

COMITES DE ETICA INDEPENDIENTES PARA LA INVESTIGACION CLINICA EN LA ARGENTINA EVALUACION Y SISTEMA PARA GARANTIZAR SU INDEPENDENCIA

SERGIO E. GONORAZKY

*Departamento de Investigación, Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación,
Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata*

Resumen La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT) exige para la ejecución de protocolos de investigación de nuevos fármacos en seres humanos, que éstos sean previamente evaluados y aprobados por un denominado comité de ética independiente de los patrocinadores e investigadores. Sin embargo, esta evaluación es lucrativa y la elección del comité de ética independiente es realizada por el patrocinador y/o investigador, lo que convierte la supuesta independencia en una relación del tipo "prestador de servicio - cliente". El Consejo de Revisión Institucional de Estudios de Investigación del Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata evaluó, entre los años 2005 y 2006, treinta y tres protocolos (con sus correspondientes hojas de información al paciente y consentimientos informados) aprobados previamente por un comité de ética independiente no institucional. La mediana de objeciones relevantes realizadas por este Consejo de Revisión a los mencionados protocolos, que obligaron a que sean modificados para luego ser aprobados, fue de tres por protocolo. La acreditación de los Comités de Ética Independiente exige un sistema que garantice la real independencia de éstos de los patrocinadores y/o investigadores a la vez que mecanismos de control de gestión que incluyan una eventual pérdida de la acreditación. Este trabajo propone algunas medidas concretas para corregir las deficiencias del sistema actual.

Palabras clave: investigación biomédica, revisión ética, comités de ética, investigación, ética

Abstract *Independent ethics committees for clinical research in Argentina. An evaluation and a system to guarantee their independence.* The Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT) requires that an independent ethics committee of sponsors and/or researchers must previously evaluate and approve all the new pharmacological research protocols carried out on human beings. However, due to the lucrative nature of the evaluation, and because the selection of the Independent Ethics Committee is carried out by the sponsors and/or researchers, the assumed autonomy of the former can be reduced to merely a relationship of "service provider-customer". The Institutional Review Board of the Mar del Plata's Community Hospital has evaluated, between 2005 and 2006, thirty three research protocols (with their corresponding information sheets for patients and informed consent forms) previously approved by a non-institutional Independent Ethics Committee. The median number of objections made by the Institutional Review Board, which prompted the previously mentioned protocols to be modified in order to be approved, was of three per protocol. In other words, the accreditation of an Independent Ethics Committee requires a system that guarantees actual independence from the sponsors and/or researchers, as well as management control mechanisms that may lead them into an eventual loss of accreditation. Several measures are proposed in order to correct the deficiencies of the present system.

Key words: biomedical research, ethical review, ethics committees, research

Las violaciones a la dignidad y a la vida de las personas en el curso de estudios y seudostudios de investigación conocidos desde la segunda guerra mundial en adelante, constituyen los antecedentes que generaron una reacción y una concientización creciente sobre la

importancia de defender los derechos humanos en el curso de ensayos clínicos y farmacológicos. La superación de criterios utilitaristas que subordinan los derechos individuales a un supuesto bienestar universal definido por expertos, se manifiesta en este marco de lucha inacabada por los derechos humanos. En este contexto surgen los códigos y normas internacionales (el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, la Declaración

Recibido: 7-VI-2007

Aceptado: 25-X-2007

Dirección postal: Dr. Sergio Eduardo Gonorazky, Hospital Privado de Comunidad, Córdoba 4545, 7600 Mar del Plata, Argentina
Fax: (54 223) 4990159 e-mail: segonora@ciudad.com.ar

del Genoma Humano, etc.) en defensa de los sujetos de investigación. Los nuevos consensos emergen de la acción y reflexión teórico-práctica de los pueblos, organizaciones e individuos en los cuales la actividad académica está inserta.

La creciente investigación clínica de fármacos se encuentra concentrada, patrocinada y controlada por empresas que supeditan, en numerosas ocasiones, la producción de conocimientos, el desarrollo de proyectos de investigación y, en más de una oportunidad, el análisis y la publicación de los resultados¹⁻⁴, a la lógica y a la ética de los negocios. Marcia Angell⁵ se expresa en igual sentido y agrega que "...hasta la década de 1980, los investigadores no dependían, en su mayor parte, de las empresas que patrocinaban su trabajo. Las compañías farmacéuticas otorgaban subvenciones al centro médico académico, y luego se retiraban y esperaban que los investigadores académicos obtuvieran los resultados; abrigan la esperanza de que su producto saliera bien parado, pero no tenían cómo saberlo con certeza. Con seguridad, no intentaban decirles a los investigadores cómo debían realizar sus ensayos clínicos..."

La adhesión formal a los códigos y declaraciones que pretenden regular la actividad de investigación científica no garantiza necesariamente su cumplimiento. Por otra parte, el desarrollo científico-tecnológico, la complejización de las prácticas y los poderosos intereses afectados a esta actividad requieren una actualización permanente de los códigos y declaraciones mencionados, así como también del control no ingenuo del acatamiento a éstos. Se trata, cada vez más, de que quienes no tienen sus intereses ligados a los de la industria controlen no solamente la calidad ética y científica de los protocolos de investigación sino también su cumplimiento, así como la publicación de los resultados y de los datos crudos obtenidos.

En 1953 se establece en EE.UU. a través de los *National Institutes of Health*, (NIH), (Institutos Nacionales de Salud), que en las clínicas pertenecientes a Bethesda (Maryland), para iniciar una investigación en sujetos humanos el protocolo deberá ser previamente aprobado por un comité responsable⁶.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) mediante la disposición 5330/97 expresa como requisito para la aprobación de protocolos de investigación: 1) "Declaración jurada por la cual el o los investigadores se comprometen a respetar la letra y el espíritu de las declaraciones de Nuremberg, Helsinki y Tokio, respetar los derechos de los pacientes y proteger a los sujetos en experimentación clínica..."; 2) "Autorización del comité de docencia e investigación del centro donde se realizará el estudio..."; 3) "Autorización del comité de ética independiente".

En relación al comité de ética independiente, la ANMAT exige que "los investigadores principales debe-

rán garantizar la participación de un comité de ética independiente de los investigadores intervinientes en el ensayo clínico. Los mismos estarán compuestos por personas provenientes de diferentes ámbitos, incluyendo profesionales de distintas disciplinas y personas o entidades de probada trayectoria en aspectos relacionados con la ética y la defensa de los derechos humanos" y agrega que "esta Administración promoverá la formación de tales comités en diversos puntos del país". El comité de ética independiente, agrega, es un "grupo independiente (del estudio científico que se va a realizar) de personas (institucional, regional o nacional) constituido por profesionales médicos y no médicos y por no profesionales, que tiene la responsabilidad de verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en el estudio. Considera asimismo la ética general del estudio, reafirmando de este modo públicamente la seguridad de éste. Los comités de ética se constituirán y ejercerán sus tareas libres de influencias de aquellas personas que conducen o intervienen en el estudio clínico (investigadores, patrocinador, etc.)"⁷.

La disposición 5330/97 condujo a la creación de autodenominados comités de ética independientes no institucionales (es decir no pertenecientes a ninguna institución de salud que preste atención médica a pacientes), en adelante CEI, cuya función es el análisis de protocolos que les entrega la industria para su evaluación (previo pago de un monto monetario). Una vez aprobados, éstos son girados a la ANMAT y, si ésta los autoriza, el patrocinador puede ofrecer el proyecto de investigación a los centros que la llevarán a cabo. Estos centros pueden contar o no con su propio comité de ética de investigación que evalúe, apruebe o rechace el protocolo mencionado, pero su existencia no es exigible al momento actual. La única exigencia de la ANMAT respecto a los centros asistenciales es, como se señaló más arriba, la aprobación del protocolo por parte de un comité de docencia e investigación, sobre cuya composición, normas de funcionamiento y obligaciones no se describen detalles.

La ley nacional 24746/96 dispone la creación de comités hospitalarios de ética en todo hospital del sistema público de salud y seguridad social de la Nación en la medida en que su complejidad lo permita, invitándose a las provincias a adherirse a esta ley. Dichos comités deberán cumplir funciones de asesoramiento, estudio, docencia y supervisión de la investigación respecto de aquellas cuestiones éticas que surgen de la práctica de la medicina hospitalaria. Sin embargo, al expresar en su artículo 4 que sus recomendaciones no tendrán fuerza vinculante, esta ley desnaturaliza el carácter de los comités en el campo de la ética en investigación, pues contradicen el artículo 13 de la Declaración de Helsinki que establece que todo protocolo que suponga alguna intervención en seres humanos debe ser evaluado por un

comité de ética en investigación, el cual debe aprobar y tiene derecho a controlar los estudios de investigación⁸.

Los CEI tienen un fin lucrativo y su relación con los promotores de la investigación es la del tipo "empresa que ofrece servicios" (evaluación de protocolos a cambio de un monto monetario) a un cliente (patrocinador). El conflicto de interés es evidente⁹ (y contradictorio con las condiciones exigidas por ANMAT) pero esta condición podría no ser determinante por sí misma de la calidad de la evaluación.

En un reciente debate sobre si la sociedad debiera permitir que los comités de ética para la investigación sean manejados como empresas con fines lucrativos¹⁰, los defensores de este tipo de comités expresaban que el carácter rentable no era condición determinante de su desempeño (es decir que no condicionaba la aceptación o rechazo de un protocolo) mientras que los detractores manifestaban que el conflicto de interés condicionaba su actuación. Es interesante observar que los defensores opinaban en este trabajo que no hay indicadores de calidad válidos para evaluar el desempeño de estos comités, pero que "indicadores indirectos como el acatamiento a las regulaciones, la acreditación, la composición y el conocimiento de sus miembros, la socialización de la información y las prácticas que aseguran su calidad interna"¹⁰ podrían ser útiles para este fin.

El objetivo de este trabajo es analizar protocolos aprobados por los CEI, confrontándolos con las normas y regulaciones vigentes a efectos de evaluar la calidad del desempeño de éstos, así como efectuar algunas propuestas para neutralizar eventuales conflictos de interés.

Materiales y métodos

El consejo institucional de revisión de estudios de investigación del Hospital Privado de Comunidad (CIREI-HPC), nombre que toma el comité de ética de investigación de esta institución, está integrado por 7 médicos, tres miembros no médicos (una abogada, una asistente social y una profesora de filosofía) y una secretaria que desempeña tareas administrativas. Cuatro de los miembros realizaron una maestría en bioética. El CIREI-HPC tiene un reglamento de funcionamiento y normas de procedimientos estandarizadas. Los protocolos, hojas de información al paciente y consentimientos informados se analizan mediante una planilla de evaluación.

El CIREI-HPC depende del comité hospitalario de ética y del departamento de investigación del Hospital Privado de Comunidad. En el HPC es obligatorio presentar al CIREI-HPC el protocolo de investigación, el folleto (*brochure*) del investigador, la hoja de información al paciente y el consentimiento informado en todo trabajo prospectivo de investigación clínica.

El CIREI-HPC adhiere explícitamente a las normas de buenas prácticas clínicas y a la Declaración de Helsinki versión 2000 con sus aclaraciones del año 2002 y 2004.

Entre enero de 2005 y diciembre de 2006 se analizaron 36 protocolos con sus correspondientes hoja de información al paciente y consentimiento informado (en adelante el término protocolo se referirá a los tres documentos) presentados por la industria de los cuales en 33 constaba, al momen-

to del análisis, que habían sido previamente analizados por algún comité de ética independiente no institucional de alcance nacional. En total participaron dos autodenominados CEI, uno aprobó 30 y otro 3 protocolos.

Del análisis de estos protocolos surgieron objeciones relevantes, destacadas y formales, cuantificando y detallando las dos primeras.

Se denominaron objeciones relevantes a aquellas que contradicen normas y declaraciones vigentes de cumplimiento obligatorio por la disposición de la ANMAT (Nuremberg, Helsinki, Tokio) o la legislación nacional. Se denominaron objeciones destacadas, a los fines de este trabajo, a aquellas que contradijesen normas a las que el comité independiente manifestaba adherir pero que no son consideradas obligatorias en la actualidad por la autoridad regulatoria. Todo otro tipo de objeción se consideró formal y no objeto de análisis en el presente estudio.

Resultados

Se hicieron 92 objeciones relevantes en el 85% de los protocolos. La media y la mediana de objeciones fue de tres por protocolo con un mínimo de 0 y un máximo de 7, el cuartil inferior de 2 y el cuartil superior de 4 (Tabla 1).

El 64% de los protocolos fueron observados por restringir la indemnización por daños, a los gastos médicos que demande el tratamiento de los daños físicos. Esta restricción ya fue señalada por otros autores¹¹. Típicamente, lo expresado en la hoja de información al paciente era que el patrocinador "se hará cargo de los costos de su tratamiento" y lo exigido por el CIREI-HPC es que el patrocinador "otorgará indemnización integral por daños que surjan como consecuencia de su participación en el estudio de investigación" incluidos los costos del tratamiento. El CIREI-HPC se dirige a los patrocinadores en los siguientes términos: "La propuesta no pretende que el patrocinador responda por todos los daños que puedan surgir, incluidos aquellos por los que no tiene que responsabilizarse, sino sobre los daños que nuestra legislación vigente le impone la obligación de resarcir, por ser el patrocinador el principal obligado en la reparación de los daños ocasionados como consecuencia de la

TABLA 1.— Número de objeciones en 33 protocolos analizados por el CIREI-HPC

Nº de objeciones por protocolo	Total de protocolos
0	5
1	3
2	7
3	6
4	6
5	4
6	1
7	1

investigación. Los artículos 1109 y 1113 (segundo párrafo, supuesto segundo) vigentes y concordantes del Código Civil; la doctrina y la jurisprudencia, de manera unánime, han consagrado la teoría del riesgo, que genera el deber de reparar de manera integral los daños ocasionados como consecuencia de actividades que exigen obligaciones tácitas de seguridad, de esencia objetiva”.

El 15% de los protocolos no mencionaban la adhesión a la Declaración de Helsinki, a pesar de que la ANMAT la exige al investigador principal. El 39% , si bien adherían a la Declaración, no mencionaban la versión. Si bien la ANMAT no obliga directamente, ni a los patrocinadores ni a los comités de ética a adherir a ninguna declaración, puede interpretarse que a ellos se extiende la obligación exigida a los investigadores. El tema de la versión no es menor dado que es conocido el rechazo a la Declaración de Helsinki por parte de un sector de la industria farmacéutica y en especial a la versión del año 2000 con sus aclaraciones¹².

El 42% de los protocolos no mencionaban el compromiso de publicación de resultados. Es importante destacar esta cuestión debido al sesgo potencial que se introduce en el conocimiento por la no publicación de resultados negativos¹³ o, ante la inaccesibilidad a los datos originales, la posibilidad de un análisis parcial o la reticencia para una oportuna publicación de resultados adversos (ver lo ocurrido con el Rofecoxib¹³). EL CIREI-HPC considera que la Declaración de Helsinki en su artículo 27 compromete a los patrocinadores a publicar y/o poner a disposición del público los resultados del estudio.

El 24% de los protocolos expresaban que podían suspender el estudio sin dar mayores explicaciones o por problemas administrativos. Razones de mercado u otros, no necesariamente ligados a la eficacia o seguridad del producto, podrían conducir a la empresa a suspender el estudio. Debido a esto el CIREI-HPC solicita que se detallen y fundamenten las razones de la suspensión del ensayo antes de aceptarlas como válidas para la terminación del estudio.

El 24% de los protocolos no mencionaban ningún tipo de obligación hacia el paciente una vez finalizado el estudio. Nos referimos específicamente a medicamentos que, de haber demostrado utilidad, deberían continuar siendo administrados al paciente concluido el ensayo de acuerdo al criterio médico. El CIREI-HPC expresa que “una vez finalizado el estudio y roto el enmascaramiento, si el investigador observase que su paciente se vio beneficiado por el tratamiento con la droga experimental, debe tener la opción de continuar el mismo en forma abierta y con el consentimiento del paciente, debiendo proveer el laboratorio el mencionado fármaco en forma gratuita de acuerdo al artículo 30 y sus notas aclaratorias de la Declaración de Helsinki”.

El 27% de los protocolos no hacían mención a las fuentes de financiamiento, lo cual contradice los artículos 13 y 22 de la Declaración de Helsinki. El CIREI-HPC compromete al investigador principal a declarar al potencial sujeto de investigación que tanto él como la institución perciben un pago por la realización del protocolo y que el consejo institucional de revisión de estudios de investigación cobra por la revisión de éstos (si bien no supedita el cobro a su aprobación).

El 12% de los protocolos evaluados contemplaban la posibilidad de incorporar menores de 21 años y no tenían consentimientos informados para este grupo etario. Esta situación obligó al CIREI-HPC a solicitar el compromiso del investigador de abstenerse de reclutar pacientes menores de 21 años. De lo contrario debería confeccionarse un consentimiento informado especial para pacientes menores de esa edad. Este error no constituye una violación relevante desde el punto de vista ético, pero sí lo es desde el punto de vista legal, ya que si bien la Convención Internacional de los Derechos del Niño considera mayor de edad a quien ha cumplido 18 años no ocurre lo mismo con el Código Civil Argentino que determina la edad de 21 años para el mismo fin.

Un estudio expresó los objetivos del protocolo de una manera equívoca en la hoja de información al paciente. El estudio, cuyo objetivo era demostrar que la rama experimental no era inferior a la rama control, le era presentado a los pacientes como un estudio destinado a demostrar la mayor eficacia de la primera respecto a la segunda. En el mismo protocolo se planteaba un subestudio para identificar un biomarcador en el que se negaba al paciente el acceso a los resultados. El CIREI-HPC consideró que la negación al acceso de información contradecía el art. 43 de la Constitución Nacional y la Ley de *Habeas Data* (ley 25326).

En el 18% de los protocolos se solicitaba información sobre origen racial o étnico. Más allá de que el concepto de raza es controvertido, en ningún caso se justificaba debidamente la necesidad de requerir este dato ni tampoco se explicaba al paciente que podía negarse a brindar dicha información. En Argentina, la ley 25326 de protección de los datos personales, en el Art. 2, define como “datos sensibles” al origen étnico, y agrega que las personas no pueden ser obligadas a proporcionar datos sensibles. El CIREI-HPC, además de exigir que esta explicación se encuentre en la hoja de información al paciente, reclama que el patrocinador debe comunicar en el protocolo para qué fines son requeridos los datos sensibles referidos a su origen étnico o racial.

En el 6% de los protocolos se omitieron efectos adversos relevantes en la hoja de consentimiento informado al paciente.

Por último, es importante señalar que ninguno de los protocolos mencionaba algún tipo de obligación post-in-

investigación hacia la comunidad en la que se pretendía realizar la investigación. Estas obligaciones están contempladas en las normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁴. En la pauta 10 de las normas CIOMS, bajo el título de "Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados" se expresa que antes de realizar una investigación en este tipo de poblaciones, el patrocinador y el investigador deben hacer todos los esfuerzos para garantizar que la investigación responde a las necesidades de salud y prioridades de la población o comunidad en que se realizará; y cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, estará disponible razonablemente para beneficio de aquella población o comunidad" y en la pauta 21, bajo el título de "Obligación ética de los patrocinadores externos de proporcionar servicios para la atención de salud" se manifiesta entre otras obligaciones que los patrocinadores externos deberán razonablemente poner "a disposición de la población o comunidad participante del proyecto el producto beneficioso desarrollado como resultado de la investigación". Las guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica de la OMS establecen consideraciones similares en la evaluación de los protocolos.

Las normas CIOMS y las Guías Operacionales de la OMS no son mencionadas por la ANMAT, por lo que las obligaciones hacia la comunidad no son consideradas relevantes a los fines de este trabajo (más allá de la opinión del autor). Sin embargo, llamativamente, el CEI que aprobó la mayoría de los protocolos expresa en su acta institucional vigente desde el 1 de enero de 2006 (fecha a partir de la cual se analizaron 20 protocolos de este Comité que no mencionan las obligaciones post-investigación hacia la comunidad) la explícita adhesión a las "Guías Éticas Internacionales para la Investigación Médica en Seres Humanos (CIOMS)" así como las "Guías Operacionales para Comités de Ética, 2000-2002 de la Organización Mundial de la Salud".

Discusión

Se señaló un número relevante de falencias en la evaluación de los protocolos por parte de dos CEI. Consideramos dos hipótesis para explicarlas: carencia de independencia y ausencia de control.

Los CEI no son independientes: los patrocinadores e investigadores pagan por la evaluación y pueden elegir el comité de ética independiente que los evaluará. Pareciera lógico pensar que cuando más exigente sea el comité de ética independiente más se retardará la aprobación del protocolo y más complicaciones les ocasionará a los patrocinadores e investigadores. Puede suponerse

que el que paga elegirá al que menos inconvenientes le acarree. Si los ingresos del CEI dependen del patrocinador, puede suponerse que aquel debe conquistar al cliente ocasionándole la menor cantidad de problemas posibles³. Este conflicto de interés señala la inconveniencia de este tipo de relación contractual directa entre los CEI y los patrocinadores, que por otra parte contradice las normas de la ANMAT.

La disposición 5330/97 de la ANMAT no establece mecanismos de acreditación ni control de los CEI. Tampoco son evaluados (excepto por trabajos como el que aquí se expone) y por tanto, no son desacreditados.

La disposición 5330/97 no establece mecanismos de información que permitan conocer las objeciones efectuadas por los distintos comités institucionales que evalúan el mismo protocolo. Es posible, inclusive, que un CEI rechace un protocolo y éste sea nuevamente presentado y eventualmente aprobado por otro CEI.

Los datos y las razones expuestas sustentan el argumento que sostiene la necesidad de reestructurar el sistema de evaluación de los protocolos de investigación en seres humanos.

El objetivo de la propuesta es conformar comités de ética de investigación independientes de los patrocinadores e investigadores, sin conflictos de interés, y que los controles que se ejerzan sobre ellos garanticen a los sujetos y comunidades en las que se realizará la investigación el debido resguardo en la calidad bioética, metodológica y técnica en la implementación de los estudios de investigación (Comité de Ética Independiente Acreditado, en adelante CEIA).

La acreditación y registro inicial de un CEIA exige una cierta composición, normas de funcionamiento, exigencias y responsabilidades explícitas (ver por ejemplo las "Guías Operacionales Para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica de la Organización Mundial de la Salud del año 2000"¹⁵ y el documento de la Organización Panamericana de la Salud "Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas" del Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas)¹⁶ sobre las que no me extenderé pues mi intención es poner énfasis en lo que pretende ser innovativo de la propuesta.

Los elementos centrales y distintivos de este proyecto son el sorteo de los CEIA para impedir su elección por parte de los patrocinadores y/o investigadores y cualquier tipo de vínculo económico con ellos, es decir, el contrato directo de servicios por parte de los patrocinadores al CEIA. La acreditación permanente mediante un sistema de evaluación horizontal y vertical, la discusión pública y transparente de los códigos, declaraciones y normas a los que se comprometen los CEIA, y la evaluación del acatamiento real y no meramente formal de éstos a sus compromisos. Los dos primeros aspectos (sorteo y acreditación permanente) fueron propuestas realizadas por la Red de Instituciones Bioéticas del Sudeste de la Pro-

vincia de Buenos Aires en el marco de las V Jornadas Argentinas de Bioética y V Jornadas Latinoamericanas de Bioética de la Asociación Argentina de Bioética, llevadas a cabo en Mar del Plata, Argentina, en 1999, en cuya elaboración quien suscribe este texto formó parte.

En forma más detallada las modificaciones propuestas son: 1) La designación del CEIA que evaluará el protocolo de investigación, deberá realizarse mediante sorteo con publicación de la fecha del mismo y la auditoría de los que deseen presenciar el acto. Se notificará al investigador, al laboratorio y a la organización de investigación clínica, el comité designado y el nombre de los miembros que lo integran; 2) Los CEIA serán evaluados en forma permanente por comités institucionales de ética en investigación mediante el análisis de los protocolos ya aprobados por aquellos. Los comités institucionales de ética en investigación deberán a su vez regirse por reglamentos, normas y procedimientos operativos estándares. Los resultados de los análisis que realicen los distintos comités institucionales que compartan un mismo protocolo, serán dados a conocer a todos estos comités, la ANMAT y al CEIA que evaluó el proyecto original. Deberá establecerse un régimen de calificaciones que contemple, de encontrarse graves y reiterados errores en la evaluación de protocolos, que un CEIA pueda perder su acreditación; 3) Los CEIA deben explicitar a qué códigos, declaraciones, normas y guías adhieren y, ante el requerimiento de cualquier ciudadano, a cuáles no adhieren y las razones. Los procedimientos operativos estándares y las planillas de análisis de protocolos deben reflejar en su contenido las adhesiones expresadas y estar a disposición del público; 4) Los CEIA y los comités institucionales realizarán reuniones periódicas (por lo menos anuales) para discutir aspectos relacionados a la bioética de la investigación, evaluación de protocolos y análisis del desempeño de los CEIA. A estas reuniones estarán invitados la Secretaría de Derechos Humanos de la Nación, organismos de derechos humanos y la Defensoría del Pueblo de la Nación, miembros del poder legislativo, representantes provinciales y representantes de la comunidad (en especial de poblaciones vulnerables). El objetivo central de estas reuniones debería ser la discusión y la eventual adhesión a códigos, declaraciones y normas relacionadas con la investigación. Dichas normas serán de acatamiento obligatorio para todos los CEIA y los comités institucionales; 5) Deberá ponerse especial cuidado en que los sistemas de evaluación desalienten el desarrollo de protocolos cuyos resultados no sean aplicables a nuestra población, no contemplen obligaciones post-investigación tanto en el nivel individual como de la comunidad, favorezcan la inequidad en la distribución de los recursos en salud y/o estimulen el desarrollo de fármacos o métodos diagnósticos más ligados a intereses de mercado que a las necesidades terapéuticas o diagnósticas de la población; 6) Si bien el

patrocinador deberá abonar el costo de la evaluación, este pago nunca se realizará directamente al CEIA sino que deberá acreditarse a través del ente regulador que lleva el registro de los CEIA con una participación acordada por convenio entre este último y los comités. El monto y su distribución serán de acceso público; 7) Los CEIA deberán exigir y controlar el cumplimiento efectivo de los compromisos aceptados por los patrocinadores e investigadores, no sólo los que se deberán efectivizar durante el cumplimiento del protocolo sino de las obligaciones post-investigación (hacia el sujeto, la comunidad, la utilización de las muestras, la publicación de los resultados y el acceso a los datos que resulten del estudio).

En conclusión, los CEI evaluados cometieron un número relativamente importante de errores en su evaluación por lo que su confiabilidad es discutible, no son controlados en su actividad y son contratados como prestadores de un servicio directamente por los patrocinadores y/o los investigadores, lo que genera conflictos de interés y cuestiona su independencia. Por lo antedicho deben generarse mecanismos que impidan la contratación directa de los CEI por parte de los patrocinadores y/o investigadores, los aspectos financieros del funcionamiento de éstos deben ser transparentes y sometidos a mecanismos de evaluación de sus actividades que permitan su acreditación permanente, con la eventual posibilidad de desacreditación de no cumplir con las condiciones mínimas de calidad.

Agradecimientos: A los antiguos y actuales miembros del Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación y del Comité Hospitalario de Ética del Hospital Privado de Comunidad, a la secretaria del CIREI, Laura Chueca, y en especial a los Dres. Jorge Manzini, Mirta Elena Bajardi y Martín Roubiceck.

Conflictos de Interés: Ninguno

Bibliografía

1. Mello MM, Carridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med* 2005; 352: 2202-10.
2. Ahmer S et al. Do pharmaceutical companies selectively report clinical trial data?. *Pak J Med Sci* 2006; 22: 338-46.
3. Shuchman M. Consequences of blowing the whistle in medical research. *Ann Intern Med* 2000; 132: 1013-5.
4. Bodenheimer T. Uneasy alliance: clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000; 342: 1539-44.
5. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y qué hacer al respecto. Bogotá: Editorial Norma, 2006.
6. Vidal S. Aspectos éticos de la investigación en seres humanos. En: Sabulsky J (ed.). Investigación Científica en Salud-Enfermedad. Córdoba: Editorial Kosmos, 1998, p 243-73.
7. ANMAT Disposición N° 5330/1997. En: www.anmat.gov.ar/normativa/normativa/medicamentos/disposicion_ANMAT_5330-1997.pdf.

8. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. en: www.wma.net/s/policy/pdf/17.c.pdf.
9. Lemmens T, Freedman B. Ethics review for sale? Conflict of interest and commercial research review boards. *Milbank Q* 2000; 78: 547-84.
10. Emanuel EJ, Lemmens T, Elliot C. Should society allow research ethics boards to be run as for-profit enterprises?. *PLoS Med* 2006; 3: 941-4.
11. Cecchetto S. La investigación biomédica multinacional con seres humanos: una revisión ética. *Cuadernos de Ética* 2005; 20: 17-27.
12. Garrafa V, Machado do Prado M. Cambio en la declaración de Helsinki: fundamentalismo económico, imperia- lismo ético y control social. *Lexis Nexis Jurisprudencia Argentina* 2001; IV: 9-15.
13. Topol EJ. Failing the public health-rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-9.
14. Council for International Organizations of medical Sciences (CIOMS). En: www.cioms.ch.
15. Organización Mundial de la Salud. Guías Operacionales para Comités de Ética que evalúan Investigación Biomédica. TDR/PRD/ethics/2000-1. En: www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethicssp.pdf.
16. Organización Panamericana de la Salud. Doc IV - 3.GT/ Buenas Prácticas Clínicas. Informe y Propuesta. Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC). IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. R. Dominicana, 2-4-marzo 2005. En: www.patho.org/spanish/ad/thsjivconf_bpc-propuesta-esp.doc.

LA TAPA

Forest y Kim Starr. **Cinchona pubescens. "Quino, kina, cascarilla"**. Fotografía cortesía de *US Geological Survey*. Foto de Forest & Kim Starr
Photograph courtesy of US Geological Survey - Photo by Forest & Kim Starr

La *Cinchona pubescens* (Vahl, 1790) (quino, kina, quinina roja, cascarilla, etc.), es una de las especies de cuya corteza se extrajo la quinina. Son arbustos grandes y árboles pequeños de 5 a 15 m de alto, del género *Cinchona* (*calisaya*, *lancifolia*, *officinalis*, *ledgeriana*, *succirubra*, etc.), familia Rubiaceae, nativos de las zonas tropicales de América. Tienen hojas perennes, opuestas, lanceoladas a redondeadas, de 10-40 cm de longitud. Las flores son blancas, rosadas o rojas agrupadas en panículas. El fruto es una cápsula con numerosas semillas. Las propiedades medicinales de la corteza de los quinos eran conocidas por los indígenas. En 1638 la condesa de Chinchón, esposa del Virrey del Perú, fue curada de fiebres intermitentes con una preparación de corteza de quino; la curación se conoció en España y Europa y divulgó las propiedades de la corteza de quino, "cascarilla de la condesa", "cascarilla de los jesuitas", "cascarilla del Perú, etc. Linneo, describió en 1753 la *C. officinalis*, y, en honor a la condesa, bautizó *Cinchona* al género. En 1790 Vahl describió la *C. pubescens*. La tala desenfrenada de quinos para recolectar la corteza causó escasez del medicamento. A mediados del siglo XIX los holandeses contrabandearon semillas de quino a sus colonias de las Indias Orientales, y se convirtieron en el mayor productor de quina del mundo. Los británicos hicieron lo mismo y las plantaron en la India y Ceilán. Durante la Segunda Guerra Mundial Alemania ocupó Holanda, Japón se apoderó de las Indias Orientales Holandesas, y los Aliados fomentaron las plantaciones en Sudamérica, las Galápagos, Puerto Rico, Hawai. *C. pubescens*, por su crecimiento vigoroso, reproducción y diseminación rápida, es ahora una exótica invasora en las Galápagos y otras islas del Pacífico.

La quinina, primer alcaloide extraído de la corteza de quino, fue aislada y bautizada en 1820 por los químicos franceses P.J. Pelletier (1788-1842) y J.B. Caventou (1795-1877). Los norteamericanos R.B. Woodward (1917-1979), Premio Nobel de Química 1965, y W. von Eggers Doering creyeron sintetizarla en 1944. Un logro, pero no fue exactamente quinina lo que sintetizaron, recién en el 2001 se alcanzó la síntesis completa (Kaufman TS, Rúveda EA. Aislamiento y síntesis de quinina. *Ciencia Hoy* 2004; 14: 56-65). Ningún método es tan económico como la extracción del alcaloide de las fuentes naturales. Terminaron las bonanzas de los quinos y la quinina. Los quinos son hoy una plaga y medicamentos sintéticos y naturales suplantaron a la quinina para tratar el paludismo. Aún se usa la quinina en ciertos casos de paludismo, los calambres nocturnos de los ancianos, y, como amargo, en aperitivos, el agua tónica, otras bebidas sin alcohol, etc., esta industria se lleva el 60% de la producción.