aprobados y se podían adquirir en cualquier farmacia de la capital, es decir una explicación semejante a la ofrecida por sus colegas oncólogos unos años antes, y aclaraba que los protocolos contaban con las correspondientes aprobaciones y autorizaciones de la ANMAT, el Comité de Ética Independiente y la Secretaría de Salud [28].

El debate público en la prensa que produjo el caso del Hospital Neuropsiquiátrico destapó irregularidades en otros hospitales de la Ciudad de Buenos Aires lo que llevó a algunas personas a concluir que los derechos humanos de los pacientes se violaban de una forma generalizada aun cuando hubieran sido aprobados “... por los comités de ética e investigación hospitalarios” [33]. Estas irregularidades fueron las que llevaron a la Auditoría de la

---

<sup>5</sup> El Código Civil, en su Título X (“De los dementes e inhabilitados”), define que “Ninguna persona será habida por demente, para los efectos que en este Código se determinan, sin que la demencia sea previamente verificada y declarada por juez competente” (art. 140); “Se declaran incapaces por demencia las personas que por causa de enfermedades mentales no tengan aptitud para dirigir su persona o administrar sus bienes” (art. 141); “La declaración judicial de demencia no podrá hacerse sino a solicitud de parte, y después de un examen de facultativos” (art.142).

Ciudad de Buenos Aires a hacer el estudio antes citado de siete hospitales sobre las violaciones normativas que se cometían en los ensayos clínicos.

Según algunos observadores, el conflicto dentro del hospital tenía dimensiones adicionales, entre otras, la disputa por una caja de 50 millones de pesos para las obras de remodelación del nosocomio y un debate de fondo entre partidarios de internamiento contra los que promueven el tratamiento en la comunidad [28].

La lectura de diferentes documentos relacionados con este ensayo clínico confirma que se mezclaron dimensiones éticas, políticas, posicionamientos ideológicos profesionales, y posiblemente conflictos relacionados con prácticas corruptas.

El caso del Hospital Neuropsiquiátrico es un ejemplo de las dificultades que tiene la justicia argentina para juzgar violaciones legales y de derechos humanos que surgen en el proceso de desarrollo de ensayos clínicos. La justicia no ha podido actuar, no solamente no ha habido sancionados sino que el Director de Docencia e Investigación, que como se ha indicado era el coordinador de los ensayos clínicos, tres años después fue nombrado por otro Secretario de Salud de la Ciudad de Buenos Aires como Director del Hospital.

6. *Policlínico Marcelo Freyre PAMI II de Rosario*<sup>6</sup>. Entre 2004 y 2005 el laboratorio Wyeth financió un ensayo clínico con un antibiótico en estudio, tigeciclina, para el tratamiento de las neumonías intrahospitalarias. Las autoridades del PAMI no sabían que se estaba realizando el estudio en sus instalaciones y al preguntar a la ANMAT se percataron de que la agencia reguladora solo había aprobado la realización del estudio en seis instalaciones, cinco de ellas ubicadas en Buenos Aires y la sexta en Santa Fe, y ninguna de ellas estaba vinculada al PAMI. Wyeth abonó al investigador principal de este estudio US\$40.790 [34].

Este protocolo nunca fue aprobado por el Comité de Ética del PAMI, solo por un comité de ética creado *ad hoc* para la aprobación de ese estudio [35]. El investigador principal mantenía dos historias clínicas por paciente, una que enviaba a través del fax del policlínico al laboratorio y otra que se quedaba en el hospital, y no compensó al hospital por los gastos vinculados al desarrollo del estudio. La forma de consentimiento informado constaba de 18 páginas tupidas de información de difícil lectura, por lo que es muy probable que los pacientes involucrados en el estudio firmaran el consentimiento informado sin haber entendido su contenido, sobre todo estando afectados de neumonía [34].

---

<sup>6</sup> PAMI es parte del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados

La Unidad Fiscal de Investigación de delitos cometidos en el PAMI presentó el caso frente al Juzgado Federal número 3, a cargo de Carlos Alberto Vera Ramos. Tanto el investigador principal como el director del hospital fueron desvinculados del policlínico [34].

### **Discusión**

Los conflictos de interés son una de las causas principales de incumplimiento de normas. A lo largo de este capítulo y del Capítulo 5 se han presentado ejemplos de conflictos de interés en los CEIs, en empresas de investigación clínicas privadas, y en hospitales públicos. También puede haber conflictos de interés dentro de las agencias reguladoras y la literatura sobre la FDA está repleta de ejemplos que lo confirman.

El siguiente caso presenta un posible conflicto de interés dentro de la ANMAT. Habrá otros que por falta de transparencia solo los conocerán las personas que han o están trabajando en ella. En 2010 hubo algunos cambios importantes en la administración de la ANMAT. Dos personas que ocupan cargos en el Instituto Argentino de Medicina Basada en la Evidencia (IAMBE)--fundado en 1997-- y que trabajaban al mismo tiempo en la ANMAT fueron ascendidos a cargos importantes. Uno de ellos pasó a ocupar la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, una de las cinco direcciones que tiene la ANMAT.

De acuerdo a la página Web, el IAMBE ha realizado cinco ensayos clínicos patrocinados no por la industria sino por universidades extranjeras y otras instituciones, pero los ensayos tenían que ser autorizados por la ANMAT. En uno de los ensayos (Estudio Magpie Sulfato de Magnesio para la Prevención de la Eclampsia) en el que participaba el que es ahora Director de Planificación, en el documento de consentimiento que se entregaba a los participantes aparecía su nombre como referente de la Oficina Coordinadora de Magpie en América Latina, pero su dirección electrónica era de la ANMAT. Es decir, se podría entender que era a la vez representante de la patrocinadora—institución que ejecutaba el ensayo—y de la ANMAT—institución que lo tenía que autorizarlo. El que haya un posible conflicto de interés no significa que la persona que lo tiene infrinja las normas o se aproveche para beneficio propio, solo significa que tiene una posición que favorece esa posibilidad. Algunos se aprovechan y otros no. Es precisamente por esta situación que todo tipo de institución controla estrictamente e impide los posibles conflictos de interés.

El IAMBE firmó en 2004 un convenio de cooperación con CEDPAP en base “a la coincidencia de propósitos implicados en los objetivos de las partes” [36]. Como se ha podido ver en el caso del ensayo de

GlaxoSmithKline y en el Capítulo 5 en donde se presenta información más detallada del CEDPAP, esta empresa no se ha caracterizado por proteger los derechos humanos de los participantes en ensayos clínicos ni en seguir los principios éticos aceptados internacionalmente.

IAMBE también hace asesoría para la industria farmacéutica por lo que no parece aceptable que personas que tienen responsabilidades importantes en IAMBE ocupen al mismo tiempo cargos y aun menos cargos importantes en la administración de ANMAT.

Las críticas presentadas con ánimo de mejorar la calidad y la protección de los derechos humanos no concuerdan con un artículo que en 2010 publicó la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales CAEMe [37]. Tanto los resultados de una encuesta realizada por FEFYM que se presenta en el artículo-- que no ofrece ninguna información sobre la metodología ni tamaño de la muestra, ni sesgo de pérdida por falta de respuesta-- y la información del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas que ofrece CAEMe no coinciden con los datos y las referencias citados en este capítulo y en el Capítulo 5. La realidad descrita en el artículo de CAEMe ignora toda la crítica que se ha escrito sobre la conducta de la industria farmacéutica y los ensayos clínicos en Argentina y en muchos otros países.

CAEMe afirma que los argentinos gracias a los cientos de ensayos clínicos que se hacen en el país podrán beneficiarse, lo cual es muy dudoso. El número de medicamentos que se comercializan y añaden valor terapéutico a los remedios existentes no pasa de una docena, y los precios de algunos de ellos no están al alcance de países de medianos ingresos. Por otra parte, medicamentos aprobados en años recientes se están retirando del mercado por los daños que producen. Llegaron a comercializarse precisamente por la baja calidad de los datos recolectados en los ensayos clínicos. Correcta o incorrectamente algunos autores han relacionado la falta de calidad de los ensayos con su exportación a países de bajos y medianos ingresos.

La información presentada por CAEMe tampoco coincide con los fallos detectados por la ANMAT. La Disposición 1067/08 por la que se deroga la 2124/05 dice: "... durante la aplicación de la Disposición ANMAT N° 2124/05 se han presentado una variedad de informaciones no específicas de seguridad que han demostrado la necesidad de ordenar, adecuar y optimizar nuevamente el sistema de reportes de seguridad de los ensayos clínicos aprobados en el marco de la Disposición de ANMAT N° 5330/97" [38]. Esto quiere decir que durante años había habido problemas con una parte esencial de los ensayos clínicos.

CAEMe en su publicación critica el trabajo del Interventor de ANMAT que identificó el problema y según afirma CAEMe—sin presentar ningunas pruebas—su conducta fue lo que retrasó la aprobación de protocolos por lo que las farmacéuticas en 2009 se fueron a otros países, una afirmación curiosa ya que el número de pacientes en ensayos clínicos aumentó, así como las inversiones en ensayos clínicos y el número de centros que participaban en ensayos. Por otra parte, las estadísticas de otros países de la región también experimentaron una reducción de ensayos el mismo año atribuida a la crisis económica.

El Interventor, el Dr. Ricardo Martínez, tomó-- como se ha podido leer-- la decisión de cumplir la normativa y en 2009 multó a GlaxoSmithKline y a los investigadores principales de su ensayo clínico por incumplimientos. Por todo ello el interventor ha sido una persona non grata para CAEMe y otras organizaciones de la industria farmacéutica como es el caso de la Cámara Argentina de Organizaciones de Investigación Clínica (CAOIC). En una comunicación pública en el 2010, CAOIC reiteraba las mismas acusaciones contra el Interventor que había escrito CAEMe y afirmaba lo mismo: la ANMAT había puesto “limitaciones para la aprobación de estudios clínicos que llevaron a una disminución de la actividad muy por debajo de sus niveles históricos” por lo que iba a llevar mucho tiempo recuperar la situación crítica en que se encontraba la industria por las dificultades creadas por la ANMAT en 2009. No sorprende que el Interventor fuera removido de su cargo sin explicaciones.

Argentina no es el único país en el que la industria farmacéutica influye en el nombramiento o retiro de administradores de las agencias reguladoras. En 2010, el presidente de Colombia tuvo que retirar antes que asumiera el cargo y sin dar explicaciones a la persona que había nombrado para dirigir INVIMA. La sociedad civil señaló que las farmacéuticas gestionaron el cambio porque consideraban que la persona originalmente nombrada no iba a favorecer sus intereses [39]. Los eventos que se documentan en este libro sobre, Costa Rica (Capítulo 8) y Perú (Capítulo 12) confirman que la industria farmacéutica puede jugar un rol importante en el nombramiento o remoción de ministros de salud.

La publicación de CAEMe es una afirmación gloriosa de que los ensayos clínicos en Argentina son un negocio muy deseable porque no contaminan, generan empleo y cuantiosos beneficios para las transnacionales farmacéuticas y los que se prestan a trabajar para ellas, por lo que no se les puede poner dificultades incluso cuando violan los derechos humanos de muchas personas que por necesidad o sin saberlo se prestan a ser objeto de sus experimentos. Es un discurso que se difunde en todos los países de bajos y medianos ingresos.

La influencia que la industria farmacéutica y sus colaboradores locales ejercen en las instituciones públicas del país se puede observar en una reciente Resolución (4/2011) de la Secretaría de Comercio Interior del Ministerio de Economía y Finanzas Públicas [40]. La Resolución crea una Comisión para el Desarrollo de la Investigación de Farmacología Clínica. Es difícil imaginar la relación que puede haber entre esta Secretaría y los ensayos clínicos. La racionalización que ofrece el Secretario de Comercio Interior es “moderar la salida de divisas... con la premisa de lograr en un plazo relativamente corto de tiempo generar un superávit en el mercado de divisas de la industria farmacéutica” [41]. Los ensayos clínicos poca relación tienen con la importación de medicamentos.

La reducción de la importación de medicamentos se podría reducir de muchas maneras, obviamente fomentando la producción nacional de medicamentos genéricos, licitaciones inteligentes como desarrolló en su inicio el programa Remediar, y con un control de precios, política que utilizan muchos gobiernos. Una política de fomentar ensayos clínicos antes de tener una normativa regulatoria y un sistema de implementación solo se puede concebir si el objetivo final es favorecer a la industria farmacéutica innovadora y el pequeño grupo de investigadores y empresas locales.

El siguiente listado de considerandos que el Secretario de Comercio Interior ofrece en la Resolución confirma que no hay otra justificación que beneficiar a los intereses señalados:

*1) la generación de divisas resultantes de la exportación de servicios y los beneficios para los investigadores al desarrollar nuevas tecnologías y que la generación de divisas hace que la industria farmacéutica se transforme en un modelo dinámico de desarrollo.* El Secretario de Comercio Interior ignora que los ensayos clínicos que se realizan en Argentina no generan ninguna tecnología ya que solamente colectan datos siguiendo las instrucciones que han preparado los científicos extranjeros que han desarrollado los protocolos en sus países. Los investigadores locales una vez recolectado los datos de los pacientes siguiendo los criterios de inclusión/exclusión dados por los científicos extranjeros los envían para su análisis a las empresas extranjeras. Estos datos son analizados con los que reciben de los múltiples centros, generalmente en varios países, que participan en el mismo ensayo. La industria farmacéutica que manufactura medicamentos en Argentina no tiene ninguna conexión con los ensayos clínicos, de forma que aunque no se ejecutara un solo ensayo la industria se desarrollaría o se contraería. Los resultados de los ensayos en un solo centro no tienen valor científico por el pequeño tamaño de la muestra aunque a veces se presenten en congresos internacionales. Las compañías farmacéuticas pagan los gastos del transporte, estancia, matrícula de los investigadores argentinos y a veces de sus esposas que presentan los resultados

de los datos que han colectado en sus centros. Los viajes pagos a las grandes ciudades del mundo en hoteles de lujo es uno de los muchos incentivos que reciben los llamados investigadores argentinos.

2) *Los ensayos clínicos generan puestos de trabajo* (según datos de la industria 7.777 en 2009), (cantidad como que difícilmente puede justificar una resolución), pero incluye un frase casi textual del artículo de CAEMe que delata la influencia de la industria en la preparación de la Resolución. Decimos casi textual porque CAEMe dice: "... por cada punto porcentaje de incremento en la inversión, el número de personal contratado creció 1,83 por ciento" [37] mientras que la Resolución dice: "... por cada punto porcentual de crecimiento de la inversión la cantidad de personal demandado se duplica" [40].

3) *Se afirma que la ejecución de ensayos clínicos en Argentina ayudará a desarrollar proyectos nacionales*, lo que sugiere una falta de conocimiento de los ensayos clínicos ya que con muy raras excepciones son proyectos que se ejecutan en un solo país, debido a la dificultad de encontrar suficiente número de paciente con las característica que se requieren en un país, y menos en un país de 45 millones de habitantes.

4) Otra consideración para la creación de la Comisión es la necesidad de coordinar las áreas gubernamentales involucradas y la industria farmacéutica. Para el Secretario de Comercio Interior estas son por parte del sector público, además de su Secretaría, el Ministerio de Salud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, el Ministerio de Industria y la Administración Federal de Ingreso Públicos, y por parte de la industria las Cámaras que las representa, sin identificar cuales son.

La Resolución entrega la Comisión a la industria en el Art. 4 al designar dos de los representantes de las Cámaras como Secretarios de la Comisión.

## **Conclusiones**

A lo largo de los años, Argentina ha avanzado en la normatización de los ensayos clínicos aunque aún queda un largo camino por recorrer. No sabemos si los problemas descritos se pueden hacer extensivos a muchos otros ensayos clínicos que no se han descubierto porque no se han dado eventos que llamaran la atención a los medios, o porque los investigadores fueron más discretos. Quizás sean casos aislados, nunca se sabrá. No hay suficiente seguimiento y hay falta de transparencia por lo cual los observadores independientes no han podido estudiar a fondo la realidad.

Hay que tener en cuenta que el origen de los problemas discutidos es doble. De una parte están los colaboradores locales. El hecho de que dos CEIs privados sin servicios asistenciales con conexiones con la industria aprueben cerca del 80% de todos los ensayos, suscita dudas sobre su imparcialidad y la posible existencia de conflictos de interés. No es de extrañar porque la aprobación de protocolos se puede convertir en un buen negocio. Este caso no es específico de Argentina, los Capítulos 8 y 9 sobre Costa Rica y 12 sobre Perú presentan información sobre el negocio que los ensayos clínicos representan para organizaciones privadas. En Perú, el comité de ética de la universidad privada San Martín de Porras aprueba el 80% de todos los protocolos de ensayos clínicos.

Entre los colaboradores locales hay que incluir a los equipos de investigación y personal administrativo que, de acuerdo a la información presentada por la industria en 2009, eran como se ha indicado casi 8.000 personas. Los grandes beneficios se concentran en los investigadores principales que suelen llevar varios ensayos a la vez y en los pocos comités de ética privados que han convertido la aprobación de los protocolos en un negocio. Aunque numéricamente los colaboradores locales que obtienen grandes beneficios son muy pocos, son médicos que ocupan cargos importantes en diferentes organizaciones profesionales, centros de investigación, y académicos. Su status profesional es alto por lo que pueden influir en las políticas referentes a ensayos clínicos. Manejan presupuestos enormes dentro de lo que es la economía del país y siempre se han opuesto a que sus relaciones financieras con la industria se hagan públicas.

El Ministerio de Salud y la ANMAT podrían, si quisieran, a través de sus Resoluciones y Disposiciones proteger la integridad de los ensayos y salvaguardar los derechos humanos de los participantes. En tanto la regulación afecte los intereses económicos de los colaboradores locales habrá presiones por parte de ellos, y como ya ha ocurrido, a veces tendrán éxito y conseguirán cambios normativos.

El problema que hace realmente difícil que los ensayos clínicos en el país se rijan en la práctica por los principios de las declaraciones universales como pueden ser la Declaración de Helsinki no se origina en los colaboradores locales sino en la industria farmacéutica innovadora que es transnacional y las CROs transnacionales. Bastaría que la industria lo quisiera para que los colaboradores locales aceptaran sus demandas. Como las otras industrias transnacionales, las farmacéuticas siempre encuentran gobiernos que se acomodan a sus intereses de forma que si un país como Argentina quisiera exigir estrictamente principios éticos y la protección de sus ciudadanos, encontrarían 'países salvadores'. Pero también hay países que por diferentes razones son muy atractivos para la industria y no les interesa abandonarlos fácilmente. Argentina es uno de estos por las razones que se han

discutido a lo largo de este capítulo, de forma que antes de retirarse utilizaran los recursos necesarios, y dinero tienen en abundancia, para desplazar a los administradores que dificulten sus intereses. Usarán al máximo sus colaboradores locales, incluyendo las empresas y asociaciones que las farmacéuticas financian, para resaltar la importancia científica que tienen los ensayos y el seguimiento estricto de normas científicas y éticas de sus actuaciones. A veces, a medida que los países hegemónicos van presionando, tienen que aceptar los cambios que estos les imponen y cuando esto sucede es más fácil para los países de medianos ingresos que tienen una sociedad civil participativa imponer normas semejantes.

El hecho de que Estados Unidos haya decidido no exigir que los ensayos clínicos realizados en el extranjero cumplan con la Declaración de Helsinki dificulta que otros países como Argentina lo hagan aunque lo exija su normativa, la cual solo se cumple a medias. Por ejemplo, sería necesario que los ensayos contra placebo en Argentina fueran examinados con lupa ya que Helsinki solo los autoriza en condiciones extremas. Si los CEIs pusieran dificultades para aceptar los ensayos contra placebo, la industria no dejaría de exportar ensayos a Argentina como no lo ha hecho en Brasil en donde hasta el momento están prohibidos todos los ensayos contra placebo. La industria buscaría 'países salvadores' para estos ensayos.

En definitiva, serán los políticos argentinos los que decidan si prefieren aceptar las condiciones de una industria que en Estados Unidos ha llegado a un nivel de aprobación pública por debajo de la industria tabacalera o proteger a sus ciudadanos. También deben decidir si quieren exigir a la ANMAT que proteja a los ciudadanos que participan en los ensayos o seguir permitiendo violaciones normativas y éticas. Eventualmente, los ensayos clínicos tendrán que dejar ejecutarse por la industria farmacéutica o instituciones contratadas por ella. Los hechos han demostrado que han manipulado suficientes ensayos para que se pueda seguir confiando en ella. Hasta que esto suceda la calidad de los ensayos mejoraría en Argentina si se creara una Comisión nacional que aprobara y monitoreara la ejecución de los ensayos clínicos.

#### **Referencias:**

1. Saidón P. Regulación de investigación en seres humanos. Manuscrito inédito. 2010.
2. Pérez A. Clinical trials in Argentina. 10 years of experience. Buenos Aires: ANMAT 2008. (power point).
3. Quiñones VH. Encuesta anual de investigación clínica. Buenos Aires: CAEMe. Junio 2010.
4. Young G. 2007. Dos de cada tres ensayos clínicos no están registrados. Clarín, 9 de diciembre 2007, Sección Actualidad.
5. Vidal S. 2004. Acerca de la independencia de los Comités de Ética de la Investigación. Jurisprudencia Argentina Número especial de Bioética, fascículo 5: 51-58.

6. Entrevista por Internet con miembro de un comité de ética en investigación de un hospital en la provincia de Buenos Aires, 16 de febrero de 2011.
7. FEFyM. Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos. Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica. Seguimiento de Protocolos. Informe Periodo 2009. Buenos Aires: 2010. [http://fefym.org.ar/novedades/auditorias\\_2009.pdf](http://fefym.org.ar/novedades/auditorias_2009.pdf)
8. Instituto Universitario del Hospital Italiano Pautas de Funcionamiento Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano (sin fecha). [http://www.hospitalitaliano.org.ar/archivos/cursos\\_attachs/2648.pdf](http://www.hospitalitaliano.org.ar/archivos/cursos_attachs/2648.pdf) mirar también [http://www.hiba.org.ar/inv/index.php?contenido=ver\\_seccion.php&id\\_seccion=7084&v=1280](http://www.hiba.org.ar/inv/index.php?contenido=ver_seccion.php&id_seccion=7084&v=1280)
9. Entrevista por Internet con miembro de comité de ética en investigación de un hospital en la provincia de Buenos Aires, 9 de febrero de 2011.
10. Gonorazky SE. Comités de ética independientes para la investigación clínica en Argentina. Evaluación y sistema para garantizar su independencia. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68:113-119.
11. Lipcovich P. Definiciones del experto Juan Carlos Tealdi durante el Congreso de Bioética y DD.HH. del Mercosur. “Es y debe ser una disciplina comunitaria.” Página 12, 9 de diciembre de 2010. <http://www.pagina12.com.ar/imprimir/diario/sociedad/3-158362-2010-12-09.html>
12. Entrevista con el jefe de servicios de farmacia de un hospital del conurbano de la Ciudad de Buenos Aires, 14 de septiembre de 2002.
13. Barlett DL, Steele JB. 2011. Deadly medicines Vanity Fair, enero de 2011 <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101?printable=true&currentPage=all>
14. Mondino E. Informe especial sobre ética en la experimentación con humanos y el deber del estado nacional. Buenos Aires: Defensoría del Pueblo de la Nación. 2003.
15. Entrevista por Internet con un miembro de un comité de ética en investigación de un hospital de la Provincia de Buenos Aires, 17 de febrero, 2011.
16. Clarín. Tras la muerte de un paciente en el Hospital Fernández. 5 de diciembre de 2007
17. Savoia C. Los riesgos de la medicina; la vigilancia del estado a la investigación científica. Clarín, 10 de diciembre 2007, Sección Actualidad.
18. De Young K, Nelson D. Latin America is ripe for trials and fraud. *The Washington Post*, 21 de diciembre de 2000, pág. A01.
19. Espósito N. Cierran una causa que investigaba experimentos en el Hospital Naval. *Tiempo Argentino*, 7 de agosto de 2010.
20. Puntual. El laboratorio Glaxo prueba una vacuna con 330 bebés riocuartenses. *Puntual*, 8 de noviembre de 2005.
21. Orchueta J. Investigaciones clínicas con medicamentos y vacunas en hospitales públicos de Córdoba y Santiago del Estero fuertemente cuestionadas. *Boletín Fármacos* 2006;9 (1). Sección Reportes Breves. <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ene2006/Reportes-Breves/>
22. Calvo P. Santiago: cuestionan la captación de niños para ensayos de vacuna. Clarín, 23 de diciembre de 2007. <http://edant.clarin.com/suplementos/zona/2007/12/23/z-04015.htm>
23. Seeger M. Faltan morir 13.986 bebés. Argentina de espaldas a una aberración. Agencia Efe, 14 de agosto de 2008. <http://www.igoooh.com/notas/faltan-morir-13-986-bebes/>
24. Federico M. Se investiga si 12 bebés murieron por un experimento. *Crítica de la Argentina*, 10 de julio de 2008.
25. Poder Judicial de la Nación. Causa número 13.617, caratulada “ANMAT C/GlaxoSmithKline, Argentina SAM y otros S/INF Ley 16.463” firmada por el Juez Alejandro J. Catania. Buenos Aires, 8 de abril de 2010.
26. Clarín. Allanan el Hospital Moyano, 2 de diciembre 2005.
27. Orchueta J. Denuncias por investigación de medicamentos sin consentimiento en hospital neuropsiquiátrico de mujeres. *Boletín Fármacos* 2006; 9(2). Sección de Ética y Medicamentos. <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/abr2006/etica-y-medicamentos/>
28. Federico M. Negocios, mentiras y la interna del mundo “psi”. *Revista El Médico del Conurbano* (Nº187, 3 de marzo de 2006.
29. Rodríguez C. Las internas del Moyano, como conejillos de Indias. Página 12, 22 de diciembre de 2005.
30. Página 12. Electroshock en el hospital Moyano, 21 de diciembre de 2005.
31. Federico M. “Lo que está en juego es la salud de la población”, Pablo Berretoni, Director General de Salud Mental del GCBA, *Revista El Médico del Conurbano*, Nº 187, 3 de marzo 2006.
32. Clarín. Graves acusaciones cruzadas tras la intervención en el Moyano, 22 de diciembre 2005.
33. Pachamé J. Neuropsiquiátricos, desmanicomialización o negocio capitalista... *Tribuna de Salud*, 2006. <http://www.tribunadesalud.com.ar/node/26>

34. Weinfeld M. Cobayos de tercera edad para una prueba ilegal. Página 12, 26 de marzo de 2007.
35. Boletín Fármacos. 2007. Pruebas controvertidas con medicamentos en PAMI y proyectos de ley que intentan cubrir vacíos legales. *Boletín Fármacos* 10 (4). Sección Ética y Derecho.  
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/sep2007/etica-y-derecho/>
36. IAMBE. Sin fecha. Convenios [http://www.iambe.org.ar/relac\\_inst.htm](http://www.iambe.org.ar/relac_inst.htm)
37. CAEMe. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales. 2010. Ensayos clínicos. La industria sin chimeneas. *Revista CAEMe* 1(1): 32-39.
38. Boletín Oficial de la República Argentina. N° 31.358, 4 de marzo de 2008, pág. 19.
39. López Linares, Roberto. 2010. Carta de AIS-LAC al Presidente de la Republica de Colombia, 6 de agosto  
[http://www.aislac.org/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=633&Itemid=139](http://www.aislac.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=633&Itemid=139)
40. Boletín Oficial de la República Argentina. N° 32072, 18 de enero de 2011, págs. 9-10.
41. La Nación. Moreno apunta a los medicamentos. Intenta fomentar la investigación farmacéutica y las exportaciones para reducir el déficit comercial del sector. 19 de enero de 2011.  
[http://www.lanacion.com.ar/nota.asp?nota\\_id=1342706](http://www.lanacion.com.ar/nota.asp?nota_id=1342706)

**Cuadro 1. Características de ensayos clínicos, en porcentajes 1994-2006**

| Fases de estudio     | Fase 1              | Fase 2         | Fase 3                        | Fase 4  | Biológicos | No total |
|----------------------|---------------------|----------------|-------------------------------|---------|------------|----------|
|                      | 3                   | 17             | 55                            | 20      | 5          | 1.894    |
| Diseño del protocolo | Abierto             | Doble ciego    | Ciego                         |         |            |          |
|                      | 2                   | 59             | 39                            |         |            | 1.894    |
| Patrocinadores       | Farma internacional | Farma nacional | Investigadores independientes | CRO/SMO |            |          |
|                      | 69                  | 13             | 7                             | 18      |            | 1.571    |

Fuente: Pérez 2008 [2]

**Cuadro 2. Características de los protocolos de ensayos clínicos en Argentina, 2005-2010**

|  | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | Totales* |
|--|------|------|------|------|------|----------|
| Nº EC registrados  | 31   | 53   | 54   | 52   | 24   | 214      |
| Fase I   |      |      | 1    | 1    |      | 2        |
| Fase II  |      | 5    | 10   | 11   | 6    | 32       |
| Fase III   | 29   | 44   | 40   | 36   | 17   | 176      |
| Fase IV  | 2    | 4    | 3    | 3    | 1    | 13       |
| Patrocinados por   |      |      |      |      |      |          |
| Industria  | 31   | 49   | 52   | 51   | 25   | 208      |
| National Institutes of Health y otras agencias federales EE.UU |      | 1    |      | 1    |      | 2        |
| Otras organizaciones y universidades                           |      | 6    | 4    | 4    | 1    | 15       |
| Con placebo (en el título)                                     |      |      | 1    | 3    |      | 4        |
| Estudios en niños <18 años                                     | 5    |      | 8    | 5    | 5    | 23       |

\*Algunos protocolos pueden incluir varias fases de un ensayo clínico

Fuente: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) Elaboración propia

**Cuadro 3. Número de personas que participan en ensayos clínicos 2007-2009**

|      | No de pacientes |
|------|-----------------|
| 2007 | 34.901          |
| 2008 | 22.640          |
| 2009 | 30.464          |

Fuente: Quiñones [3]

**Cuadro 4. Inspecciones de ensayos clínicos hecho por la ANMAT 1997-2006**

|         | No de protocolos evaluados y aprobados | Número de inspecciones |
|---------|--|------------------------|
| 1997    | 116                                    | 10                     |
| 1998    | 134                                    | 17                     |
| 1999    | 122                                    | 46                     |
| 2000    | 161                                    | 53                     |
| 2001    | 158                                    | 54                     |
| 2002    | 144                                    | 30                     |
| 2003    | 119                                    | 44                     |
| 2004    | 158                                    | 44                     |
| 2005    | 150                                    | 26                     |
| 2006    | 223                                    | 50                     |
| Totales | 1.113                                  | 374                    |

Fuente: Pérez [2]

Cuadro 5. Ensayos clínicos oncológicos no autorizados presentados en las reuniones de la American Society of Clinical Oncology, 2001 y 2002.

| N° en el Informe Mondino y N° de ASCO | Medicamento, Objetivo y Resultados  | Fase, tiempo, lugares y pacientes   | Respuesta de los investigadores, administradores de hospitales y ANMAT   |
|---------------------------------------|---|---|--|
| 1<br><br>ASCO<br>2001<br>no 626       | <p>Nueva indicación de gemcitabina.</p> <p>Cáncer biliar avanzado y toxicidad.</p> <p>Justifica un evaluación adicional en combinación con otros agentes.</p>   | <p>Fase 2, de julio 97 a noviembre 2, 2000</p> <p>Chile, Salta, San Salvador de Jujuy, San Miguel de Tucumán y Viedma.</p> <p>En 42 pacientes se evaluaron niveles de toxicidad y en 39 de respuesta.</p> | <p>Respuesta de uno de los investigadores de Salta: “En 1999 la información acerca de la eficacia de gemcitabina en el cáncer de vesícula era contradictoria... era importante confirmar la eficacia de drogas como la gemcitabina (...) Para confirmar el efecto por cuestiones estadísticas debe recolectarse la experiencia de un buen número de pacientes;” “De buena fe no teníamos conocimiento de que el mismo debía ser reportado al ANMAT... ningún paciente pagó la droga. Las obras sociales que otorgaron el medicamento lo aprobaron previa auditoría.... “...como coordinador de este instituto no he recibido dinero alguno, ni siquiera para soportar los costos del congreso donde fue presentado.”</p> <p>Adjunta el protocolo de investigación y copia de una nota de la que surge el consentimiento informado (con un testigo) para la realización del tratamiento de uno solo de los pacientes incluidos.</p> <p>CEMA: Es un ensayo clínico y cae dentro de 5530/97</p> |
| 2<br><br>ASCO<br>2001<br>no 793       | <p>Nueva aplicación de gemcitabina y cisplatino.</p> <p>Cáncer de vejiga avanzado y toxicidad.</p> <p>Es un régimen efectivo y en estas dosis y con este programa de administración es por lo general bien aceptado por los pacientes mayores con cáncer de vejiga avanzado</p> | <p>Fase 2, marzo 1999- noviembre 2000</p> <p>En un solo lugar.</p> <p>22 hombres y 5 mujeres pacientes mayores 65-85 años.</p>  | <p>No hubo respuesta a dos pedidos de información que cursó el ANMAT</p>   |
| 3<br><br>ASCO<br>2001<br>no 822       | <p>Nueva aplicación de gemcitabina y cisplatino.</p> <p>Determinar la máxima dosis tolerable y la toxicidad dosis limitante de la combinación GC</p>  | <p>San Miguel de Tucumán, Comodoro Rivadavia y Provincia Misiones.</p> <p>29 pacientes (22 a 70 años, media= 46) en niveles de 4</p>  | <p>La Comisión Interventora pide información a los directores de las instituciones en donde se llevó a cabo. Un año después que se pide se recibe la información y la Comisión Evaluadora de EC dice que es un EC.</p> <p>El subinterventor remite a DAJ para que evalúe si corresponde hacer sumario administrativo pero manda un resumen equivocado del expediente.</p>  |

|                                   |   |   |  |
|-----------------------------------|---|---|--|
|                                   | <p>con radioterapia concurrente en cáncer cervical avanzado.</p> <p>Esta combinación parece ser altamente activa y merece mayor investigación en una investigación clínica aleatoria.</p>                       | <p>dosis de gemcitabina.</p>  | <p>DAJ no procesa el expediente</p>  |
| <p>4</p> <p>ASCO 2001 no 825</p>  | <p>Investigación clínica de carboplatino y paclitaxel para cáncer avanzado de cuello de útero. Estos medicamentos no habían sido aprobados para este uso.</p>   | <p>El resumen dice que es un ensayo fase 2. Pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia con cáncer cervical documentado histológicamente, metastático.</p> <p>43 pacientes entre 30 y 73 años, 11 pacientes murieron por progresión de la enfermedad y 18 se encuentran vivas.</p> <p>Argentina, en varios lugares pero no se da información de cuantos, ni en que ciudades, ni del periodo del ensayo.</p> | <p>El director del centro al que la ANMAT pidió información dijo: “se basó en un estudio multicéntrico internacional donde nuestra institución actuó como oficina operativa. Se efectuó como estudio clínico... cada institución participante cuenta con la aprobación del Comité de Ética o de Investigaciones correspondiente... los pacientes firmaron el consentimiento informado...”</p> <p>No se presentó solicitud al ANMAT dado que es un estudio post venta OFF LABEL”.</p> <p>CEMA declara “Se considera que el uso médico, en interés del paciente, de drogas ya aprobadas para nuevas indicaciones (no aprobadas según su prospecto) recae en la responsabilidad del profesional y en su conocimiento profundo del fármaco, y mientras su intención sea la práctica médica no requiere aprobación de las autoridades reguladoras. Sin embargo, la utilización del fármaco aprobado en el marco de un estudio de investigación, cuando la intención principal es desarrollar información acerca de su eficiencia o seguridad requeriría aprobación de la Administración.” Se envía el expediente a DAJ que hace una interpretación distorsionada.</p> <p>El Departamento de Sumarios de la DAJ solicita al Departamento de Dictámenes que indique persona física o jurídica a la que debe instruirse sumario y normativa legal presuntamente infringida, pero no se tramita.</p> <p>Hay otro expediente dirigido a otro de los centros que participó en el estudio y se repite la actuación de DAJ.</p> |
| <p>5</p> <p>ASCO 2001 no 1052</p> | <p>Eficacia clínica de combinación no aprobada de Medicamentos MLC (Mixed Lymphocyte Culture) y TBH (Tumor B-cell Hybrid) para cáncer de páncreas, aunque los medicamentos están aprobados para otros usos.</p> | <p>28 pacientes con cáncer de páncreas.</p> <p>En dos instituciones.</p> <p>No hay fechas de cuando se hizo el ensayo.</p>  | <p>Uno de los hospitales informó que el Comité de Docencia e Investigación había aprobado la investigación clínica. En abril de 1999, la Secretaría del Comité de Docencia e Investigación del Hospital mandó al Coordinador de medicamentos de ANMAT una nota expresando que “no se consideró procedente remitir información al ANMAT conforme al decreto 150/92 artículo 1, pues el presente estudio conlleva un procedimiento clínico que no ensaya ningún procedimiento nuevo.”</p> <p>Por el contrario un informe médico del Dr. R. Diez para ANMAT dice:</p>   |

|                              |   |   |   |
|------------------------------|---|---|---|
|                              | La combinación parece tener actividad antitumoral y sinergista en el cáncer de páncreas avanzado.   |   | “Evidentemente se trata de un ensayo clínico, como los mismos autores reconocen en la carátula del proyecto, en su desarrollo y en la publicación que han realizado con resultados previos del mismo procedimiento.” La DAJ solo dijo que “... debiera citarse al investigador principal para que presente el protocolo de ensayo clínico, se le deberá indicar que estudios como el presente requieren la aprobación de ANMAT, indicándole... los motivos que llevaron a adoptar esta postura.”  |
| 6<br>ASCO<br>2001<br>no 1857 | <p>Aplicación dosis superior de paclitaxel, es decir nueva posología.</p> <p>Impacto de tratamiento prolongado sobre cumplimiento, respuesta, tiempo de evolución y sobrevida en pacientes con cáncer de mama metastático.</p> <p>En etapa de menopausia pareció alcanzar ventajas significativamente mayores. Esta información alentadora del uso clínico con monoquimioterapia necesita ser confirmada con estudios aleatorios.</p> | <p>En un hospital de la Ciudad de Bs.As. y otro en la provincia de Bs.As. sin fecha de periodo del ensayo.</p> <p>46 pacientes (35-86 años media 62).</p> | <p>El director del hospital requerido dice: “En el año 1997 quizás no hubiera requerido autorización de ANMAT a lo sumo simple notificación por cuanto la literatura internacional sobre la forma de aplicar el paclitaxel en Europa e incluso en Argentina constituía una referencia cuantiosa de práctica activa que de ninguna manera pudiera ser denominada estudio.”</p> <p>El tratamiento es muy caro unos US\$6.000 anuales, es decir un hospital público de Argentina no podría haber pagado esa cantidad para 46 pacientes.</p> <p>ANMAT indica que por haberse iniciado antes de 1997 no se aplicaba la disposición 5330 pero sí debería haber sido aprobado por el Ministerio de Salud</p> |
| 7<br>ASCO<br>2001<br>no 1934 | <p>Nueva combinación no aprobada de docetaxel y cisplatino.</p> <p>Se aplica a pacientes de cáncer de mama avanzado que han sido tratados con antraciclina.</p> <p>Se evaluaron “alrededor de 31 pacientes para efectuarles un seguimiento: 21 estaban vivas”<br/>La combinación tiene un perfil de seguridad aceptable.</p>  | <p>En varios centros, tres en la provincia de Bs.As. de agosto de 1998 a noviembre 2000.</p> <p>36 pacientes.</p>   | <p>ANMAT pidió información a uno de los directores de las instituciones participantes, que no respondió. El 21 de enero de 2003 la comisión <i>ad hoc</i> interviniente dice que este y otros estudios analizados son ensayos clínicos.</p> <p>Se manda el expediente a DAJ que no lo tramita.</p>  |
| 8                            | Investigación de nueva  | 45 pacientes de edad  | El director del hospital contestó: “... la droga se utilizó en estos pacientes en forma   |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| <p>ASCO<br/>2001<br/>no 2063</p>       | <p>indicación de Topotecan aprobada para cáncer de ovario y pulmón. El estudio es para cáncer de células cerebrales (glioma). Hay ya un tratamiento estándar para esta patología BCNU.</p> <p>“Investigamos tolerancia y eficacia cuando se administra TPT inmediatamente después ... y como terapia adyuvante en pacientes con diferentes formas de glioblastoma... Debido a los resultados obtenidos decidimos investigar la eficacia del TPT en pacientes con alto grado de glioma recurrente.”</p> <p>“Tratamiento parece ser bien tolerado... las respuestas y la evolución de sobrevida... es promisoria.”</p> | <p>promedio 58 años.</p>   | <p>compasiva... todos estos pacientes no tenían ninguna alternativa de tratamiento por lo cual se consideran terminales... la droga se halla disponible en el comercio... los pacientes fueron informados uno a uno... se les comunicó que el tratamiento y sus resultados serían registrados... asimismo se les hizo firmar aceptación sobre el uso de la medicación y sus toxicidades... no tuvimos eventos adversos ni mortalidad asociados al uso de Topotecan.”</p> <p>La Comisión Interventora pregunta al investigador principal si hay lista de pacientes terminales identificados por códigos, edad, tipo tumoral y estadio, y si el consentimiento fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Los investigadores aclaran que “No se solicitó aprobación en el ANMAT debido a que la disposición 5330/97 hace referencia a Estudio de Investigación Clínica”</p> <p>DAJ dictamina que ANMAT “no cuenta con facultades para fiscalizar y/o controlar el ejercicio del profesional que administra un medicamento para una indicación no autorizada en su prospecto.” Por otro lado la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos emitió un dictamen: Esta comisión opina que el resumen señalado no se encuadra dentro de la descripción transcrita de Uso Compasivo de medicamentos... el referido resumen corresponde a un ensayo clínico ya que su objetivo fue evaluar la eficacia y toxicidad de Topotecan, se utilizó la droga en dosis estándar, existieron criterios fijos de selección de los pacientes y de seguimiento de los mismos y fue diseñado de manera prospectiva.”</p> |
| <p>9<br/>ASCO<br/>2001<br/>no 2150</p> | <p>Nueva indicación y nueva dosis de gemcitabina y cisplatino.</p> <p>Tratamiento de cáncer avanzado de cuello uterino</p> <p>Las tres primeras pacientes suspendieron la quimioterapia concurrente debido a toxicidad hematológica; se redujo cisplatino a una vez por semana, hubo una muerte por infarto agudo de miocardio. Se evaluaron 12 pacientes en busca de respuesta al mes, a los dos meses y a los tres meses</p>   | <p>Entre julio y octubre de 2000 en un hospital dependiente de la universidad de Bs.As., pero en el resumen se indica que al tiempo de su publicación el estudio seguía en curso.</p> <p>15 pacientes promedio edad 52 años.</p> | <p>El director del centro dice que no hace falta aprobación de ANMAT por tratarse de drogas previamente aprobadas y disponibles para su empleo por los oncólogos de nuestro medio. El director dice que cuenta con la aprobación del Comité de Ética y el de Docencia e Investigación (no se entregan copias) y que los pacientes firmaron consentimiento informado. ANMAT no pide copias.</p> <p>No se tramita el expediente.</p>  |

|                               |   |   |  |
|-------------------------------|---|---|--|
|                               | después de finalizado el tratamiento.   |   |  |
| 10<br>ASCO<br>2001<br>no 2784 | Nueva combinación de paclitaxel y carboplatino<br><br>Determinar la eficacia en términos: proporciones de respuesta, duración tiempo de evolución, sobrevida y toxicidad de la combinación en pacientes.<br><br>Confirma la eficacia y seguridad de la combinación; fue factible de administrar ambulatoriamente; toxicidad moderada. | Entre diciembre 1996 y octubre 2000, en la ciudad de Bs.As., Mar del Plata, Córdoba, Rosario, la Plata.<br><br>136 pacientes.                         | ANMAT pide información a uno de los directores quien responde que el esquema utilizado constituye uno de los esquemas terapéuticos estándar y se citan trabajos que justifican la indicación de este tratamiento fuera de un ensayo clínico. “Es considerada estándar por grupos que lideran la investigación clínica en Estados Unidos.”<br><br>La comisión <i>ad hoc</i> de ANMAT considera que es un ensayo clínico por tratarse de una nueva indicación.<br><br>El 23 enero de 2003 el subinterventor envía a DAJ que no tramita el expediente.  |
| 11<br>ASCO<br>2001<br>no 204  | No se da ninguna explicación de los objetivos ni resultados.  | Estudio post comercialización de fase 4. En solo un centro que es una fundación dedicada a la atención a los niños. 38 pacientes entre uno y 41 años. | La comisión <i>ad hoc</i> de ANMAT determina que el estudio de tumores de células germinales del SNC (...) debió ser notificado. La institución en donde se hizo el estudio responde: “al momento de ingreso de los pacientes en ese estudio 5330 no se hallaba vigente. El estudio, que contaba con la aprobación del Comité de Docencia de nuestra institución, se cerró para ingreso de nuevos pacientes en diciembre de 1996...”<br>Estos hechos no fueron corroborados por el organismo. El subinterventor de ANMAT pasa el expediente a DAJ que no lo tramita.   |
| 12<br>ASCO<br>2002<br>no 1538 | De este estudio lo único que se dice es que fue ejecutado en un hospital de niños.  |   | ANMAT solo dice que recibió la aprobación del Comité de Docencia e Investigación del mencionado Hospital.  |
| 13<br>ASCO<br>2002<br>no 2025 | Una nueva indicación de gemcitabina en cáncer de mama.<br><br>Corroborar la experiencia de gemcitabina ya ampliamente utilizada por separado y combinada con otros medicamentos.<br><br>No se da información sobre  | En Buenos Aires, Mar del Plata y Perú.<br><br>No hay información sobre número de pacientes.   | ANMAT informa que se trata de un estudio utilizando drogas ya aprobadas para una nueva indicación terapéutica y que por tanto cae dentro de 5330.<br><br>Uno de los hospitales responde “... fue concebido como una experiencia en drogas ya ampliamente utilizadas por separado y en unión (...) no tratándose por tanto de un trabajo de investigación de desconocida eficacia, si no que estaba a la venta y eran provistas por las obras sociales. Por lo tanto quiero señalar que no hay registro del protocolo ni en el departamento de Docencia e Investigación ni en el Comité de Ética de nuestro hospital y nos pareció que por las causas antes mencionadas no se necesitaba autorización de la ANMAT”. |

|                               |   |  |  |
|-------------------------------|---|--|--|
|                               | resultados.   |  | Se remite el expediente a DAJ que no lo procesa.   |
| 14<br>ASCO<br>2002<br>no 892  | Continuación del estudio caso 9.  | No se da información sobre lugar ni número de pacientes.   | ANMAT responde que cae dentro de 5330 y pasa el expediente a DAJ. No hay información si DAJ procesó el expediente.   |
| 15<br>ASCO<br>2002 no<br>2204 | Nueva dosis de cisplatino y gemcitabina para cáncer de pulmón.  | No se informa sobre número de instituciones que participan, por lo menos son dos, ni de cuantos pacientes.           | Uno de los directores de una institución responde que: “que dicha publicación reporta los resultados en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón... con drogas ya aprobadas para esa indicación.”<br><br>Y el otro director “... dado que el estudio tenía por objetivo asistencial y “compasivo” no fue considerado por nosotros como un trabajo de investigación clínica y por tanto no solicitamos la aprobación de un comité de Ética ni el aval del Comité de Docencia e Investigación. Los pacientes no firmaron consentimiento pero fueron cuidadosamente informados de su situación clínica y de sus posibilidades terapéuticas, y aceptaron el tratamiento propuesto.”<br><br>La Comisión Evaluadora de EC del ANMAT indicó que se trataba de un “caso clínico controlado utilizando una nueva posología de la medicación en estudio...”<br>Se remite el expediente a DAJ, que no lo tramita. |
| 16<br>ASCO<br>2001<br>no 2755 | Investigación clínica para evaluar la eficacia y toxicidad de un régimen de tres drogas vinorelbine, ifosfaida y cisplatino en dosis bajas en pacientes con cáncer de pulmón avanzado.  | Desde sept. 1999 a junio 2000.<br><br>40 pacientes y se evaluaron 37, edad promedio 63 años.<br><br>Ciudad de Bs.As. | El director de la institución indica que el esquema utilizado es estándar y de amplio uso en el Instituto Nacional de Servicios para Jubilados, que provee la medicación, los pacientes firmaron el consentimiento escrito y que no se notificó al ANMAT por las razones dichas.<br><br>ANMAT no investiga nada de estas aseveraciones. La Comisión <i>ad Hoc</i> afirma que aunque es un tratamiento estándar se debía haber notificado. Se envía el expediente a DAJ que no lo tramita.  |
| 17<br>ASCO<br>2001<br>no 1936 | Nueva indicación de docetaxel y cisplatino, como terapia de cáncer de mama.<br><br>Evaluar la factibilidad, respuesta y toxicidad con la combinación DC.<br><br>Hay buena respuesta antitumoral, factibilidad y modera toxicidad. | Ciudad de Bs.As.<br><br>No se da fecha del estudio ni número de pacientes.   | Se pide información al director del hospital en el que se hace la investigación quien no contesta.<br><br>La Comisión <i>ad Hoc</i> considera que es un ensayo de nueva indicación. Se remite el expediente<br><br>DAJ que no lo tramita.  |

**Gemcitabina** (Gemzar®) patente de Eli Lilly 1996 para cáncer de páncreas

**Cisplatino** (Platinol®) Bristo-Myers-Squibb hasta 1996. Aprobado por la FDA in 1978. Se ha usado desde entonces con no muy buenos resultados para cáncer de vejiga. Más recientemente se usa para cáncer bronquial de pequeñas y no pequeñas células, tumores de testículos y cáncer de ovarios y se siguen haciendo muchos ensayos clínicos. Viendo los ensayos clínicos que a nivel mundial se estaban haciendo en los mismos años, no hay duda que los estudios en Argentina con este producto era un ensayo clínico.

**Paclitaxel** es un inhibidor de la mitosis que se utiliza en la quimioterapia para el cáncer. Fue descubierto a través de un programa del National Cancer Institute de Estados Unidos en 1967. Es un compuesto que se extrae de la corteza del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, por lo que se le llamó taxol. Cuando Bristol-Myers Squibb (BMS) lo desarrolló como producto comercial se cambió el nombre genérico a paclitaxel y el producto de BMS se vendió bajo la marca Taxol. Al principio se utilizó para el cáncer de ovario. En septiembre 2001, NICE recomendó su utilización en el tratamiento del cáncer avanzado de mama tras el fallo de la quimioterapia con antraciclinas, pero como tratamiento de primera línea, su utilización debe limitarse a los ensayos clínicos. En Septiembre 2006, recomendó que no se utilizara el paclitaxel como tratamiento coadyuvante de los tumores de mama tempranos con ganglios positivos.

**Docetaxel** (Taxotere®) Sanofi-Aventis, la patente caduca en 2010

**Carboplatino.** El Carboplatino fué descubierto y desarrollado por el Instituto del Cáncer de Londres. Bristol-Myers Squibb consiguió la aprobación de la FDA, bajo el nombre comercial de Paraplatin® en marzo 1989. En octubre 2004 empezaron a aparecer versiones genéricas del medicamento. En julio 2006, la FDA aprobó el uso de carboplatino con gemcitabina en la quimioterapia GemCarbo.

**Ifosfamida.** Mitoxana® o Ifex ® (ifosfamida inyectable) Bristol-Myers –Squibb hasta 2002.

**Vinorelbine**( Navelbine®) Burrows Wellcome hasta 1999

**Topotecan** (Hycamtin®). Glaxo-Smith-Kline. La FDA lo aprobó para cáncer de ovario en 1996, para el cáncer de cérvix en 2006, y en el 2007 par el cáncer de pulmón de células pequeñas. En el 2007, la FDA aprobó las capsulas de uso oral.

**Carmustine,** Carmustine or BCNU®. Bristol-Myers-Squibb.

**Anexo 1. Legislación que regula los ensayos clínicos en Argentina**  
[http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas\\_medicamentos\\_cuerpo.asp](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo.asp)

| <b>Instrumentos jurídicos</b>  | <b>Año</b> | <b>Observaciones</b>   |
|--|------------|--|
| Creación de ANMAT por decreto 1490   | 1992       |  |
| ANMAT Disposición 4854   | 1996       | Aprueba las pautas para los estudios de farmacología clínica   |
| ANMAT Disposición 5330   | 1997       | Aprueba el régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica.<br><a href="http://www.mimdes.gob.pe/files/PROGRAMAS%20NACIONALES/PN%20CVFS/capacitacion_facso/Disposiciones_Argentina/Disposicion_ANMAT_5330_1997.pdf">http://www.mimdes.gob.pe/files/PROGRAMAS%20NACIONALES/PN CVFS/capacitacion_facso/Disposiciones_Argentina/Disposicion_ANMAT 5330 1997.pdf</a>  |
| ANMAT Disposición 690  | 2005       | Aprueba la Guía de Inspecciones a los Investigadores Clínicos.<br><a href="http://www.hospitalaleman.com/joomla/images/Nuevacarpeta/anmat-4-690-2005.pdf">http://www.hospitalaleman.com/joomla/images/Nuevacarpeta/anmat-4-690-2005.pdf</a>  |
| Ministerio de Salud Pública de la Nación, Resolución 1490  | 2007       | Guía de Buenas Practicas Clínicas en Seres Humanos que tiene en cuenta, Nuremberg, Helsinki (versión 2004), OMS (2000), CIOMS (2002), y Nuffield (Council of Bioethics (2004)<br><a href="http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_1490-2007.pdf">http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_1490-2007.pdf</a>   |
| ANMAT Disposición 6550   | 2008       | Sobre Comités de Ética y Consentimiento Informado<br><a href="http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmacoclinica/ANMAT-6550-08.pdf">http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmacoclinica/ANMAT-6550-08.pdf</a>   |
| ANMAT Disposición 1067   | 2008       | Establece una nueva modalidad para el reporte de los RAMSI (Reacciones Adversas Medicamentosas Serias e Inesperadas)<br><a href="http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/135000-139999/138239/norma.htm">http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/135000-139999/138239/norma.htm</a>  |
| Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 102/09  | 2009       | Esta Resolución crea el Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos.<br><a href="http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_102-2009.pdf">http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_102-2009.pdf</a>  |
| ANMAT. Disposición 6677/10   | 2010       | Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica<br><a href="http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Dispo_6677-10.pdf">http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Dispo_6677-10.pdf</a>   |
| Ministerio de Justicia de la Nación, Dirección Nacional de Protección de Datos Personales. Ley 25.326 / 00 | 2000       | El objetivo de la ley es proteger: “los datos personales asentados en archivos, registros, banco de datos, u otros medios técnicos de tratamiento de datos, sean éstos públicos, o privados destinados a dar informes, para garantizar el derecho al honor y a la intimidad de las personas, así como también el acceso a la información que sobre las mismas se registre, de conformidad a lo establecido en el artículo 43, párrafo tercero de la Constitución Nacional”.<br><a href="http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/norma.htm">http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/norma.htm</a> |