

# Los Comités de Ética en Investigación y la Protección de los Sujetos que Participan en Ensayos Clínicos

*Ethics committees in research and the protection of subjects involved in clinical trials*

*Os Comitês de Ética em Pesquisa e a Proteção de Assuntos que Participam de Ensaaios Clínicos*

Nuria Homedes\*  
Universidad de Texas

Antonio Ugalde\*\*  
Universidad de Texas

## Resumen

**Introducción:** La responsabilidad por proteger a los seres humanos que participan en investigación ha sido delegada a los Comités de Ética de Investigación. La industria y los investigadores consideran que los CEI retrasan innecesariamente el inicio de la investigación y los bioeticistas dicen que no tienen los recursos para realizar sus funciones. El objetivo de este artículo es identificar las carencias y problemas que afectan el desempeño de los CEI que aprueban protocolos de ensayos clínicos financiados por la industria y las soluciones propuestas.

**Métodos:** Revisión de la literatura que describe las características de los CEI ubicados en países de altos ingresos que revisan ensayos clínicos financiados por la industria, su desempeño y las sugerencias de fortalecimiento.

**Resultados:** Los problemas que afectan el funcionamiento de los CEI se conocen desde finales del siglo pasado, tanto entidades reguladoras como investigadores han propuesto formas de fortalecerlos, pero solo unas pocas se han intentado y ninguna se ha institucionalizado. Llama la atención que todavía no haya estándares de formación mínima para los miembros de los CEI, ni se les haya dotado de recursos para monitorear adecuadamente la implementación de los ensayos.

**Conclusiones:** La necesidad de profesionalizar los CEI beneficia a la industria. Los CEI, al revisar protocolos y monitorear la implementación de los ensayos clínicos y hablar con los sujetos, pueden detectar comportamientos que afectan la calidad de la información recabada y la seguridad de los voluntarios.

**Palabras clave:** Ensayos Clínicos, Comités de Ética, Desempeño, Fortalecimiento.

\* Médica Internista, Universidad de Barcelona. Profesora Asociada. Escuela de Salud Pública de la Universidad de Texas, El Paso, Estados Unidos. Correo de contacto: nhomedes@gmail.com.

\*\* Doctor en Sociología, Universidad de Texas. Profesor Emérito, Departamento de Sociología, Universidad de Texas, Austin, Estados Unidos. Correo de contacto: augalde@utexas.edu. Artículo recibido: 03.10.2018; artículo aceptado: 13.12.2018.

### Abstract

*Introduction: The responsibility for protecting human beings involved in research has been delegated to the research ethics committees. The industry and the researchers consider that the CEI delay unnecessarily the initiation of the investigation and the Bioeticistas say that they do not have the resources to carry out their functions. The objective of this article is to identify the deficiencies and problems that affect the performance of the CEI that approve the protocols of clinical trials financed by the industry and the proposed solutions.*

*Methods: Review of the literature describing the characteristics of CEI located in high-income countries reviewing industry-financed clinical trials, performance, and strengthening suggestions.*

*Results: The problems affecting the functioning of the CEI have been known since the end of the last century, both regulatory entities and researchers have proposed ways to strengthen them, but only a few have been tried and none has been Institutionalized. It is striking that there are still no minimum training standards for CEI members, nor have they been provided with the resources to adequately monitor the implementation of the trials.*

*Conclusions: the need to professionalize the CEI benefits the industry. CEI, by reviewing protocols and monitoring the implementation of clinical trials and speaking with subjects, can detect behaviors that affect the quality of information collected and the safety of volunteers.*

*Keywords: Clinical trials, ethics committees, performance, strengthening.*

### Resumo

*Introdução: A responsabilidade de proteger os seres humanos que participam da pesquisa foi delegada aos Comitês de Ética em Pesquisa. A indústria e os pesquisadores acreditam que as CEI atrasam desnecessariamente o início da investigação e os bioeticistas dizem que não dispõem dos recursos para desempenhar suas funções. O objetivo deste artigo é identificar as deficiências e os problemas que afetam o desempenho das CEI que aprovam protocolos de ensaios clínicos financiados pela indústria e as soluções propostas.*

*Métodos: Revisão da literatura que descreve as características dos CEI localizados em países de alta renda que analisam ensaios clínicos financiados pela indústria, seu desempenho e sugestões de fortalecimento.*

*Resultados: Os problemas que afetam o funcionamento das CEI são conhecidos desde o final do século passado, ambas entidades reguladoras e pesquisadores propuseram formas de fortalecê-las, mas apenas algumas foram julgadas e nenhuma foi institucionalizada. É surpreendente que ainda não existam padrões mínimos de treinamento para os membros dos CEI, nem foram fornecidos recursos para monitorar adequadamente a implementação dos testes.*

*Conclusões: A necessidade de profissionalizar os CEI beneficia o setor. Os CEI, ao revisar protocolos e monitorar a implementação de ensaios clínicos e conversar com os sujeitos, podem detectar comportamentos que afetam a qualidade das informações coletadas e a segurança dos voluntários.*

*Palavras-chave: Ensaios Clínicos, Comitês de Ética, Desempenho, Fortalecimento.*

## INTRODUCCIÓN

La tensión entre avanzar la ciencia y proteger a los sujetos que participan en investigación ha sido motivo de preocupación desde finales del siglo XIX, y las violaciones a los derechos huma-

nos de los participantes en investigación clínica han contribuido al desarrollo de un complejo, si bien insuficiente, marco regulatorio (Homedes y Ugalde, 2014).

La industria farmacéutica tiene interés en acelerar la implementación de los ensayos clínicos porque por cada día de retraso en la comercialización de un producto de enormes ventas (*blockbuster*) puede llegar a perder hasta ocho millones de dólares. Uno de los aspectos que retrasa la implementación de los ensayos es la revisión ética de los protocolos, algo que hasta hace poco tenía que hacer el Comité de Ética en Investigación (CEI) de cada uno de los centros en donde se pretendía reclutar pacientes. Esta situación ha ido cambiando con la aparición de los CEI comerciales, es decir, los que se han creado únicamente para aprobar protocolos y cuyos dictámenes son aceptados por varios centros de investigación; y con los cambios regulatorios. Recientemente, tanto Estados Unidos (EE. UU.) como la Unión Europea han centralizado la revisión ética de los ensayos clínicos. En Estados Unidos todos los ensayos clínicos que reciban financiamiento federal serán revisados por un solo CEI, a no ser que las leyes, regulaciones, o políticas federales o estatales lo prohíban (Dean Boer y Schipper, 2013; Metzger, 2016; Shaw and Townend, 2016).

Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) explicaron:

Se espera que la eliminación de la duplicación de las revisiones de los CEI reduzca el trabajo administrativo innecesario y las ineficiencias del sistema, sin disminuir la protección de los sujetos de investigación. También se espera que la reducción de la carga de trabajo permita a los CEI concentrar más tiempo y atención a la revisión de los protocolos en un solo centro, mejorando así la supervisión de la investigación.

Los patrocinadores del estudio escogerán el CEI, y será su responsabilidad asegurar que está capacitado para supervisar el ensayo (Metzger, 2016). Algunos países europeos, incluyendo España, ya habían adoptado esa misma política (AEMPS, 2016).

Estos cambios preocupan a los que promueven la medicina basada en la evidencia y a los bioéticos porque se teme que si la industria escoge al CEI que debe evaluar el protocolo, seleccionará a los CEI más laxos. Además, cuestionan la creciente desproporción entre las inversiones en investigación y desarrollo de medicamentos nuevos y la comercialización de medicamentos verdaderamente innovadores (Ioannidis, 2016; Wechsler, 2016). Es decir, si bien se ejecutan cientos de miles de ensayos clínicos con medicamentos, solo entre el 10% y 15% de los medicamentos que se testan en humanos son aprobados por las agencias reguladoras, y de estos solo entre el 8% y 12% son verdaderamente innovadores. Esto significa que una proporción muy baja de participantes en ensayos clínicos recibe un tratamiento superior al disponible en el mercado y la mayoría se exponen a riesgos desconocidos (Homedes y Ugalde, 2016).

En otras palabras, se puede sugerir que el modelo de desarrollo de medicamentos que siguen las empresas farmacéuticas innovadoras no es eficiente y demasiadas personas se exponen a riesgos innecesarios cuando participan en ensayos clínicos. Es un grave problema ético y viola los derechos humanos de los voluntarios que participan en investigación. Lo que se desconoce son las razones por las que nos encontramos en esta situación. Un tema que habrá que explorar en detalle para identificar soluciones alternativas al modelo actual de innovación y desarrollo de tecnologías médicas. Varios expertos han afirmado que se podrían evitar algunos estudios en humanos si se publicaran todos los resultados de los estudios preclínicos y se publicaran los resultados de los ensayos clínicos que fracasan.

Según la regulación internacional vigente, la única entidad cuya única misión es proteger a los seres humanos que participan en investigación clínica son los Comités de Ética en Investigación (CEI), y lo deben hacer revisando si los protoco-

los de investigación y sus sucesivas enmiendas cumplen con la legislación nacional y con los códigos éticos internacionalmente reconocidos, monitoreando si los proyectos se implementan adecuadamente, y revisando y respondiendo a los informes de reacciones adversas que surgen durante la ejecución del proyecto de investigación.

La mayoría de los CEI evalúan todo tipo de protocolos de investigación, pero tienen más dificultades para evaluar los protocolos de los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica o por centros de investigación de países de elevados ingresos. Algunos consideran que, dada la complejidad de los diseños de los ensayos clínicos y los avances en farmacología, debería haber CEI especializados en la evaluación de ensayos clínicos financiados por la industria (Gafenas et al., 2010). Pero también hay quienes abogan por limitar el papel de los CEI, y confiar más en la conducta ética de los investigadores (Sheehan, 2013), o incluso en la capacidad de decisión del paciente (Edwards et al., 2004).

Muchos opinan que, cuando se trata de evaluar los ensayos clínicos patrocinados por la industria, los CEI no han logrado satisfacer los deseos de la industria ni proteger de forma efectiva a los sujetos que se inscriben en estos ensayos (Fost y Levine, 2007; Koski, 2003; Shalala, 2000).

Con el objetivo de explorar formas de fortalecer a los CEI para que puedan proteger mejor a los sujetos que participan en ensayos clínicos, hicimos una revisión de la literatura para identificar los factores que afectan el desempeño de los CEI en los países de altos ingresos, principalmente en EE. UU., y las propuestas que se han hecho para mejorar la situación.

## 1. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura publicada en *Pubmed* hasta noviembre de 2016. Para la

búsqueda electrónica se utilizaron los términos en inglés *Research Ethics Committees*, *Institutional Review Boards*, sus acrónimos REC y IRB, *IRB evaluation* y *IRB performance*. También se hizo una búsqueda en *Scielo* con los términos Comités de Ética, CEI, evaluación de comités de ética, desempeño de comités de ética de investigación. Se incluyeron todos los artículos que describían la situación de los CEI en países de altos ingresos, incluyendo aspectos sobre su composición, los recursos que tienen a su disposición, la forma en que se seleccionan sus miembros, las evaluaciones de desempeño y las sugerencias para su fortalecimiento. Una vez identificados los artículos, se analizaron las referencias y, a través de ellas, se identificaron documentos gubernamentales y resúmenes de reuniones de grupos de investigación que discutían la capacidad de los CEI para evaluar los ensayos clínicos. Esta revisión inicial se complementó con la información publicada entre noviembre de 2016 y abril de 2018 en páginas dedicadas a la regulación de ensayos clínicos, como *Regulatory Focus*, las páginas de agencias regulatorias, y algunas revistas médicas como el *British Medical Journal*, *Journal of Medical Ethics*, *Indian Journal of Medical Ethics*. Se descartó la información sobre el desempeño de los CEI en relación con la aprobación y monitoreo de proyectos sociales.

En ningún momento se pretendió documentar la frecuencia con la que emergen los diferentes temas, sino simplemente hacer un elenco de los temas que se han discutido en la literatura y sus posibles soluciones.

## 2. RESULTADOS

### 2.1 EL DESEMPEÑO DE LOS CEI

En 1998, la Oficina del Inspector General (OIG) de EE. UU. declaró: “Los CEI son demasiado importantes para que no se hagan evaluaciones periódicas. Las evaluaciones pueden ayudar a un CEI a determi-

nar si están protegiendo eficazmente a los sujetos, si funciona eficientemente y si tiene la autoridad suficiente” (Abbott y Grady, 2011, p. 3). Ese mismo año, la OIG evaluó el desempeño de los CEI concluyendo que no hacían una supervisión adecuada, en parte porque tenían un número cada vez mayor de protocolos de investigación, y examinaban los protocolos muy rápidamente y con muy poco conocimiento científico. En respuesta, la Oficina para la Protección de Riesgos durante la Investigación (*Office of Protection from Research Risks*, OPRR) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su siglas en inglés) empezaron a suspender y restringir programas institucionales de investigación con humanos. Las principales razones fueron:

- Preocupación porque los CEI estaban actuando incorrectamente al aprobar protocolos o documentos de consentimiento informado inadecuados.
- Falta de información suficiente sobre los planes de reclutamiento e inscripción de sujetos.
- Cuestiones sobre la selección equitativa de los sujetos.
- Protocolos que no protegían suficientemente la privacidad y confidencialidad de los sujetos.
- Falta de quorum en las reuniones de los CEI.
- Concesiones inadecuadas al eximir protocolos de la revisión por los CEI.
- Omisiones en los documentos de consentimiento informado de partes obligatorias y fallos en proveer suficiente detalle sobre algunos aspectos de los protocolos.
- Documentos de consentimiento innecesariamente complicados.
- Sobrecarga de trabajo de los CEI.

También hubo cambios institucionales. La OPRR dejó de pertenecer a los NIH y pasó a la oficina del Secretario de Salud y Servicios Humanos, otorgándole mayor poder. Pasó a llamarse Oficina para la Protección de los Seres Humanos (OHRP). El nuevo director de la OHRP dijo que el sistema de protección era disfuncional y había que cambiarlo, y afirmó que “los conflictos de interés se han intensificado durante las últimas dos décadas y no hay duda de que, durante los cinco últimos años, el sistema ha estado totalmente descontrolado” (Goldner, 2002, p. 390).

Casi 20 años después de la evaluación de la OIG, sigue habiendo quejas sobre el funcionamiento de los CEI estadounidenses. Investigadores y patrocinadores de los ensayos clínicos se han quejado de inconsistencias en la evaluación que hacen diferentes CEI (De Vries y Forsberg, 2002; Greene y Geiger, 2006; Larson et al., 2004; Helfand et al., 2009; Hirshon et al., 2002; Stair et al., 2001; McWilliams et al., 2003; Dziak et al., 2005), de revisiones redundantes cuando se trata de un estudio multicéntrico, de interferencias innecesarias con las formas de consentimiento (Mansbach et al., 2007) y con las solicitudes de información (Vick et al., 2005); y de las ineficiencias del sistema. Algunos dicen que los cambios solicitados por los CEI han llegado a poner en peligro la integridad científica de estudios multicéntricos, mientras que otros afirman que los CEI son disfuncionales (Fleischman, 2005), se limitan a cumplir con una formalidad y asegurar que no hay problemas éticos en los documentos de los estudios (Heimer y Petti, 2010). Estos problemas afectan tanto a los CEI de EE. UU. (Goldner, 2002) como a otros países de altos y medianos ingresos (Ascroft, 2005; Coleman y Bouesseau, 2008).

A continuación, describiremos algunos de los problemas que enfrentan los CEI al evaluar ensayos clínicos de medicamentos.

### 2.1.1 Composición y formación de los miembros de los CEI

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

En EE. UU. el método de selección de los miembros de los CEI es bastante arbitrario (Klitzman, 2015), y no se han definido estándares sobre los requisitos educacionales que deben tener sus miembros (Bramstedt y Kassimatis, 2004). El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (DHHS) concluyó que muchos CEI carecen de suficiente experiencia en experimentación clínica (Christian et al., 2002) y algunos miembros de los CEI son renuentes a formarse en ética (Davis, 2007).

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

### 2.1.2 Recursos del CEI

Los CEI cuentan con pocos recursos de funcionamiento, lo que les impide reclutar personal adecuadamente capacitado, con suficiente tiempo para realizar las funciones del CEI, obstaculizando la realización de supervisiones durante la implementación de los ensayos clínicos (Hoffman, 2001). Quizás los únicos CEI con recursos son

los comerciales, pero no hay evidencia de que los utilicen para mejorar la protección de los derechos de los participantes en investigación clínica.

### 2.1.3 Evaluación de los protocolos

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

1. El tipo de investigación que se realiza, que puede tener poco valor social —medicamentos *me toos* y estudios siembra— o no ser pertinente para las poblaciones en las que se pretende reclutar pacientes (Klitzman, 2013; Homedes y Ugalde, 2016b). Los CEI también deben evaluar la capacidad del centro de investigación para llevar a cabo el proyecto y resolver las posibles emergencias y eventos adversos.
2. El diseño del estudio. Los diseños de los ensayos clínicos son cada vez más complejos, y muchos CEI consideran que no tienen suficientes conocimientos científicos para evaluarlos (Davis, 2007), especialmente los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos contra el cáncer (Wechsler, 2016). Klitzman (2013) dijo que en EE. UU. los miembros de los CEI son expertos en diferentes áreas científicas, pero no siempre tienen un conocimiento profundo de los proyectos que tienen que evaluar. Estas carencias pueden ser todavía más acuciantes en países pequeños o con menos recursos, en donde puede ser difícil identificar expertos en un área médica que sepan más que los investigadores principales del ensayo clínico a ser evaluado. Preocupa que los CEI han aprobado diseños de ensayos clínicos que no alcanzan los estándares éticos mínimos, por ejemplo, los estudios de no inferioridad



o controlados con placebo, con muestras inadecuadas, o con un producto comparador cuestionable (Freitas y Schlemper, 2014).

3. La implementación de la investigación —incentivos a los investigadores para reclutar rápidamente, pagos al reclutador, incentivos para los pacientes, uso de organizaciones de investigación por contrato o las CRO— (Hall et al., 2009; Klitzman, 2013b). Los patrocinadores de los ensayos clínicos están delegando muchas de sus funciones, desde el diseño de los ensayos clínicos hasta la supervisión de su implementación, a las CRO. Hasta ahora ha habido muy pocos estudios sobre el impacto de esta política en la calidad de los ensayos y en la protección de los participantes. En España, los patrocinadores de los ensayos clínicos han negado acceso a información básica sobre ensayos —como el nombre del investigador principal— diciendo que no tienen acceso a esa información porque el ensayo clínico está siendo implementado por una CRO (Homedes y Ugalde, 2014b).

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

#### 2.1.4 Presencia de conflictos de interés

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

Una de las amenazas más recientes es la aparición de CEI comerciales, es decir, CEI que se han establecido como negocios para acelerar la aprobación de ensayos clínicos. Estos CEI cobran por evaluar protocolos, no están regulados y pueden hacer revisiones más rápidas que los CEI institucionales (Kaplan, 2016). Además, como el éxito de su negocio está ligado a cómo satisfacen las necesidades de los clientes —los patrocinadores de los ensayos— es de esperar que aprueben la mayoría de los ensayos sin exigir cambios o solo cambios mínimos. La ausencia de un sistema de evaluación del desempeño de los CEI contribuirá a que el uso de estos CEI sea cada vez más frecuente.

Los CEI pueden tener dificultades para evaluar los conflictos de interés entre los investigadores y el promotor de la investigación (Klitzman, 2013b). Algunos de estos conflictos, no todos, pueden estar incluidos en los contratos entre los investigadores principales y el patrocinador, pero con frecuencia los CEI no tienen acceso a estos documentos, y cuando tienen acceso no hay criterios establecidos para determinar si son justos o si pueden afectar la integridad del proceso de investigación —especialmente el reclutamiento de personas que no cumplen con los criterios de inclusión, la retención de pacientes que deberían ser retirados del estudio, o el fraude en la calidad de los datos recopilados— (Goldner, 2002).

Según un estudio, en EE. UU. el 17% de los presidentes de CEI se habían tenido que enfrentar con los investigadores principales por mala conducta durante el proceso de investigación y el 43% de los CEI no tenían ninguna política para manejar la integridad del proceso de investigación (Sollitto et al., 2003). Se sabe que los patrocinadores de los estudios han impuesto restricciones a la publicación de los resultados de ensayos clínicos, incluyendo los resultados negativos. Esto contribuye a que se dupliquen innecesariamente algunos estudios,

con el consecuente despilfarro de recursos y la exposición innecesaria a riesgos por parte de los participantes en estos ensayos. Los CEI deberían evaluar si estos conflictos de interés ponen en peligro la integridad de la información biomédica y en caso afirmativo, buscar mecanismos para proteger la integridad de la investigación.

Otro aspecto que los CEI deberían discutir es si la compensación económica que reciben los investigadores por paciente que se inscribe o termina el ensayo clínico tiene que incluirse en las formas de consentimiento informado (Sollitto et al., 2003; Weissman et al., 2008). Los que apoyan esa iniciativa dicen que los participantes tienen derecho a conocer esa información, pues puede modificar su predisposición a participar en el estudio.

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

Los conflictos de interés en investigación biomédica pueden llegar a ser tan importantes que el DHHS, la Asociación Americana de Facultades de Medicina y el Instituto de Medicina de EE.

UU., entre otros, sugieren delegar la identificación y manejo de conflictos de interés a un comité especializado en esos temas (COIC) (Weissman et al., 2008; Association of American Medical Colleges Task Force, 2002; DHHS, 2001; Federman et al., 2002).

#### 2.1.5 Monitoreo y supervisión de los proyectos aprobados por los CEI

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

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



### 2.1.6 El consentimiento informado

Antes de obtener el consentimiento informado, el posible participante debe entender que la práctica clínica es diferente que la investigación, y corregir la percepción del paciente de que la invitación a participar en el ensayo clínico tiene por objetivo responder a las necesidades personales de tratamiento (Goldner, 2002; Patlack et al., 2009). En una reunión de investigadores que realizan ensayos clínicos oncológicos, realizada en EE. UU., la representante de los pacientes dijo:

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

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

El modo que se suele utilizar para obtener la firma en la forma de consentimiento informado no incluye verificar si los participantes entienden los conceptos más importantes de la investigación antes de tomar una decisión. Con frecuencia los pacientes no saben que hay tratamientos alternativos, que existe la posibilidad de que no reciban el tratamiento experimental, ni que solo entre el 10% y 15% de los medicamentos nuevos que se testan en humanos llegan a comercializarse.

Además, la regulación de EE. UU. exige que la forma de consentimiento informado incluya los beneficios que los participantes u otras personas podrían obtener como resultado del experimento, y algunos han interpretado que esto incluye los beneficios económicos y no económicos que reciben los investigadores o las instituciones en donde se realiza la investigación (Goldner, 2002). Sin embargo, algunos piensan que incluir esta información en las formas de consentimiento las haría todavía más complicadas, podría tener el efecto contrario al aumentar la confianza del paciente en un investigador con vínculos especiales con la industria farmacéutica y otros centros de investigación, y que sería mejor utilizar auditores para comprobar si los participantes entienden los riesgos, beneficios, derechos y obligaciones que emanan de su participación en el ensayo clínico.

## 2.2 IDEAS QUE SE HAN SUGERIDO PARA MEJORAR EL DESEMPEÑO DE LOS CEI

Como hemos visto en los párrafos anteriores, los gobiernos, bioeticistas y defensores de los derechos humanos han traspasado la responsabilidad por proteger a los sujetos que participan en investigación a los CEI. Sin embargo, la información empírica existente demuestra que, quizás no todos, pero la mayoría de los CEI tienen grandes dificultades para cumplir con las tareas asignadas. Se ha avanzado en las siguientes propuestas de solución.

- Establecer sistemas centralizados de evaluación de ensayos clínicos multicéntricos. Los CEI centralizados podrían contar con más personas capacitadas para hacer la evaluación ético-científica, y los CEI locales tendrían más tiempo para supervisar la implementación de los ensayos clínicos. El problema es que los CEI locales temen perder el control y dudan de la calidad del servicio que puedan ofrecer los CEI centralizados (Homedes y Ugalde 2016). Una premisa que subyace a esta recomendación es que estos CEI centrales deberían estar especializados en ensayos clínicos, algunos de ellos incluso en ensayos clínicos en ciertas áreas terapéuticas, realizarían su trabajo con profesionalismo y transparencia, y estarían libres de conflictos de interés con los patrocinadores, investigadores y centros de investigación. El cambio regulatorio en EE. UU. y Europa también centraliza, pero deja que el patrocinador de los ensayos escoja al CEI, lo que aquí se propone es que sean CEI especializados los que evalúen los protocolos de su especialidad. En este modelo, los CEI locales pueden rechazar el protocolo aprobado por el CEI central y su misión principal es monitorear su implementación.
- Sistemas de acreditación de CEI que tengan en cuenta: la composición de los CEI, su formación científica y ética, los recursos con los que cuenta, el tiempo que pueden dedicar a la revisión de los protocolos, y las políticas y procedimientos que haya diseñado para: (1) manejar los conflictos de interés; (2) evaluar al equipo y los centros de investigación; y (3) asegurar la protección de los participantes en la investigación biomédica. Para proteger a los pacientes, los CEI tienen que tener recursos para entrevistar a los sujetos de investigación, y monitorear la toma del consentimiento informado y la implementación del ensayo clínico. Si para ello tienen que cobrar por la revisión de cada protocolo, habría que asegurar que la forma en que se financia el CEI no depende del resultado de sus evaluaciones. Los programas de acreditación existentes son muy burocráticos y no se ha demostrado que los CEI acreditados funcionen mejor que los que no lo están. Nosotros pensamos que un programa de acreditación dirigido a evaluar las capacidades del CEI y monitorear su desempeño, que va desarrollando actividades de fortalecimiento cuando se detectan deficiencias, podría ser más exitoso.
- Trabajar en red, sobre todo para la evaluación de estudios multicéntricos —en EE. UU. se creó una página de Internet (IRBnet) donde los diferentes CEI podían compartir su evaluación de los protocolos multicéntricos—. Es un mecanismo que no ha sido evaluado y que hace una década estaba siendo infrautilizado (Davis, 2007; Jansen 2005), pero la página permanece activa.
- Establecer un listado de expertos en diferentes aspectos de la evaluación científica y ética de los ensayos clínicos con medicamentos para que, cuando algún CEI necesite información adicional para dictaminar si el ensayo debe aprobarse, puedan consultar con esos expertos.
- Instituir un registro de ensayos clínicos rechazados por algún CEI, que incluya las razones del rechazo y el nombre del presidente/secretario del CEI para que otros que estén evaluando el mismo protocolo puedan hacer preguntas.
- Se podría otorgar más autoridad a los CEI mediante una ley que regule la investigación biomédica, de forma que las violaciones éticas se consideren violaciones legales (Gafenas et al., 2010), y quizás también civiles o criminales.

- Se debería diseñar un programa de orientación para los nuevos miembros de los CEI que evalúan ensayos clínicos; establecer un sistema de evaluación del desempeño de los CEI que permita que cada CEI verifique si están cumpliendo con sus responsabilidades, ayude a detectar vacíos susceptibles de mejora (Coleman and Bouesseau, 2008; DHHS, 1998; Feldman y Rebholz 2009; Grady, 2010; Taylor, 2007), y los CEI puedan subsanar esos vacíos a través de un programa de formación continuada para sus miembros (Davis, 2007; Cairoli et al., 2011). Estos programas también deberán anticipar los retos de las nuevas metodologías de investigación y de los avances en la ciencia.
- Evitar la proliferación de CEI comerciales.

### 3. CONCLUSIÓN

Se va acumulando información sobre la necesidad de cambiar el modelo de investigación y desarrollo en farmacología. Todo parece indicar que se están haciendo más ensayos clínicos de los necesarios, y que los CEI no siempre son capaces de filtrar los ensayos clínicos superfluos y que están mal diseñados. Mientras esto no se solucione, la gente más vulnerable seguirá quedando desprotegida. Si bien no se ha documentado, estas circunstancias podrían explicar, al menos en parte, la renuencia de los residentes en países de altos ingresos a inscribirse en ensayos clínicos, y la creciente tendencia a reclutar pacientes en países de medianos y bajos ingresos.

Llama la atención que, a pesar de la importancia que tiene el buen funcionamiento de los CEI, tanto para proteger la seguridad de los participantes en ensayos clínicos como la integridad de la información que se recaba durante los mismos, se ha invertido muy poco en fortalecer su funcionamiento y persisten los problemas que se habían detectado a finales del siglo pasado.

En realidad, se puede afirmar que los cambios en el diseño de los ensayos clínicos, los avances en tecnología, la aparición de los CEI comerciales y la centralización de la revisión de los ensayos clínicos en un solo CEI que escoge la industria, han empeorado la situación.

Se ha avanzado en posibles soluciones para algunos de los problemas, pero pocas se han llevado a la práctica y ninguna se ha institucionalizado. Si bien hay aspectos, como la detección y el manejo de los conflictos de interés, que son difíciles de manejar, hay muchas otras cosas que podrían implementarse y que no representan un problema técnico sino de voluntad política: hay que capacitar a los miembros de los CEI y dotarlos con personal capacitado y financiamiento para cubrir sus gastos operacionales y de formación continua. No pueden seguir creándose CEI de forma arbitraria y gracias a la voluntariedad de unos pocos, hay que profesionalizarlos, no solo a través de formación básica y continuada en metodología de la investigación y en ética, sino remunerando su trabajo para que puedan hacer una revisión rigurosa de los protocolos en un periodo de tiempo aceptable para los investigadores y patrocinadores de los estudios, y para que puedan invertir tiempo en monitorear su implementación.

Los patrocinadores de los ensayos clínicos y los investigadores deben percibir a los CEI como aliados. Si bien muchos investigadores resienten las regulaciones que tienen que cumplir y, por ende, las exigencias de los CEI, los CEI pueden jugar un papel importante en asegurar que los pacientes inscritos en un ensayo clínico son elegibles, conocen y cumplen con las obligaciones que han contraído al aceptar participar en un ensayo clínico, y han reportado todos los efectos adversos. Este proceso de verificación mejorará la integridad de la información recabada, y protegerá a los participantes en los ensayos clínicos.

## REFERENCIAS

1. Abbott, L., y Grady, C. (2011). A systematic review of empirical literature evaluating IRBs: What we know and what we still need to learn. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 6(1), 3-19.
2. AEMPS. (2016). Nueva regulación de los ensayos clínicos Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de Prensa, 27 de enero de 2016. Recuperado de [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb201604/702\\_regulacio](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb201604/702_regulacio)
3. Angell, M. (2000). Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine*, 342, 1516-1581.
4. Ashcroft, R. E. (2005). Commentary: Ethics Committees and countries in transition: a figleaf for structural violence. *British Medical Journal*, 331, 229-230.
5. Association Of American Medical Colleges Task Force On Financial Conflicts Of Interest In Clinical Research. (2002). *Protecting subjects, preserving trust, promoting progress II: principles and recommendations for oversight of an institutions' financial interests in human subjects research*. Washington D. C.: Association of Medical Colleges.
6. Bramstedt, K. A., y Kassimatis, K. (2004). A study of warning letters issued to institutional review boards in the United States Food and Drug Administration. *Clinical and Investigative Medicine*, 27(6), 316-323.
7. Cairoli, E., Davies, H. T., Helm, J. et al. (2012). A syllabus for research ethics committees: training needs and resources in different European countries. *Journal of Medical Ethics*, 38, 184-186.
8. Coleman, C. H., y Bouesseau, M. C. (2008). How do we know that research ethics committees are really working? The neglected role of outcomes assessment in research ethics review. *BMC Medical Ethics*, 9(6). <https://doi.org/10.1186/1472-6939-9-6>
9. Christian, M. C., Goldberg, J. L., Killen, J. et al. (2002). A central institutional review board for multinational trials. *New England Journal of Medicine*, 346, 1405-1408.
10. Davis, J. M. (2007). *Federally regulated institutional review boards: the aspects of a "model" IRB- is the current system in need of a tune up or complete overhaul?* Thesis. The University of Texas, School of Public Health. December.
11. De Vries, R. G., y Forsberg, C. P. (2002). What do IRBs look like? What kind of support do they receive? *Accountability in Research Policies and Quality Assurance*, 9(3/4), 199-216.
12. Den Boer, A., y Schipper, I. (2013). New EU regulation on clinical trials: the impact on ethics and safeguards for participants. *Indian Journal of Medical Ethics*, 10(2), 106-109.
13. Department of Health and Human Services (DHHS). (1998). *Institutional Review Boards: A Time for Reform*. Washington: DHHS.
14. Department of Health and Human Services (DHHS). (2001). *Draft interim guidance: financial relationships in clinical research: issues for institutions, clinical investigators, and IRBs to consider when dealing with issues of financial interests and human subjects protection*. Washington: DHHS.
15. Dziak, K., Anderson, R., Sevick, M. A. et al. (2005). Variations among Institutional Review Board reviews in a multisite health services research study. *Health Services Research*, 40(1), 279-290.
16. Edwards, S., Kirchin, S., y Huxtable, R. (2004). Research ethics committees and paternalism. *Journal of Medical Ethics*, 30, 88-91.
17. Federman, D., Hanna, K., y Rodriguez, L. (Eds.). (2002). *Responsible conduct of research: A systems approach*. Washington D. C.: Institute of Medicine.



18. Feldman, J. A., y Rebholz, C. M. (2009). Anonymous self-evaluation of performance by ethics board members: a pilot study. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 4(1), 63-69.
19. Fleischman, A. R. (2005). Regulating research with human subjects: is the system broken? *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 116, 91-102.
20. Fost, N., y Levine, R. J. (2007). The dysregulation of human subjects research. *Journal of the American Medical Association*, 298(18), 2196-2198.
21. Freitas, C. B. D., y Schlemper, B. R. (2014). Progress and challenges of clinical research with New Medicines in Brazil. En N. Homedes, y A. Ugalde (Eds.), *Clinical Trials in Latin America: When Ethics and Business Clash* (pp. 151-171). Netherlands: Springer.
22. Gafenas, E., Dranseika, V., Cekanaukaite, A. et al. (2010). Non-equivalent stringency of ethical review in the Baltic States: A sign of a systemic problem in Europe? *Journal of Medical Ethics*, 36(7), 435-439.
23. Goldner, J. A. (2002). Dealing with conflict of interest in biomedical research: IRB oversight as the next best solution to the abolitionist approach. *Journal of Law, Medicine, and Ethics*, 28, 379-404.
24. Grady, C. (2010). Do IRBs protect human research subjects? *Journal of the American Medical Association*, 304(10), 1122-1123.
25. Greene, S. M., y Geiger, A. M. (2006). A review finds that multicenter studies face substantial challenges, but strategies exist to achieve Institutional Review Board approval. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(8), 784-790.
26. Hall, M. A., Weinfurt, K. P., Lawlor, J. S. et al. (2009). Community hospital oversight of clinical investigators' financial relationships. *IRB: Ethics and Human Research*, 31(1), 7-13.
27. Heimer, C. A., y Petti, J. (2010). Bureaucratic ethics: IRBs and the legal regulation of human subjects research. *Annual Review of Law and Social Science*, 6, 601-626.
28. Helfand, B. T., Mongiu, A. K., Rochrborn, C. G. et al. (2009). Variation in Institutional Review Board responses to a standard protocol for a multicenter randomized, controlled surgical trial. *The Journal of Urology*, 181, 2674-2679.
29. Hirshon, J. M., Krugman, S. D., Witting, M. D. et al. (2002). Variability in Institutional Review Board assessment of minimal-risk research. *Academic Emergency Medicine*, 9(12), 1417-1420.
30. Hoffman, S. (2001). Continued concern: human subject protection. The Institutional Review Board and Continuing Review. *Tennessee Law Review*, 725, 754-755.
31. Homedes, N., y Ugalde, A. (2014a). A review and critique of international ethical principles. In N. Homedes, and A. Ugalde (Eds.), *Clinical Trials in Latin America: where Ethics and Business Clash*. Netherlands: Springer.
32. Homedes, N., y Ugalde, A. (2014b). Seeking help to confirm a decision: A case study of an Argentinean research ethics committee. *Journal of Medical Ethics*. 41(6). <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2013-101381>. Recuperado de <https://bmcomedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6939-9-6>
33. Homedes, N., y Ugalde, A. (2016a). Health and Ethical Consequences of Outsourcing Pivotal Clinical Trials to Latin America: A Cross-Sectional, Descriptive Study. *PLoS ONE*, 11(6), e0157756. doi:10.1371/journal.pone.0157756. Recuperado de <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157756>
34. Homedes, N., y Ugalde, A. (2016b). Ensayos clínicos en América Latina: implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos

- y el bienestar de los sujetos). *Salud Colectiva*, 12(3). Recuperado de <http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/1073/1040>
35. Ioannidis, J. P. A. (2016). Why most clinical research is not useful. *PLoS Medicine*, 13(6), e1002049. Recuperado de <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002049>. Traducido por Salud y Fármacos, y disponible en: [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/sep201604/003\\_mayoria/](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/sep201604/003_mayoria/)
  36. Jansen, L. A. (2005). Local IRBs, multicenter trials and the ethics of internal amendments. *IRB: Ethics and Human Research*, 10, 7-11.
  37. Kaplan, S. (2016). In clinical trials, for-profit review boards are taking over for hospitals. Should they? *Statnews*. Recuperado de <https://www.statnews.com/2016/07/06/institutional-review-boards-commercial-irbs/>. Traducido por Salud y Fármacos y disponible en [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/sep201604/037\\_eeuu/](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/sep201604/037_eeuu/)
  38. Klitzman, R. (2013a). How good does the science have to be in proposals submitted to Institutional Review Boards? An interview study of institutional review board personnel. *Clinical Trials*, 10:761-766.
  39. Klitzman, R. (2013b). How IRB leaders view and approach challenges raised by industry-funded research. *IRB: Ethics and human research*, 35(3), 9-17.
  40. Klitzman, R. (2015). *The Ethics Police? The struggle to make human research safe*. New York: Oxford University Press.
  41. Koski, G. (2003). Beyond compliance... is it too much to ask? *Institutional Review Board*, 25(5), 5-6.
  42. Larson, E., Bratts, T., Zwanziger, J., y Stone, P. (2004). A survey of IRB process in 68 US hospitals. *Journal of Nursing Scholarship*, 36, 260-264.
  43. Li, R. H., Wacholtz, M. C., Barnes, M., Boggs, L. et al. (2016). Incorporating ethical principles into clinical research protocols: a tool for protocol writers and ethics committees. *Journal of Medical Ethics*, 42, 229-234.
  44. Mansbach, J., Acholonu, U., Clark, S., y Camargo, C. A. (2007). Variations in Institutional Review Board responses to standard observational, pediatric protocol. *Academic Emergency Medicine*, 14, 377-380.
  45. McWilliams, R. M., Hoover-Fong, J. H., Hamosh, A. et al. (2003). Problematic variation in local institutional review of a multicenter genetic epidemiology study. *Journal of the American Medical Association*, 290(3): 360-366.
  46. Mezher, M. (2016). NIH finalizes single IRB policy to reduce redundancies. *Regulatory Affairs Professionals Society*. Recuperado de <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/06/20/25170/NIH-Finalizes-Single-IRB-Policy-to-Reduce-Redundancies/>
  47. Nass, S. J., y Patlack, M. (2014). *Contemporary issues protecting patients in cancer research: workshop summary*. Washington D. C.: The National Academies Press.
  48. Patlack, M., Nass, S., y Micheel, C. (2009). *Multi-center phase II clinical trials and NCI Cooperative Groups: workshop summary*. Washington D. C.: National Academies Press.
  49. Resnik, D. B. (2004). Liability for Institutional Review Boards; from regulation to litigation. *The Journal of Legal Medicine*, 138, 131-184.
  50. Sengupta, S., y Lo, B. (2003). The roles and experiences of non-affiliated and non-scientists members of institutional review boards. *Academic Medicine*, 78(2), 212-218.
  51. Shalala, D. (2000). Protecting research subjects: what must be done. *New England Journal of Medicine*, 343, 808-810.

52. Shaw, D., y Townend, D. (2016). Division and discord in the clinical trials regulation. *Journal of Medical Ethics*, 42, 729-732.
53. Sheehan, M. (2013). Do we need research ethics committees? *Journal of Medical Ethics*, 39(8), 485.
54. Sollitto, S., Hoffman, S., Mehlman, M., Lederman, R. J., Youngner, S. J. et al. (2003). Intrinsic conflicts of interest in clinical research: A need for disclosure. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 13, 83-91.
55. Stair, T. O., Reed, C. R., Radeos, M. S. et al. (2001). Variation in Institutional Review Board responses to a standard protocol for a multicenter clinical trial. *Academic Emergency Medicine*, 8(6), 636-641.
56. Taylor, H. A. (2007). Moving beyond compliance: measuring ethical quality to enhance the oversight of human subject research. *Institutional Review Board*, 29(1), 9-14.
57. Vick, C. C., Finan, K. R., Kiefe, C. L., Neumayer, L., y Hawn, M. T. (2005). Variation in institutional review processes for multisite observational study. *The American Journal of Surgery*, 190, 805-809.
58. Wechsler, J. (2006). Low success rates persist for clinical trials. *Applied Clinical Trials*. Recuperado de <http://www.appliedclinicaltrials.com/low-success-rates-persist-clinical-trials>. Traducido por Salud y Fármacos [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/sep201604/033\\_ensayos/](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/sep201604/033_ensayos/)
59. Weissman, J. S., Koski, G., Vogeli, C., Thiessen, C., y Campbell, E. G. (2008). Opinions of IRB members and chairs regarding investigators' relationships with industry. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 3(1), 3-13. doi: 10.1525/jer.2008.3.1.3