

ROL DEL ESTADO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ROLE OF GOVERNMENT IN CLINICAL TRIALS

Pilar Mazzetti^{1,2,a}, Gustavo Silva-Paredes^{3,b}, Mario Cornejo-Olivas^{1,c}

¹ Centro de Investigación en Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Maestría en Salud Pública Internacional, Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

^a Médico neurólogo magister en Gestión Pública; ^b médico magister en Salud Pública Internacional; ^c médico neurólogo

Recibido: 17-10-12; Aprobado: 31-10-12

RESUMEN

La regulación de los ensayos clínicos por el Estado es un proceso en constante cambio y adecuación, cuyo reto actual consiste en salvaguardar la seguridad de los participantes y equilibrar la carga administrativa. El desarrollo y la regulación de los ensayos clínicos en los distintos países varían según la realidad, el contexto, su ejecución nacional o multinacional, condicionando que la regulación puramente nacional resulte insuficiente y se precise conocer parte de la regulación internacional. El objetivo de esta publicación es mostrar una visión global del rol de Estado en la regulación de los ensayos clínicos en distintas realidades. Para ello, se ha realizado una revisión de la regulación en la Unión Europea, Estados Unidos de Norteamérica y algunos países de Latinoamérica, para llegar finalmente al Perú. La tendencia actual en la regulación de los ensayos clínicos, se caracteriza por el incremento en los estándares de calidad, el garantizar la seguridad de los participantes, promover la transparencia, la disminución de los procesos burocráticos y el fortalecimiento de los comités de ética, en el marco de procesos democráticos abiertos, que convoquen e integren a todos los interesados en procesos dinámicos basados en el conocimiento actual y los cambios que se suceden. El reto actual es promover el desarrollo de ensayos clínicos desde el Estado (universidades, centros de investigación, institutos especializados, hospitales, etc.) para los aspectos que el país necesita, incluidos medicamentos huérfanos, enfermedades prevalentes y abandonadas, y el uso terapéutico de los principios activos originarios.

Palabras clave: Ensayos clínicos aleatorios; Políticas públicas de salud; Regulación y fiscalización en salud (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The regulation of clinical trials by the Government is a process of continuous change and adaptation, current challenge is to ensure the safety of participants and get balance of administrative procedures. Development and regulation of clinical trials in different countries vary according to the situation, context national or international execution, determining the insufficiency of national regulation requiring review of international regulation. The aim of this publication is to present a comprehensive overview of the role of Government in the regulation of clinical trials in different realities. It includes a review of the regulation in The European Union, The United States and some Latin American countries and finally the regulation in Peru. Contemporary trends in the regulation of clinical trials, are characterized by increasing standards of quality, ensuring the safety of the participants, promote transparency, lower bureaucratic processes and strengthening ethics IRB committees in the framework of open democratic processes, involving all stakeholders in dynamic processes based on current knowledge and changing tendencies. The challenge is to promote the development of clinical trials from the government institutions (universities, research centers, institutes, hospitals, etc.) prioritizing local needs including orphan drugs, prevalent and neglected diseases, and therapeutic use of active components of local native plants.

Key words: Clinical trials, randomized; Health public policy; Health care coordination and monitoring (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Desde la Declaración de Helsinki la realización de ensayos clínicos está sujeta a requisitos éticos y normativos, cuyos principales objetivos son: 1) garantizar el más alto nivel de protección de las personas que participan en la investigación, 2) garantizar la seguridad y eficacia de los nuevos productos farmacéuticos y 3) asegurar que la información destinada para los profesionales de la salud sea imparcial y fidedigna. Para ello, los Estados tienen la obligación de elaborar normas, vigilar su cumplimiento y aplicar los tratados internacionales en el desarrollo de los ensayos clínicos (1,2). Sin embargo, la implementación de estas normas no se aplica por igual a todas las realidades, y podría representar un obstáculo en el desarrollo de nuevos ensayos clínicos. Por ello el reto actual es equilibrar la regulación disminuyendo la carga administrativa y, al mismo tiempo, mantener o incrementar la seguridad de los participantes.

Las normas existentes para la realización de los ensayos clínicos se cumplen de manera formal; sin embargo, resultan aún insuficientes para el control de los conflictos de interés (3,4), garantizar la comprensión, el propósito y las implicancias de participar en un ensayo clínico en el proceso del consentimiento informado (5); garantizar que los recursos asignados se dirijan a los principales problemas sanitarios aún pendientes en el mundo (6) y garantizar la divulgación de los efectos adversos (7), entre otros aspectos no resueltos.

En los últimos años se ha observado un incremento importante del número de ensayos clínicos. La base de datos de ClinicalTrials.gov nos corrobora este incremento: en el año 2006 tenían registrados 35 989 ensayos clínicos y para el año 2011 se registraron 119 458, la mayoría de ellos referidos a fármacos y biológicos (8). Este incremento se está acompañando de una migración de los ensayos clínicos desde Europa y Estado Unidos de Norteamérica (EE. UU.), ambos con rigurosas regulaciones administrativas, hacia los países emergentes, como Brasil, Rusia, India y China, con cada vez mayor capacidad de manejo de ensayos clínicos y crecimiento económico, tecnológico y científico (9).

Este incremento en la realización de ensayos clínicos ha generado importantes iniciativas desde los Estados, el registro centralizado de ensayos clínicos, un intercambio de información entre agencias reguladoras y una tendencia a armonizar los aspectos normativos. Sin embargo, los Estados y las agencias reguladoras se mueven entre corrientes más o menos restrictivas con respecto al desarrollo de ensayos clínicos.

Todos estos procesos se dan dentro de la conjunción del sistema sanitario de cada país, definido por su historia, condiciones políticas, sociales y económicas (10), las relaciones entre los intereses públicos y privados, el alcance de las agencias reguladoras, la organización transnacional de la industria farmacéutica, la globalización, y los estudios multinacionales. Todo ello condiciona que la regulación más adecuada sea finalmente producto de la integración de la regulación nacional e internacional.

En el Perú se ha tenido un incremento en el número de ensayos clínicos hasta el año 2008 con una tendencia a disminuir en los últimos años; por lo tanto, son necesarias normas que garanticen la protección de los participantes y, al mismo tiempo, faciliten y promuevan la investigación clínica de agencias nacionales e internacionales, universidades, e investigadores independientes. El país ha logrado avances importantes como: la normatividad reguladora, una red nacional de comités de ética, el registro centralizado de ensayos clínicos y la priorización de áreas de investigación; sin embargo, aún existen temas pendientes como el promover e incrementar la investigación en salud, seguir aumentando el número de ensayos clínicos nacionales y, desde el Estado, diseñar y dirigir ensayos clínicos, y dinamizar y fortalecer la labor de los comités de ética, entre otros. El desarrollo de ensayos clínicos incentivados por el Estado es un aspecto olvidado y de trascendencia para el grupo de enfermedades prevalentes, y también las menos frecuentes, medicamentos huérfanos o problemas de salud aún vigentes pero restringidos a un grupo poco numeroso de personas afectadas en lugares específicos del país. Estos ensayos, que no son de interés para la industria farmacéutica, sí lo son para el Estado, pues este tipo de enfermedades generan daño importante en los afectados y sus familias, e inversión económica familiar y estatal, pudiendo inclusive ser un evento catastrófico para el grupo familiar.

En este contexto el objetivo de esta publicación es mostrar una visión global del rol de Estado en la regulación de los ensayos clínicos en distintas realidades, por ello realizaremos una revisión de la regulación en la Unión Europea, EE. UU. y algunos países de Latinoamérica, para llegar finalmente a nuestro país.

REGULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Durante el desarrollo de la investigación en seres humanos se han evidenciado graves faltas éticas y, en algunos casos, atrocidades que han obligado a la comunidad internacional a entender el importante rol de

la ética y los comités de ética en la protección de los participantes. Producto de ello se elaboraron normas éticas de aplicación universal como el Código de Nuremberg ⁽¹¹⁾, la Declaración de Helsinki ⁽¹²⁾, el Informe Belmont ⁽¹³⁾, entre otros.

Actualmente en el mundo la regulación de ensayos clínicos está basada en la declaración de Helsinki de 1964, la cual ha sido objeto de seis revisiones por parte de la Asamblea Médica Mundial que incluye 85 sociedades nacionales de medicina. En 1996 se definieron en la Conferencia Internacional de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica las bases de la Guía de Buena Práctica Clínica (GBC) con votos de los EE. UU., la Unión Europea y Japón. Pese al reconocimiento con el que cuentan ambas normas, como base de la regulación de los ensayos clínicos, aún se continúa debatiendo la decisión de la FDA (Food and Drug Administration de los EE. UU.) de suspender su dependencia a la Declaración de Helsinki y sustituirla por la GBC en la realización de ensayos clínicos internacionales ⁽¹⁴⁾.

En el marco de la regulación de los ensayos clínicos se han dictado políticas importantes para incrementar la transparencia y confianza en la investigación clínica, como el registro obligatorio de los mismos en padrones nacionales o internacionales sean estos últimos, primarios o asociados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁵⁾, así también la publicación obligatoria de los resultados, sean estos positivos o negativos.

Las regulaciones formales de los ensayos clínicos, como las leyes, las políticas gubernamentales o iniciativas de la sociedad civil, exigen un compromiso por parte del Estado para garantizar las estructuras y procedimientos adecuados que permitan cumplir con la responsabilidad de proteger a las personas y asegurarse la conducción ética de la investigación, creando también un ambiente receptivo para su desarrollo por parte de agencias nacionales o internacionales ⁽¹⁶⁾. Ello no siempre es evidente en los países de Latinoamérica, por el retraso en los procedimientos administrativos y la tendencia a regular inclusive detalles, debido a la desconfianza existente entre reguladores e investigadores, y en el pobre y desigual cumplimiento de las normas existentes en muchos niveles.

REGULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN LA UNIÓN EUROPEA

La Unión Europea (UE) regula los ensayos clínicos a través la Directiva 2001/20/CE ⁽¹⁷⁾, normativa que se adecua a las legislaciones de sus Estados miembros. Esta directiva tiene como principales objetivos la protección de los derechos de los individuos y la

implementación de los estándares de la buena práctica clínica, el cumplimiento de requisitos éticos y científicos que garanticen la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos clínicos con medicamentos, así como la fiabilidad de resultados obtenidos de los mismos. Persigue, también, el homogeneizar y agilizar los procesos administrativos en la UE, y establecer normas de intervención para las autoridades competentes y los comités de ética. Ha sido producto de una evolución compleja que va desde una convocatoria de amplia base, discusiones extensas de los representantes de los países miembros y, finalmente, un difícil proceso de integración y armonización.

Esta directiva ha aportado importantes mejoras a la seguridad y ética de los ensayos clínicos, pero pese a ello es una de las directivas más criticadas por todos los sectores interesados ⁽¹⁸⁾ (los pacientes, la industria y la investigación académica) en el ámbito de los productos farmacéuticos, en base a tres puntos objetivables: 1) disminución en un 25% del número de solicitudes de ensayos clínicos entre 2007 a 2011; 2) el aumento del costo de los ensayos clínicos, y 3) el incremento del plazo medio para la realización de ensayos clínicos, que ha pasado a 152 días, lo que representa un incremento del 90%. Por ello, en julio de 2012, el Parlamento y Consejo Europeo publicaron la propuesta de un nuevo reglamento sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ⁽¹⁹⁾, por el que se derogará la directiva vigente. Este es un modelo a seguir en el que un Estado escucha a sus integrantes, analiza la información y concluye en una nueva propuesta.

De las modificaciones contenidas en la propuesta en discusión cabe destacar que, para la aproximación a las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la GBC, se define con más precisión el concepto de ensayo clínico. Así, se introduce el concepto más amplio de "estudio clínico", del cual el "ensayo clínico" es una categoría; así también, se hace la diferencia entre "ensayo clínico" y "ensayo clínico con intervención de poca intensidad", con lo que se establecen, normas y plazos diferenciados ^(15,20). Dentro de las modificaciones propuestas también hay que resaltar la implementación de normas que continúan garantizando la seguridad del participante. Así, en el Capítulo V referido a la "Protección de los Sujetos de Ensayo y Consentimiento Informado", en el punto 2, se menciona: *Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad*. En el capítulo VII, "Informes de Seguridad en el Marco de un Ensayo Clínico", se establece que el promotor y el

investigador llevarán un archivo maestro del ensayo clínico; el contenido de este archivo maestro permitirá verificar la realización de un ensayo clínico y todas sus características, inclusive si se trata de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad. Sin embargo, llama la atención que en la propuesta de reglamento no se establecen qué organismos de un Estado miembro son los responsables de aprobar las solicitudes de autorización de los ensayos clínicos, no regula ni armoniza el funcionamiento preciso de los comités de ética, ni especifica el ámbito de la evaluación del comité de ética en cuestiones “genuinamente éticas” (*ciencia y ética no pueden separarse*). El reglamento propuesto se debatirá ahora en el Parlamento y Consejo Europeo, y se espera que entre en vigor en el 2016 ⁽²¹⁾.

REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA

La FDA realiza una revisión exhaustiva de los fármacos, de los productos biológicos, y de los dispositivos médicos, para verificar su seguridad y eficacia, antes de otorgar la autorización de comercialización. Se señala que la finalidad de la investigación clínica de un fármaco es distinguir su efecto biológico de otros factores como el efecto placebo, observaciones tendenciosas, entre otras. Al igual que la Unión Europea y el Japón, la FDA ha adoptado la guía E6 de la “Conferencia Internacional de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica” según las GBC, aunque no con rango de ley ⁽²²⁾. El proceso se inicia con la solicitud de producto en fase de investigación clínica o IND (siglas en inglés), aunque existen algunos ensayos en los que no se requiere este procedimiento, como por ejemplo cuando la investigación no implica una vía diferente de administración, un nivel de dosificación o una población de sujetos que incremente los riesgos del producto ⁽²³⁾.

Todo ensayo implica necesariamente una revisión y aprobación por un comité de ética y un proceso adecuado de consentimiento informado para los participantes. Se norman los compromisos que asumen los patrocinadores (formulario 1571) y los investigadores (formulario 1572), así como las responsabilidades del programa de monitoreo de investigaciones que realiza auditorías programadas y no programadas, que inclusive se realizan fuera de los EE. UU. cuando el ensayo es multicéntrico internacional. Es interesante observar la imagen de la FDA ante los usuarios, los investigadores y patrocinadores, que tienen la percepción de que la FDA es una institución estricta y garante del proceso de investigación ^(23,24).

REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LATINOAMÉRICA

En Latinoamérica, la supervisión de los problemas éticos en el desarrollo de ensayos clínicos en seres humanos plantea resolver complejos desafíos, entre los que podemos citar el idioma, barrera cultural, las diferentes percepciones de prioridades, y los diferentes contextos históricos, religiosos y políticos de cada país. Sobre todo porque muchos comités de ética no tienen acceso o la metodología para realizar el seguimiento científico, técnico y ético a los proyectos en curso, con lo que se podría garantizar la seguridad de los mismos ^(25,26). Igualmente, como parte de la adecuación informal de las instituciones públicas, es frecuente que los miembros de comités de ética hospitalarios carezcan de presupuesto para funcionar, empleen tiempo personal para cubrir estas actividades, se capaciten por su cuenta y no cuenten con espacio físico o personal administrativo específicos para su funcionamiento.

La mayoría de países latinoamericanos disponen de normas que regulan y garantizan la seguridad de los individuos y la seguridad de los productos farmacéuticos que se investigan en los ensayos clínicos, con desiguales realidades pero con un mismo objetivo. Dentro de estas normas reguladoras podemos destacar y citar:

- En Cuba se creó en 1991 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) ⁽²⁷⁾; fue también el primer país de habla hispana acreditado por la Plataforma Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP) ⁽²⁸⁾ como un proveedor de datos del mismo.
- En Brasil, donde actualmente hay aproximadamente 27 empresas farmacéuticas realizando ensayos clínicos con altos estándares de calidad, existen políticas para seguir fortaleciendo la investigación clínica con la creación, expansión, fortalecimiento de nuevos centros e inclusive el financiamiento de algunos ensayos por parte del Estado, todo ello acompañado de una legislación reguladora como la Resolución 196 de 1996, que establece los estándares para la conducta ética en la investigación de los ensayos clínicos. Con la finalidad de desarrollar protocolos de investigación clínica, con enfoque en las prioridades regionales ⁽²⁸⁾, en el 2005 se creó la Red Nacional de Centros de Investigación Clínica.
- En Argentina se establecieron disposiciones para el desarrollo de la investigación clínica ⁽²⁹⁾, a través de la creación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), por el decreto 1490 del 20 de agosto

de 1992, que representa al Estado en cuanto a las políticas de salud. Así mismo, han formado la Comisión de Investigaciones Clínicas aplicadas a seres humanos, nómina de ensayos clínicos en seres humanos y resoluciones provinciales que crean registros de ensayos.

- En Chile los ensayos clínicos se regulan a través de diversas instituciones como la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT), el Fondo Nacional de Desarrollo Científico (FONDECYT), Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) y el Instituto de Salud Pública (ISP), entre otros. La normatividad más resaltante es Norma General Técnica 57 de 2001 que regula la realización de ensayos clínicos con agentes farmacológicos en seres humanos ⁽³⁰⁾.

La normativa en Latinoamérica hace hincapié en regulaciones administrativas, quedando aún por fortalecer el rol del Estado en la promoción y desarrollo de ensayos clínicos realizados por investigadores desde el Estado, independientes o universidades, en el fortalecimiento de las instituciones dedicadas a regular las investigaciones y en la capacitación de recursos humanos que realicen investigación.

REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PERÚ

La investigación en salud en el país aún se puede considerar escasa y se encuentra en proceso de elevar su calidad, y mejorar los aspectos éticos y metodológicos. En los últimos años el Instituto Nacional de Salud (INS), a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), tiene a su cargo la autorización de los ensayos clínicos con el objetivo de garantizar los derechos, el bienestar e integridad de los participantes en investigaciones, así también fomentar las prácticas éticas y la calidad de los procesos a través de la normatividad vigente como lo son: el "Reglamento de ensayos clínicos" ⁽³¹⁾, el "Manual de procedimientos para la realización de ensayos clínicos en el Perú" ⁽³²⁾, y los "Aspectos éticos, legales y metodológicos de los ensayos clínicos para su uso por los comités de ética". Estos documentos se han ido modificando en diferentes momentos y han recibido aportes desde los diferentes actores. Este proceso dinámico, por un lado, enriquece el desarrollo normativo y, por otro lado, algunas veces genera confusión o responde a intereses de las partes. La normatividad vigente tiene para algunos investigadores, el inconveniente de la uniformidad, limitando las opciones metodológicas y direccionando la temática de la investigación; limita también la

investigación independiente o universitaria por los requisitos administrativos que exige. Por otro lado, las normas cambian de acuerdo con las autoridades en ejercicio y el proceso de generar aspectos normativos es muy variable, partiendo de grupos de discusión y trabajo o de decisiones políticas.

La distancia existente entre las instancias reguladoras del Ministerio de Salud y la industria farmacéutica, las organizaciones de investigación clínica o CRO (intermediarios entre los patrocinadores y los investigadores), los investigadores independientes, universidades y otros involucrados, es aún grande debido a la desconfianza mutua en base a experiencias previas negativas que debieron servir para construir y no para separar.

Denuncias como el uso indebido de insumos, espacio y tiempo en instituciones hospitalarias del Estado; la existencia de centros de investigación que realizan varios ensayos clínicos al mismo tiempo, sin contar con el número suficiente de personal para cada uno; participantes poco informados respecto al ensayo clínico del que son parte, contribuyen a la tendencia de diseñar marcos normativos reglamentaristas, rígidos, verticales y no moldeables a los distintos tipos de ensayos clínicos, propios de la inseguridad con respecto al actuar ético de los que ejecutan el ensayo. A lo anterior también contribuye la escasa formación a nivel de las universidades en todo el proceso de desarrollo de una investigación, incluida su publicación.

Por otro lado, el tiempo administrativo prolongado, la falta de espacios para discutir en persona los detalles de los ensayos presentados, la escasez de personal para efectuar supervisiones y la falta de promoción del entrenamiento en ética, publicación de resultados locales, desarrollo de ensayos clínicos estatales, dejan un vacío que ubica al Estado en un rol de cancerbero en la realización de ensayos clínicos y no el de promotor y acompañante en el proceso de la realización de dichos ensayos.

Los ensayos clínicos que se presentan en el país generalmente tienen la aprobación del protocolo y de su componente ético en la sede de origen o en los comités de ética locales donde fueron diseñados; sin embargo, las herramientas metodológicas o legales para realizar una verificación de todos los procesos que han antecedido no son suficientes ⁽³³⁾ para garantizar la seguridad de los participantes sobre todo en poblaciones vulnerables.

De acuerdo a la información de la OGITT del INS ⁽³⁴⁾, desde el año 1995 a la fecha se han presentado 1475 protocolos de ensayos clínicos para autorización, de

ellos, obtuvieron autorización 1255 (85,1%); 78 (5,3%) no fueron autorizados; 96 (6,5%) no completaron trámites por diferentes motivos (desistimiento, abandono, suspensión, etc.), con un número importante (476) de ensayos activos y en ejecución hasta agosto del 2012. Pese a tener un número importante de ensayos aprobados y en curso, y a la complejidad administrativa o limitaciones existentes en otros países para el desarrollo de ensayos, en los últimos años existe una tendencia a disminuir el número de ensayos presentados para evaluación y posterior ejecución. Ello refleja las dificultades existentes en las grandes empresas farmacéuticas, que se comportan con prudencia al ir explorando el desarrollo de las diferentes moléculas, y el componente regulatorio en ascenso a nivel mundial. Es también una oportunidad para que desde el Estado se busque atraer este tipo de trabajo a nuestro país, que es una fuente de enseñanza de buenas prácticas clínicas y de investigación, una fuente de trabajo y un espacio de aprendizaje de gestión. Al mismo tiempo, considerando los cambios económicos existentes en el país, es también una oportunidad para que se desarrollen ensayos clínicos desde el Estado y de acuerdo con nuestras necesidades, tomando en consideración el número de personas entrenadas y con experiencia, existentes en el Perú.

CONCLUSIONES

La tendencia actual en la regulación de los ensayos clínicos se caracteriza por la búsqueda del incremento en los estándares de calidad, garantizar la seguridad de los participantes, la transparencia, la disminución de los procesos burocráticos y el fortalecimiento de los comités de ética en el marco de procesos democráticos abiertos, que convoquen e integren a todos los interesados, y en procesos académicos basados en el conocimiento actual y no en decisiones políticas o de los encargados de turno. Debemos promover desde el Estado una cultura de calidad y eficiencia en investigación, centrada principalmente en el bienestar de la persona afectada y la necesidad del país.

Somos un Estado en proceso de consolidación institucional, con los vaivenes propios del desarrollo en curso, que puede mejorar mucho más su desempeño como promotor y regulador de los ensayos clínicos, generando consensos con respecto a los temas pendientes desde convocatorias amplias y transparentes, involucrando especialmente el desarrollo regional en estos trabajos y promoviendo la acreditación de competencias para los investigadores.

El Estado tiene la tarea pendiente de promover y garantizar la investigación clínica, trascendental para el desarrollo, el mejoramiento de la equidad y la salud; aportes que son pertinentes en situaciones de bajos recursos donde cada gasto es importante y no se puede desperdiciar fondos en prácticas inseguras e ineficaces. Queda también pendiente el gran reto de promover el desarrollo de ensayos clínicos desde el Estado (universidades, centros de investigación, institutos especializados, hospitales, etc.) para los aspectos que el país necesita, incluidos medicamentos huérfanos, enfermedades prevalentes y abandonadas, y el uso terapéutico y principios activos a plantas originarias.

Agradecimientos: al Dr. Alejandro Vela Quico, presidente del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín- Arequipa y al Dr. Carlos Santillán Ramírez, director de TOPSALUD, por sus opiniones y comentarios.

Contribuciones de autoría: PMS, GSP y MCO han participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: financiamiento por parte de los investigadores y presupuesto de investigación del Servicio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Conflictos de interés: PM ocupó el cargo de ministra de salud durante los años 2004 al 2006, periodo en el que se elaboró el primer reglamento de investigación; es investigadora principal de varios ensayos clínicos en neurociencias patrocinados por la industria farmacéutica. GS declara no tener conflictos de interés. MC es médico investigador en salud global en instituciones académicas, y subinvestigador de ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud Colect.* 2011;7(2):135-48.
- Wiktorowicz ME. Emergent patterns in the regulation of pharmaceuticals: institutions and interests in the United States, Canada, Britain, and France. *J Health Polit Policy Law.* 2003;28(4):615-58.
- Lo B, Wolf LE, Berkeley A. Conflict-of-interest policies for investigators in clinical trials. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1616-20.
- Hampton T. European drug agency works to improve transparency, but skepticism remains. *JAMA.* 2012;308(9):850-1.
- Hereu P, Pérez E, Fuentes I, Vidal X, Suñé P, Arnau JM. Consent in clinical trials: What do patients know?

- Contemp Clin Trials. 2010;31(5):443-6.
6. Arias Valencia SA, Hernández Pinzón G. El monitoreo de estudios: una herramienta útil para la investigación de salud con calidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(5):462-8.
 7. Shah KR, Batzer FR. Improving subject recruitment by maintaining truly informed consent: a practical benefit of disclosing adverse clinical trial results. *Am J Bioeth*. 2009;9(8):36-7.
 8. ClinicalTrials.gov. Trends, Charts, and Maps [Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health; [citado el 17 de octubre del 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>
 9. Sariola S, Simpson B. Theorising the 'human subject' in biomedical research: International clinical trials and bioethics discourses in contemporary Sri Lanka. *Soc Sci Med*. 2011;73(4):515-21.
 10. Macinko J, Montenegro H, Nebot C, Etienne C. La renovación de la atención primaria de salud en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21(2-3):73-84.
 11. Earl HC. The Nuremberg SS-Einsatzgruppen trial, 1945-1958: atrocity, law, and history. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2009.
 12. Krleža-Jerić K, Lemmens T. 7th Revision of the Declaration of Helsinki: Good News for the Transparency of Clinical Trials. *Croat Med J*. 2009;50(2):105-10.
 13. Cassell EJ. The principles of the Belmont report revisited: How have respect for persons, beneficence, and justice been applied to clinical medicine? *Hastings Cent Rep*. 2000;30(4):12-21.
 14. Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. *Lancet*. 2009;373(9657):13-4.
 15. Reveiz L, Saenz C, Murasaki RT, Cuervo LG, Ramalho L. Avances y retos en el registro de ensayos clínicos en América Latina y el Caribe. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(4):676-81.
 16. Hyder AA, Dawson L, Bachani AM, Lavery JV. Moving from research ethics review to research ethics systems in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2009;373(9666):862-5.
 17. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*. L (121), 40-44 (1.5.2001).
 18. Mayor S. EU must reform clinical trial regulation, warn medical research bodies. *BMJ*. 2011;343:d6215.
 19. Comisión Europea. Propuesta de un Nuevo Reglamento Sobre los Ensayos Clínicos de Medicamentos de uso humano [Internet]. Bruselas: COMISION; 2012 [citado el 17 de setiembre del 2012]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0369:FIN:ES:PDF>
 20. Avendaño Solá C, Delgadillo Duarte J, de Abajo FJ, Sanz N. Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (ii): por una regulación proporcionada y adaptada al riesgo. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(13):574-8
 21. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (OMC). Propuesta de Reglamento sobre ensayos clínicos en la UE [Internet]. Madrid: OMC; 2012 [citado el 17 de octubre del 2012]. Disponible en: https://www.cgcom.es/europa_al_dia/2012/372
 22. Fromell GJ. Good Clinical Practice Standards: What They Are and Some Tools to Support Them. *Hum Gene Ther*. 2008;19(5):431-40.
 23. Behrman Sherman R, Woodcock J, Norden J, Grandinetti C, Temple RJ. New FDA Regulation to Improve Safety Reporting in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2011;365(1):3-5.
 24. Brody T. Clinical trials: study design, endpoints and biomarkers, drug safety, and FDA and ICH guidelines. London: Academic Press; 2012.
 25. Fajreldin V. Problemas bioéticos de la investigación biomédica con pueblos indígenas de Chile. *Acta Bioeth*. 2010;16(2):191-7.
 26. Caniza MA, Clara W, Maron G, Navarro-Marin JE, Rivera R, Howard SC, et al. Establishment of ethical oversight of human research in El Salvador: lessons learned. *Lancet Oncol*. 2006;7(12):1027-33.
 27. Peña Amador D, Fors López M. El ensayo clínico en Cuba: Algunos aspectos de interés. *Rev Cubana Estomatol*. 2001;38(3):209-11.
 28. Paschoale HS, Barbosa FR, Nita ME, Carrilho FJ, Ono-Nita SK. Clinical trials profile: Professionals and sites. *Contemp Clin Trials*. 2010;31(5):438-42.
 29. Pérez Machín M. Buenas prácticas en investigación clínica. *Medicina (B. Aires)*. 2009;69(6):688-9.
 30. Sotomayor Saavedra MA. Regulación de la investigación biomédica en Chile. *Acta Bioeth*. 2008;14(1):79-89.
 31. Instituto Nacional de Salud. Reglamentos de Ensayos Clínicos en el Perú. Lima: INS/MINSA; 2011.
 32. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos para la realización de ensayos clínicos en el Perú. MAPRO-INS-001-V.02. [Internet]. Lima: INS/MINSA; 2012 [citado el 17 de octubre del 2012]. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/not/not_mapro/Manual%20de%20Procedimientos.pdf
 33. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. 48° Consejo Directivo. 60° Sesión del Comité Regional [Internet]. Washington: OPS/OMS; 2008 [citado el 17 de octubre del 2012]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/gov/cd/cd48-17-s.pdf>
 34. Minaya G, Fuentes D, Obregón C, Ayala-Quintanilla B, Yagui M. Características de los ensayos clínicos autorizados en el Perú, 1995-2012. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(4):431-6.

Correspondencia: Pilar Mazzetti
 Dirección: Jr. Ancash 1271, Lima 1, Perú
 Teléfono: (511) 4117779
 Correo-e: peru.neurogenetica@gmail.com