



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

Ensayos clínicos en el Perú (1995-2006)

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR

Duilio Jesús FUENTES DELGADO

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Fuentes D. Ensayos clínicos en el Perú (1995-2006) [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

**A mi esposa, colaboradora y motor
de todos mis proyectos. Musa
inspiradora y constante aliciente de
todas mis expectativas.**

**A mis Padres y Hermanas.
Por su apoyo constante, sus oraciones y
oportunos consejos.**

INDICE

Resumen	5
Summary	6
1. Introducción.....	7
2. Planteamiento de la Investigación.....	8
2.1. Planteamiento del problema.....	8
2.2. Marco teórico	10
2.3. Justificación de la Investigación.....	18
2.4. Objetivos	19
3. Metodología.....	20
4. Resultados	21
5. Discusión	29

6.	Conclusiones	37
7.	Referencias Bibliográficas	38
8.	Anexos: 1: tablas y gráficos	42

RESUMEN

ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PERÚ (1995-2006)

RESUMEN: *Este estudio nos permite conocer la situación actual de los ensayos clínicos, en cuanto al número de estudios clínicos, las patologías que más se estudian, los productos en investigación y los diferentes actores que participan en el proceso de aprobación y ejecución.*

OBJETIVO: *Describir la situación de los Ensayos Clínicos en el Perú entre los años 1995 a 2006.*

DISEÑO: *Estudio observacional, transversal.*

MATERIAL Y MÉTODOS: *Se revisó el archivo de Protocolos de investigación sobre Ensayos clínicos cuyos expedientes se encuentran físicamente en un ambiente especial en el Instituto Nacional de Salud y registrados en una Base de Datos.*

RESULTADOS: *Entre 1995 al 2006 se han presentado 660 ensayos clínicos, siendo la fase III la más prevalente. Los antiinfecciosos de uso sistémico fueron los productos en investigación más investigados entre los años 1995 al 2002 y los antineoplásicos ocupan el primer lugar en los últimos 4 años. En los hospitales e institutos públicos es donde se ejecutan más ensayos clínicos. Los comités de ética en investigación institucionales son los que aprueban más ensayos clínicos seguido de las Universidades.*

CONCLUSIÓN: *Aumento de la tendencia del desarrollo de ensayos clínicos y mayor involucramiento de los actores que participan para su aprobación y ejecución.*

Palabras claves: *Ensayos clínicos, Organizaciones Proveedor-Patrocinator,, Centros de investigación, Comités de ética en investigación.*

SUMMARY

CLINICAL TRIALS IN PERU (1995-2006)

SUMMARY: *The current situation of clinical trials can be known with this research, that expounds the number of performing clinical trials, the most researched pathologies, the research products and the different actors involved at approval and execution process.*

OBJETIVE: *To describe the situation of clinical trials been performed at Perú between 1995 and 2006.*

DESIGN: *Transversal, observational research.*

MATERIAL AND METHODS: *The clinical trials research protocols archives were examined, which files are registered in a Data Base and kept at an special room in Instituto Nacional de Salud.*

RESULTS: *660 clinical trials were presented between 1995 and 2006, been the most prevalent the fase III clinical trials. The systemic antiinfectious products were the most researched products between 1995 and 2002, as the antineoplastic agents were in the last four years. The most clinical trials are performed at Hospitals and public institutes. The Institucional Research Ethics Committees are the organizations that approve most clinical trials, been followed by the Universities.*

CONCLUSIONS: *An increase tendency of the development of clinical trials and more involvement of approval and execution process actors were observed.*

Keywords: *Clinical Trials, Provider-Sponsored Organizations, Ethics Committees, Research.*

1. INTRODUCCION

Los avances científicos en estas últimas décadas han tenido un galopante desarrollo. Esta situación no es ajena al ámbito de la Medicina. Haciendo un rápido recorrido en la historia de la investigación clínica, podemos remontarnos al año 1747, donde James Lind ejecuta el primer ensayo clínico para el tratamiento del escorbuto y dos siglos más tarde Sir Austin Bradford Hill con el primer ensayo clínico moderno (Estreptomycin vs placebo en TBC en 1946). Es así que nos detenemos a contemplar los grandes descubrimientos del siglo XX; desde el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, la estructura del ADN por Watson y Crick en 1953 y la estructura del genoma humano a fin de siglo. Por lo tanto, podemos concluir que el desarrollo de la Medicina tiene su base científica en la investigación.

La investigación clínica se define como todo estudio relacionado con seres humanos voluntarios (ya sean sanos o enfermos) que no es considerada como un elemento del manejo clínico habitual o de la práctica médica de la salud pública y que implica observación o intervención física o psicológica, o colección, almacenamiento y diseminación de información relacionada con los individuos. Esta definición incluye las investigaciones en las cuales son manipulados factores ambientales que puedan accidentalmente exponer a riesgo a los sujetos. (1)

La medicina basada en la evidencia consiste en la integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de ésta (2). El ensayo clínico aleatorizado (ECA) y los meta-análisis de los mismos se encuentran en la posición más alta de la jerarquía de la evidencia científica. (3)

Para el desarrollo del conocimiento científico en salud es imprescindible la participación de los seres humanos ya sea en estudios etiológicos, diagnósticos y terapéuticos, dando soporte, de esta manera, a la evidencia de un conocimiento nuevo. Pero, por otro lado, hay que tener presente en todo momento el valor trascendente de toda persona, garantizando tanto los derechos individuales como de grupos sociales involucrados, por los riesgos reales y potenciales y por los errores prevenibles en todo proceso de investigación.

2. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios clínicos pueden ser observacionales o experimentales. En el primer caso el investigador sólo observa un fenómeno natural mientras que en el segundo interviene modificando dicho fenómeno o creando un fenómeno artificial. Los ensayos clínicos corresponden a este segundo grupo.

Un ensayo clínico es un estudio sistemático, que sigue en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales, con el objetivo de descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación y/o estudiar la farmacocinética de los principios activos, con el fin de establecer su eficacia y seguridad (4).

Los ensayos clínicos deben ser realizados en el marco de Buenas Prácticas Clínicas. Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son un proceso que incorpora estándares éticos y científicos de calidad, establecidos para diseñar, conducir, registrar y reportar los estudios clínicos que involucran seres humanos. El cumplimiento de las BPC garantiza la seguridad y bienestar de los sujetos involucrados, y la credibilidad de los datos clínicos adquiridos en el ensayo clínico, consistentemente con la Declaración de Helsinki y otros principios éticos internacionalmente reconocidos. (5)

La mayor parte de los ensayos clínicos con medicamentos que se realizan en el Perú son estudios internacionales, multicéntricos y multinacionales. Las características y contenidos de un ensayo clínico deben estar definidas en un protocolo de investigación que establece la razón de ser de un estudio: sus objetivos, diseño, metodología, análisis previsto de los resultados y condiciones de su realización. La evaluación de la eficacia y la seguridad de cualquier producto en investigación que va a ser utilizado en humanos, tanto en nuestro país como en el resto del mundo, depende predominantemente de los datos obtenidos en ensayos clínicos, lo cual implica que esos datos son el principal determinante para la autorización y posterior comercialización del producto en estudio.

La normatividad para la realización de ensayos clínicos en el Perú se rigió hasta el año 2006 por el documento normativo “Normas para el Uso de Drogas en los Ensayos Clínicos” de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 0212-81-SA/DVM. El 29 de julio de 2006 se publicó en el Diario oficial El Peruano el “Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú” mediante Decreto Supremo N° 017-2006-SA.(6)

Hasta Diciembre del 2002 la autorización de los ensayos clínicos en el Perú era responsabilidad de la Dirección General de la Salud de las Personas en mérito al Decreto Supremo N° 002-002-92-SA (7). Posteriormente esta norma fue modificada por el Artículo 1. de la Resolución Ministerial N° 089-2003-SA/ DM de fecha 24 de enero de 2003 (8), en la cual se dispone que la autorización para la realización de Ensayos Clínicos será de competencia del Instituto Nacional de Salud.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) publicó en el año 2002 el documento Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, en la Pauta 3 de dicho documento referida a la Evaluación ética de la investigación patrocinada externamente se señala: “Las autoridades de salud del país anfitrión y el comité de evaluación ética nacional o local debieran garantizar que la investigación propuesta corresponda a las necesidades y prioridades de salud del país anfitrión y que cumpla con los estándares éticos necesarios” (9). En el documento “Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo” del Nuffield Council (10) se señala: “La mejora de los conocimientos prácticos en materia de investigación para ayudar a los países a establecer sus propias prioridades y a concentrar la investigación en ellas es una obligación esencial que deben reconocer los patrocinadores de la investigación con financiamiento exterior”.

2.2. MARCO TEORICO

Después de la segunda guerra mundial, la práctica médica comenzó a cambiar radicalmente. El primer ensayo clínico randomizado, donde fue analizada y demostrada la eficacia de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis,

ocasionó cambios fundamentales en los patrones que establecen las bases para el diagnóstico, pronóstico y terapéutica en la práctica médica, proporcionando un nuevo modelo que se ha denominado medicina basada en evidencias.

El mercado farmacéutico mundial fue invadido por diferentes medicamentos. Esta explosión farmacológica trajo grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían a graves incapacidades físicas e incluso a la muerte, y que desde entonces pueden ser curadas sin dejar secuelas indeseables. Este progreso no sólo se ha dado en el campo de la terapia farmacológica, sino que también se ha extendido hacia otros campos de la medicina, como por ejemplo la generación de equipos y métodos para diagnosticar enfermedades hereditarias y la ejecución del pesquaje neonatal.(11).

El proceso de investigación y desarrollo de fármacos es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito. De las muchas moléculas identificadas y ensayadas muy pocas llegan a los estantes de las farmacias, siendo desechadas la mayoría en distintas etapas del proceso. La complejidad del proceso es manejada por una diversidad de disciplinas científicas que incluye químicos orgánicos, biólogos moleculares, toxicólogos, médicos, farmacólogos, bioquímicos y científicos de la computación. Todos participan en alguna etapa del proceso, lo que en parte explica los enormes costos involucrados (12). En promedio, el proceso de estudiar una nueva droga dura 12-15 años. (13) Sólo una de 5.000 drogas que entren a la etapa de ensayos preclínicos será aprobada para uso terapéutico (14).

Debe demostrarse la eficacia y seguridad de todos los medicamentos nuevos para poder llegar a ser comercializados por lo que deben pasar por diferentes fases clínicas de investigación. En una primera etapa, se prueba por primera vez la droga o

tratamiento en un grupo pequeño de personas (20-80), con el objetivo de determinar la idoneidad de la droga, el rango de dosificación sin riesgos y los efectos secundarios. Una segunda etapa accionará sobre un grupo más amplio de personas (100-300), para evaluar de manera más extensa su seguridad y comprobar su eficacia. La tercera etapa contempla un grupo mucho mayor de personas (1.000-3.000), y compara los resultados con tratamientos comúnmente empleados, además de que recopila información que permite el empleo sin riesgos de dicha droga o tratamiento. Luego de reunir y analizar todos los datos de las fases I a III, el patrocinador podrá determinar si solicita el NDA (New Drug Application, en inglés). La documentación requerida por parte de la FDA debe explicar por completo las características y propiedades de la droga, los resultados de los ensayos en sus diversas etapas preclínicas y clínicas, farmacocinética, composición, manufactura, procesamiento y especialmente los controles de calidad a la cual es sometida. La revisión de un NDA demora alrededor de 12 meses (15). La cuarta fase se lleva a cabo después de que la droga o tratamiento ha salido al mercado, dando seguimiento a los efectos secundarios que pudieran surgir a largo plazo

El proceso no termina aquí: la FDA requiere de actualizaciones de seguridad (notificaciones de nuevas reacciones adversas y cambios importantes en la frecuencia o severidad de los efectos ya establecidos). Para ciertos casos existe el mecanismo de "fast track" o revisión acelerada. Este nuevo procedimiento surgió, principalmente, a raíz de la carencia de drogas efectivas para algunas enfermedades graves y para asegurar que eventuales terapias para el SIDA u otras enfermedades de alta mortalidad y sin terapia óptima en el momento, recibieran la más alta prioridad en el proceso de revisión en todas sus etapas. (12).

Ninguna droga es absolutamente segura y siempre hay riesgo de alguna reacción adversa. La fase moderna de este proceso empezó en 1938 con un decreto de la ley federal de alimentos, drogas y cosméticos que requirió, por primera vez en los EEUU, evidencia de la seguridad de una droga antes de autorizar su comercialización (14). Esto se generó a raíz del desastre de la sulfa, que ocurrió en 1937 y causó la muerte a 100 personas por insuficiencia renal al usar dietilenglicol (conocido como anti congelante en los automóviles) como un solvente de sulfanilamida, sin haber realizado primero estudios de toxicidad. En 1962 esta ley fue modificada bajo la enmienda de drogas de Kefauver-Harris, que estableció que el patrocinador tenía que demostrar la seguridad además de la eficacia del medicamento, todo esto a raíz del descubrimiento de efectos teratogénicos de la talidomida al ser usada durante el embarazo. Debido a esta tragedia, se estableció la necesidad legal de realizar estudios más extensos de seguridad, efectuando más ensayos en animales antes de avanzar a la etapa de experimentación humana. Además, se estableció la necesidad de que cada paciente diera su consentimiento a participar mediante una nota en la ficha hospitalaria. Esto fue modificado en 1967, cuando se requirió que los pacientes dieran su consentimiento explícito para participar en estudios. Fue aquí también cuando el organismo controlador estadounidense estableció las regulaciones para autorizar investigación con drogas nuevas (IND) y las solicitudes para la aprobación del uso de drogas nuevas (NDA).

Las tres agencias más relevantes que aprueban el uso de drogas para uso humano son: la FDA de EEUU, la EMEA de la Comunidad Económica Europea y el Ministerio de Salud en Japón.

En la última década, con el objeto de evitar repeticiones, surgió la necesidad de facilitar la aceptación de datos surgidos de los Ensayos Clínicos, aunque los mismos fueran realizados en diferentes países. Este hecho llevó a diferentes regiones a armonizar normas de buenas prácticas en investigación clínica. En la actualidad mediante la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Comunidad Europea, los EEUU y Japón (y entre otros en carácter de observadores, Canadá, Australia y la Organización Mundial de la Salud), han producido guías que unifican criterios sobre diferentes temas relativos a medicamentos. En el marco de la Conferencia Internacional de Armonización surgieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). (5)

Desde el punto de vista bioético era inminente considerar la relación beneficio/riesgo a la hora de experimentar en seres humanos, y aún más con los antecedentes históricos ya existentes, pues la comunidad internacional quedó conmovida con las revelaciones de los horrores nazis al término de la segunda guerra mundial realizado sobre prisioneros de guerra, investigaciones de sífilis en Tuskegee (Alabama) sobre población negra auspiciado por el U.S. Public Health Services (1932-1972), experimentos de cáncer sobre población anciana en el Hospital Judío de Enfermedades Crónicas (Brooklyn-1963), experimentos sobre hepatitis en niños con retardo mental en Willowbrook State School (New York-1967), entre otros. (17) Estos escándalos dieron origen a documentos internacionales de ética en investigación como el código de Nuremberg en 1947, Declaración de Helsinki en 1964 e Informe Belmont en 1979; que hacen hincapié en el consentimiento informado, en la protección de los derechos y bienestar de las personas participantes en investigaciones, dando énfasis en los intereses de la persona sobre la ciencia y la sociedad y la realización de la

investigación siguiendo los principios fundamentales de respeto a las personas, justicia y beneficencia. (18),(19),(20)

La Declaración de Helsinki y sus diferentes versiones (1964, 1975, 1983,1989,1995,2000) establecen una serie de aspectos éticos que deben ser tomados en cuenta para el desarrollo y conducción de ensayos clínicos como: los intereses del sujeto deben siempre pasar delante de los de la ciencia y la sociedad; el consentimiento libre y claro del sujeto con plenas facultades físicas y psíquicas y que en caso de "una situación de dependencia" como la incapacidad legal de un menor o física (enfermos mentales) se debían tener en cuenta precauciones especiales; todo proyecto de experimentación debía definirse explícitamente en un protocolo sometido a dictamen por un comité independiente; las consideraciones éticas del uso del placebo y el acceso al mejor método diagnóstico y terapéutico después de la investigación. (19)

El desarrollo acelerado de las Industrias Farmacéuticas y biotecnológicas en el mundo en los últimos 20 años, unido a la introducción de novedosas tecnologías de producción y al desarrollo de regulaciones para el registro de medicamentos cada día más exigentes, favoreció la aparición de las Organizaciones de Investigación por Contrato (Contract Research Organizations, CROs) en los años 70. En la actualidad, las CROs participan de forma parcial o completa en una, varias o todas las etapas de evaluación clínica del nuevo producto que va ser registrado y comercializado. En la década de los 90, las CROs se convierten en proveedores ágiles, eficientes y con experiencia en estos servicios, lo que permite acelerar el desarrollo del mercado farmacéutico mundial debido a la sobrecarga de trabajo relacionado con la evaluación clínica de drogas, equipos médicos, biomateriales, métodos y técnicas de diagnóstico. En la actualidad existen más de 450 instituciones en Estados Unidos y en la Unión

Europea. Japón por ser el segundo país en tamaño del mercado farmacéutico, después de los EE.UU, hace poco tiempo ha comenzado a realizar grandes transformaciones en su registro sanitario; en 1994 creó una Asociación de Centros de Investigación por Contrato no sólo para disminuir costos, sino también para garantizar seguridad y calidad en los ensayos clínicos y en los estudios de post-mercado.

En Latinoamérica no existen antecedentes de este tipo de organización. Cuba ha sido el único país de la región que ha adoptado la tendencia a utilizar de forma estable una CRO, al crear en 1991 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), institución que actualmente asume la evaluación clínica de numerosos fármacos, equipos médicos y biomateriales producidos en ese país. En 1994 surgen pequeñas compañías privadas, de tipo "consultorías", con muy poca estabilidad y sólo en algunos países como México, Argentina y Brasil.

Los países de Latinoamérica no forman parte de la Conferencia Internacional de Armonización; sin embargo, la realización de estudios clínicos en todos los países de nuestro continente, como en el resto del mundo, debe seguir estrictos principios éticos y científicos. Estos principios son universales, por encima de cualquier diferencia entre las personas, con el objetivo de salvaguardar la integridad física y psíquica de los sujetos involucrados, tal como lo establece la Declaración de Helsinki.

En Latinoamérica, la mayor parte de los ensayos clínicos con medicamentos que se realizan son estudios internacionales, multicéntricos y multinacionales. Durante la última década, el número de pacientes que se incorpora a los estudios clínicos se ha incrementado en la región. En 1993, 2.1% de los estudios clínicos se desarrollaron en América Latina, mientras que en 1997, 5.1% y en 2000, 7.5% (datos recogidos de PhRMA y CenterWatch 2000). En la región se están llevando a cabo, asimismo,

estudios de fases más tempranas del desarrollo. Como resultado, se produjo un marcado incremento de pacientes que se incorporan a los estudios, así como de investigadores, centros que realizan investigación, comités de ética en investigación, personal de las compañías farmacéuticas dedicadas en particular a este tema y empresas de monitoreo.

En este marco, fue necesario definir criterios armonizados de Buenas Prácticas Clínicas en nuestro continente, que cuente con variados grados de desarrollo en la temática. Con este fin, la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica formó un grupo de trabajo, el grupo de Buenas Prácticas Clínicas, que se fijó como uno de sus objetivos elaborar un Documento de Buenas Prácticas Clínicas armonizado que se constituyera en una guía para las autoridades reguladoras de medicamentos de la región. El Documento se denominó Documento de las Américas y tiene un cuerpo principal que define los principios de Buenas Prácticas Clínicas bajo los cuáles se deben desarrollar las tareas de investigación clínica, la composición, responsabilidades, funciones y operaciones de un comité de ética en investigación, las pautas para obtener el consentimiento informado, los elementos que debe contener un consentimiento informado, las responsabilidades de los investigadores y patrocinadores de los estudios, las indicaciones de cómo desarrollar las actividades de inspección de BPC de las autoridades reguladoras de medicamentos, los elementos del protocolo de estudio, los documentos que deben estar presentes al iniciar, durante el transcurso y al finalizar un estudio, y propone guías operativas para comités (Check list de elementos del consentimiento, cuestionario de auto-evaluación de la actividad de un comité de ética)

y para las autoridades regulatorias (Guía para efectuar inspecciones a investigadores clínicos). (21)

Por otra parte, hace algunos años la mayor parte de las investigaciones biomédicas se realizaban en los países desarrollados, por ser éstos los que cuentan con los medios económicos y tecnológicos necesarios. Esta situación ha ido cambiando y actualmente varios de estos países acuden a los países en vías de desarrollo para llevar a cabo este tipo de estudios, por las siguientes razones:

1. La realización de sus ensayos clínicos en países en vías de desarrollo se hace mucho menos costosa.
2. Existen mayores facilidades para eludir las regulaciones éticas de los países desarrollados, pues en muchas naciones del tercer mundo todavía no se han expedido las normas jurídicas que establecen la vigilancia ética de los ensayos clínicos. En algunos lugares sí existen tales normas, pero las personas responsables de asumir la labor de vigilancia no son debidamente identificadas o no tienen la preparación adecuada.
3. Algunos problemas de salud son propios de ciertas regiones del mundo y para estudiarlos, a veces, es necesario acudir al medio característico de los países en vías de desarrollo; porque algunas enfermedades sólo aparecen en el clima de estos, entre otras causas.

2.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En el transcurso de los últimos diez años, la realización de ensayos clínicos en el Perú ha mostrado un ascenso significativo y la tendencia es a continuar creciendo. No existe ninguna información sistematizada sobre los estudios clínicos que se realizan en el

Perú en cuanto a: ¿qué se investiga?, ¿quién patrocina y ejecuta estos estudios en el país? y ¿qué comités de ética aprueban estos estudios?.

Los resultados de este estudio podrían generar una poderosa herramienta de identificación de los ensayos clínicos en el país, lo que conllevaría a incentivar la capacitación continua en temas relacionados a buenas prácticas clínicas y ética en investigación clínica; facilitando de esta manera, que se promueva la realización de investigaciones de calidad científica, ética y legal tendiente a responder a las necesidades de salud del país. Asimismo, generaría un ambiente de confianza pública en la investigación, desechando paulatinamente la idea de que los sujetos en investigación son “conejiillo de indias” y creando mayor conciencia ciudadana sobre la relación entre la ciencia y la sociedad.

2.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.4.1. OBJETIVO GENERAL

- Describir la situación de los Ensayos Clínicos en el Perú entre los años 1995 a 2006.

2.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las patologías de investigación en ensayos clínicos realizados en el país entre los años 1995 – 2006 autorizadas por el Ministerio de Salud.
- Identificar cuántos ensayos clínicos se han realizado en el país entre los años 1995 – 2006 autorizadas por el Ministerio de Salud.
- Identificar a los patrocinadores y ejecutores de ensayos clínicos en el país entre los años 1995 – 2006 autorizadas por el Ministerio de Salud.

- Identificar a los Comités de Ética que aprueban ensayos clínicos en el país entre los años 1995 – 2006 autorizadas por el Ministerio de Salud
- Identificar las Instituciones de Investigación que ejecutan ensayos clínicos en el país entre los años 1995 – 2006 autorizadas por el Ministerio de Salud.

3. METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio observacional transversal que pretende describir la situación de los ensayos clínicos y los protagonistas de estas investigaciones en el lapso de 1995 a 2006. Para ello se utilizó el archivo de Protocolos de investigación sobre Ensayos clínicos presentados al MINSA, cuyos expedientes se encuentran físicamente en el ambiente de archivos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud y registrados en una Base de Datos.

LUGAR DE ESTUDIO

Se realizó el estudio en la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud.

POBLACION

Se revisarán todos los expedientes de Ensayos Clínicos presentados desde el año de 1995 hasta el 2006.

INSTRUMENTOS

Se realizó una recolección de datos de la Base de Ensayos Clínicos de la OGITT y de los expedientes físicos consignados en el archivo. Se implementó una base Excel donde se introdujo la siguiente información de cada ensayo clínico: fase de estudio, patrocinador, ejecutor, patología según CIE 10, productos en investigación

según clasificación ATC, centros de investigación y Comités de ética en investigación que aprobaron dichos estudios.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El plan de análisis consiste en la descripción estadística de cada una de las variables de estudio. Los datos recolectados fueron tabulados en tablas y presentados en gráficos de medidas de frecuencias y contingencia.

Estos datos se procesaron con ayuda del programa Microsoft Office Excel 2003.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento del desarrollo de dicha investigación se mantuvo la confidencialidad de cualquier información respecto a los sujetos en investigación y a la propiedad intelectual de los respectivos protocolos

4. RESULTADOS

Dentro de las enfermedades transmisibles, el VIH ocupa el primer lugar con 25 investigaciones de un total de 104, mostrando una tendencia ascendente en el transcurso de los años. Las infecciones bacterianas y las Hepatitis Virales, ocupan el segundo y tercer lugar, con una tendencia descendente. Son muy pocas las investigaciones en enfermedades como Malaria, Leishmaniasis, Cisticercosis y Tuberculosis.

Investigaciones en Patología oncológica presentan una tendencia ascendente, teniendo a los Tumores Malignos de Mama como principal patología de investigación (49 de un total de 124), siguiéndole las Leucemias Mieloides, Tumores Malignos de Pulmón y de Próstata.

En Patología Endocrina y del Metabolismo investigaciones en Diabetes Mellitus ocupan el primer lugar con 56 investigaciones de un total de 82, seguidas de Hipercolesterolemia pura e hiperlipidemia mixta. Se reportaron un total de 22 investigaciones en Patología de Transtornos mentales repartidos en Esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar y trastorno depresivo recurrente, principalmente. En cuanto a Patología del Sistema Nervioso se encontraron 16 investigaciones repartidas en Enfermedad de Parkinson, Polineuropatía y Migraña.

En Patología Cardiocirculatoria investigaciones en Hipertensión Esencial ocupan el primer lugar con 24 investigaciones de un total de 46, siguiéndole Enfermedad isquémica crónica, Insuficiencia Cardíaca y Trombosis venosa. En Patología respiratoria de un total de 87 investigaciones, Asma tiene 34 investigaciones, Neumonía Bacteriana y por Streptococo Pneumoniae tienen 17 y 8 investigaciones, respectivamente. Úlcera Péptica con 9 investigaciones de un total de 27 en Patología Digestiva ocupa el primer lugar, seguidos de Síndrome de Colon Irritable, Peritonitis y Diarrea Funcional. En Dermatología las infecciones locales de piel y TCS presentan la mitad de las investigaciones (un total de 20), seguida de Dermatitis atópica.

En Patología del Tejido conjuntivo se reporta un total de 47 investigaciones, evidenciándose una tendencia al descenso, teniendo a la Artritis Reumatoide con 20 investigaciones, Poliartrosis con 8 y Artritis Reumatoide Juvenil y otras artritis con 5 cada una.

Se evidenciaron investigaciones de síntomas y signos inespecíficos en un total de 19, siendo las náuseas y vómitos los más investigados (con 8 investigaciones),

seguido del dolor no clasificado. En el rubro de Inmunizaciones se evidenció 14 investigaciones con vacunas contra enfermedades virales.

En Patología Hematopoyética (Anemia por Deficiencia de Hierro, PTI y Síndrome Mielodisplásico), Génito Urinaria (Nefritis Tubulointerstitial aguda, trastornos menopàusi e inflamación vulvovaginal, principalmente) y Patología ocular y de oído (Glaucoma y Otitis Media Aguda Supurativa) se reportaron 10 investigaciones en cada campo. En Patología Obstétrica y Traumatismos hubieron 4 y 3 investigaciones, respectivamente.

Los Resultados en detalle se encuentran en las tablas 1 al 6 del Anexo 1.

Desde 1995 al 2006 se han realizado 660 ensayos clínicos, observándose una tendencia claramente ascendente hasta el 2002, y en los últimos 4 años con picos de más de 100 estudios en el 2004 y el 2006. (Gráfico 1).

Desde el año 2003 el Instituto Nacional de Salud, Organismo Público Descentralizado del MINSA, regula los Ensayos clínicos a nivel nacional. Es a partir de este año donde se evidencia que hubieron estudios clínicos que no fueron autorizados (1 en el 2003 y 2006, 3 en el 2004 y 7 en el 2005). Asimismo, algunos estudios no llegaron a ser evaluados ya que no cumplían administrativamente con los requisitos establecidos por lo que fueron devueltos (2 en el 2004 y 2005, y 5 en el 2006). Otros estudios fueron suspendidos por el patrocinador estando en curso su ejecución (1 en el 2005 y 12 en el 2006). (Gráfico 2).

En cuanto a la fase de investigación, es claramente la Fase III la más prevalente, evidenciándose además la tendencia de ascenso de la fase II y fase I y el descenso de la fase IV (Gráfico 3).

Se observa una tendencia claramente descendente en las investigaciones con productos en investigación antiinfecciosos de uso sistémico y en productos del sistema músculo esquelético. La tendencia ascendente se evidencia claramente en productos antineoplásicos e inmunomoduladores, productos dermatológicos y productos de órganos hematopoyéticos. Se observa asimismo, un ascenso en productos del tracto digestivo y metabolismo pero con un descenso en los dos últimos dos años. En cuanto a productos de los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso la curva es ondulante. Otros productos como los del sistema urogenital, órganos de los sentidos, hormonas sistémicas y varios, presentan picos en diferentes años, sin ninguna clara tendencia. (Gráfica 4).

En el Gráfico 5 observamos la tendencia de los diferentes productos antiinfecciosos y antiparasitarios. Los antibacterianos de uso sistémico como carbapenems, oxazolidinonas, cefalosporinas y fluorquinolonas tienen una tendencia al descenso con un pequeño resurgimiento en los dos últimos años. Asimismo, es importante mencionar que dicho resurgimiento es más marcado en la investigación en macrólidos. Los antimicóticos en general han mostrado también una tendencia al descenso y la investigación con antimicobacterias para la tuberculosis es ínfima. En cuanto a los antivirales de uso sistémico, la investigación en nuevos esquemas de tratamiento para el VIH y nuevos antirretrovirales (inhibidores de la integrasa e inhibidor de la CCR5) han aumentado considerablemente. Se evidencia un importante número de investigaciones con vacunas principalmente en Papilomavirus, Rotavirus y VIH, situación opuesta a las investigaciones con antiprotozoarios y antihelmínticos.

En el Gráfico 6 se encuentran los productos en investigación en enfermedades no transmisibles, evidenciándose lo siguiente:

- 1) La variedad de productos antineoplásicos (antimetabolitos, compuestos de platino, plantas alcaloides, antibióticos citotóxicos, terapia endocrina, entre otros); evidenciándose el mayor número y una tendencia ascendente, en productos en investigación como los inhibidores de la proteína quinasa y los anticuerpos monoclonales.
- 2) En el tracto digestivo y metabolismo, los antidiabéticos han aumentado considerablemente en estos últimos 4 años. Nuevos hipoglicemiantes como los PPAR e incretinas tienen un número considerable de investigaciones (22 y 20, respectivamente). Entre los antidiarreicos/antiinflamatorios intestinales son los productos que actúan sobre los receptores de serotonina los de mayor investigación y entre los antieméticos los antagonistas de la sustancia P y del receptor de neurokinina 1.
- 3) En el sistema cardiovascular, son los antagonistas de la angiotensina II y sus combinaciones con otros hipotensores los más investigados. Asimismo, hay una tendencia en aumento de la investigación con nuevos hipolimitantes diferentes a los inhibidores de la HMG Co A reductasa.
- 4) En el sistema respiratorio, dentro de los antiasmáticos los antagonistas del receptor de leucotrienos, los glucocorticoides inhalados y las combinaciones de glucocorticoides y B2 agonistas inhalados son los más investigados.
- 5) En el sistema músculo esquelético, son los coxibs los más investigados hasta el año 2002, teniendo una baja considerable en estos últimos 4 años. Los

bifosfonatos mantienen un promedio de 3 investigaciones en todo el lapso de tiempo del estudio.

- 6) En el sistema nervioso, los nuevos antiepilépticos como la gabapentina, lamotrigina y pregabalina, reemplazaron a los antimigrañosos y opioides. Mientras que los antiparkinsonianos como los agentes dopaminérgicos, antagonistas de la adenosina A y antipsicóticos tienen una tendencia ascendente.
- 7) En el sistema hematopoyético, los nuevos antitrombóticos y los agonistas del receptor de trombopoyetina son los agentes novedosos de investigación en este campo.
- 8) En Dermatología, los antibióticos de uso dérmico y los anticalcineurínicos, son los más investigados. En el sistema urogenital estos dos últimos años no hubo investigaciones. En Oftalmología los antiglaucoma son los únicos que se reportan. Los glucocorticoides de uso sistémico para variadas patologías también son productos en investigación en estos últimos años.
- 9) Algunas investigaciones con productos no farmacológicos han comenzado a surgir en estos últimos 4 años como: Nutrientes, terapia con radiofármacos, procedimientos quirúrgicos y agentes diagnósticos como la prueba cutánea de TBC,

En el Gráfico 7 los patrocinadores de estudios clínicos son los siguientes:

- 1) Industria farmacéutica transnacional. Muestra una tendencia ascendente en el número de empresas patrocinadoras y una tendencia que descendió hasta los años 2003-2004 y que volvió a subir en estos dos últimos años con respecto al número de investigaciones realizadas.

- 2) Instituciones de investigación extranjera como: Institutos Nacionales de Salud- NIH, Institutos de investigación privado, Institutos tecnológicos, Fundaciones, Universidades y Grupos Cooperativos Académicos de Cáncer. La tendencia del número de instituciones va en aumento, mientras que con respecto al número de investigaciones realizadas a tenido una disminución en los dos últimos años. Especial atención se debe tener con los Grupos Cooperativos Académicos de Cáncer que en los últimos cuatro años tuvo un aumento en el número de instituciones y un pico de 23 investigaciones realizadas en los años 2003-2004, colocándose en un segundo lugar después de la Industria farmacéutica.
- 3) Instituciones de investigación nacional como: Industria Farmacéutica Nacional, Universidades Nacionales, Asociaciones Civiles y Personas Jurídicas. En la década pasada tuvieron participación que los colocó después de la industria farmacéutica y que en estos últimos años los coloca en el sótano de las investigaciones en ensayos clínicos.

Los patrocinadores no ejecutan directamente las investigaciones. En el Gráfico 8 se muestra los tipos de ejecutadotes de ensayos clínicos. Estos son:

- 1) Sucursales de la Industria Farmacéutica Transnacional en nuestro país. Pese a ocupar el primer lugar, tanto en número de empresas como en el de investigaciones ejecutadas, tiene una tendencia descendente.
- 2) Asociaciones Civiles (ONG) y empresas privadas. Tendencia ascendente tanto en el número de instituciones y cantidad de ensayos clínicos ejecutados.
- 3) Organizaciones de investigación por Contrato (CRO, en inglés). Son sucursales transnacionales y su aumento es considerable. El número de investigaciones ha superado en estos cuatro últimos años a las ONG y empresas privadas.

- 4) Los Institutos de investigación y hospitales. Tienen una tendencia ondulante, teniendo un pico en los años 2003-2004, tanto en el número de instituciones como en el número de investigaciones ejecutadas, colocándolos en esos años tras la industria farmacéutica.
- 5) La industria farmacéutica nacional, que descendió considerablemente en su participación en los ensayos clínicos y las Universidades Nacionales y las personas jurídicas que mantienen pequeña participación en la misma.

Los Centros de investigación donde se desarrollan los ensayos clínicos se muestran en el Gráfico 9. Existen centros públicos y privados. Entre los primeros tenemos:

- 1) Hospitales e Institutos especializados del MINSA que ocupan el primer lugar en el número de instituciones donde se investiga. En cuanto al número de investigaciones es hasta el año 2004 que presentaban una tendencia ascendente pero es en estos dos últimos años ha disminuido esa tendencia y han sido relegados al segundo lugar.
- 2) Los hospitales de EsSalud muestran una tendencia ascendente en el número de investigaciones realizadas, desplazando en estos dos últimos años a los hospitales e institutos del MINSA.
- 3) Los hospitales públicos regionales, tanto del MINSA como de EsSalu, mostraron crecimiento hasta el año 2004 y descendieron considerablemente en los dos últimos años.
- 4) Los hospitales de las Fuerzas Armadas como las Direcciones de Salud de Lima y de otras regiones tienen una modesta participación en la ejecución de ensayos clínicos.

Entre los centros de investigación privado tenemos a las clínicas de Lima que ocupan el primer lugar tanto en el número de centros de investigación como en el número de investigaciones. Son los centros médicos, las asociaciones civiles e institutos privados donde ha comenzado a crecer en el número de investigaciones realizadas. Una importante tendencia ascendente es en el número de investigaciones que se realizan en consultorios privados y clínicas regionales.

Los comités de ética en investigación (CEI) que aprueban los Ensayos clínicos se muestran en el Gráfico 10. Se ha dividido en 2 tipos de CEI: los institucionales e independientes. Entre los institucionales observamos que es hasta el 2002 donde las funciones del comité la realizaban grupos organizados dentro de cada institución que conformaban el directorio o el cuerpo médico. Comités de ética institucionales debidamente conformados había 6 hasta el 2000, 8 hasta el 2004 y 10 hasta el 2006. Son éstos últimos los que revisan más estudios clínicos con una tendencia ascendente. Entre los comités de ética independiente tenemos a las Universidades que son actualmente 2 las que revisan ensayos clínicos y que aprueban el mayor número de ensayos clínicos, seguido de las Asociaciones Civiles o privadas que han ido en aumento tanto en número como en revisiones. Es importante mencionar que dentro de los CEI independientes se encuentra una Sociedad Académica regional y que en el transcurso del tiempo ha aumentado el número de investigaciones revisadas.

5. DISCUSION

No se ha encontrado antecedentes publicados sobre el desarrollo de los Ensayos clínicos en el Perú. Con respecto al desarrollo a nivel de Latinoamérica existen algunos reportes.

En Latinoamérica, la mayor parte de los ensayos clínicos con medicamentos que se realizan son estudios internacionales, multicéntricos y multinacionales. Durante la última década, el número de pacientes que se incorpora a los estudios clínicos se ha incrementado en la región. En 1993, 2.1% de los estudios clínicos se desarrollaron en América Latina, mientras que en 1997, 5.1% y en 2000, 7.5% (datos recogidos de PhRMA y CenterWatch 2000). En la región se están llevando a cabo, asimismo, estudios de fases más tempranas del desarrollo. Como resultado, se produjo un marcado incremento de pacientes que se incorporan a los estudios, así como de investigadores, centros que realizan investigación, comités de ética en investigación, personal de las compañías farmacéuticas dedicadas en particular a este tema y empresas de monitoreo. Asimismo, en el 2000 la población de sujetos en investigación en Latinoamérica es de 150000 y Estados Unidos es de 2300000. Se estima que en el 2010 la población de sujetos en investigación que participan en Ensayos clínicos aumentará en 1500000 (1000%) mientras que Estados Unidos sólo aumentará en un 40 % (3200000) (22). Esta tendencia también se ve reflejada en el Perú donde el crecimiento ha sido sostenido desde 1995 al 2006, teniendo hasta esa fecha 660 ensayos clínicos (Gráfico 1) y la tendencia en aumento de fases más tempranas de desarrollo (Gráfico 3).

El desarrollo de documentos normativos a nivel internacional en estas últimas décadas, establecieron un sistema de regulación social que fue creciendo a nivel de países desarrollados y que se encuentra ausente y en pocos casos recién desarrollando en países de Latinoamérica. En el Perú, tal como se aprecia en el Gráfico 2, es recién desde el año 2003, donde existe un cierto control de la ejecución de los ensayos clínicos. El Instituto Nacional de Salud, al asumir como autoridad reguladora desde

ese año, estableció una serie de directivas y procedimientos en la revisión, seguimiento y control de todos los estudios clínicos que se realizaban en el país, por lo que se aprecia estudios no autorizados, devueltos por falta de documentación y reportes de suspensiones de estudios a nivel internacional. En Julio del 2006 mediante DS 017-2006 (6), se promulga el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, normativa que debería ser un instrumento de protección de los sujetos y las comunidades que participan en ensayos clínicos y de vigilancia en el desarrollo y ejecución de dichos ensayos clínicos por parte de patrocinadores, OIC, investigadores y Comités de ética.

Entre 1910 y 1970 la investigación en enfermedades tropicales endémicas fue fructífera, desarrollándose los agentes tripanomicidas y antiamebiásicos en los años treinta, la cloroquina en los años cuarenta y cincuenta y los antihelmínticos en los años sesenta. Sin embargo, a partir de los años ochenta, las estrategias de mercado se vieron reflejadas en la siguiente tendencia: de 1223 innovaciones farmacológicas comercializadas (entre 1975 y 1997) sólo 379 (el 30,9%) se consideraron novedades terapéuticas, de las cuales trece (1%) son específicas para enfermedades tropicales.

(23). Bajo esa perspectiva, observamos en la Tabla 1, como la investigación va abandonando determinados campos que son prioritarios en el país como las enfermedades tropicales e infecciosas, esto debido fundamentalmente al bajo poder adquisitivo en una inversión que cuesta alrededor de 160 millones de dólares y lleva de ocho a doce años en desarrollarse. Mientras tanto observamos que las investigaciones en VIH-SIDA han ido en aumento ya que la pandemia mundial de esta enfermedad obligó al desarrollo de nuevos productos que fueron probados a nivel internacional.

En las tablas 2 al 6 se observa una tendencia creciente de investigaciones en patologías en enfermedades no transmisibles como la Oncológica, endocrina, neuropsiquiátricas, dermatológica, entre otras. Esto debido a que durante los últimos años la investigación clínica ha experimentado una tendencia creciente hacia la internacionalización. La ola de mundialización de los mercados han contribuido en gran medida a que los países en vías en desarrollo hayan participado en investigaciones financiadas por las grandes industrias farmacéuticas.

En los años noventa se produjeron cambios en el modelo de investigación clínica en los países centrales, que son, con cierta frecuencia, reflejo de la estrategia de mercado de las empresas farmacéuticas, lo que tuvo un fuerte impacto en la investigación en América Latina. La Organización Mundial de la Salud se encuentra en un proceso de desfinanciación. En la actualidad los fondos para la salud son canalizados a través de programas solventados en gran medida por el Banco Mundial y otros organismos (23). Según la OMS, el 90% de la inversión en investigación mundial está destinado al 10% de la patología que afecta a la humanidad, con la que la mayoría de las investigaciones que se realizan en los países periféricos no dan cuenta de sus problemas de salud locales, sino de aquellos que aquejan a los habitantes de los países ricos, y generalmente el gasto requerido para pagar las innovaciones terapéuticas o sus patentes deja sin recursos a los países en desarrollo para invertir en investigación local (23). Esta situación se observa en el estudio realizado, donde los productos en investigación oncológica, dermatológica y de órganos hematopoyéticos tienen una tendencia ascendente, mientras que los productos del tracto digestivo y metabolismo, cardiovascular y respiratorio tuvieron tendencia ascendente y han bajado en los dos últimos años esto debido a que la investigación clínica farmacológica ha ido

decreciendo en los últimos años, llevado principalmente al cambio de política llevado a cabo por la industria farmacéutica, donde muy pocas innovaciones han entrado al mercado y la mayoría son variaciones de viejas drogas que ya se encuentran en el mercado, las llamadas “me-too” drugs. (23) Una mención importante merece el importante aumento de investigaciones en Coxibs hasta el año 2002 y que tuvo una abrupta caída en los años siguientes debido a las denuncias respecto a los eventos adversos fatales que producía el rofecoxib.

Las Empresas farmacéuticas son de lejos las más rentables industrias en Estados Unidos. En 1999, según datos de Fortune, la industria farmacéutica tuvo un promedio de 18,6 % de tasa de ingresos, mientras que los bancos comerciales llegaron a un promedio de 15,8% y otras industrias en rangos de 0,5 a 12,1 %. (24)

La industria farmacéutica goza de la protección y del subsidio del gobierno norteamericano, ya que gran parte de la investigación básica temprana que deben conducir al desarrollo de drogas, es financiado por los NIH (National Institute Health de los EEUU); y solamente después, cuando la investigación muestra ser prometedora, es que la industria farmacéutica se ve involucrada. La industria además goza de grandes ventajas impositivas. No solo son deducibles sus costos en investigación y desarrollo, sino también sus costos masivos de marketing. Asimismo, las compañías farmacéuticas gozan de un monopolio otorgado por el gobierno de 17 años sobre sus nuevas drogas como protección de patente. Una vez que la droga es patentada, ningún otro puede venderla, y la compañía farmacéutica es libre de cobrar “lo que el tráfico lo lleve”. (24)

En el 2005, según la Pharmaceuticals Research and Manufacturers of America (PhRMA), la Industria Farmacéutica gastó cerca de 8 billones de dólares en Investigación y desarrollo, fuera de los Estados Unidos.(25)

En el estudio se evidencia claramente como la industria farmacéutica es de lejos la que más patrocina ensayos clínicos en nuestro medio. Una consideración importante en el patrocinio de ensayos clínicos son los Grupos Cooperativos Oncológicos que desarrollan una buena cantidad de estudios en el país, representada por instituciones nacionales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Para agilizar el desarrollo del estudio, la industria farmacéutica cambió los centros médicos académicos por organizaciones de mercado para el crecimiento de ganancias, conocidos como las CROs y las SMOs. En 1991, el 80% de la inversión de la industria para ensayos clínicos fue para los centros médicos académicos, cambiando la figura en el año 1998, donde bajó a 40%. (26) En el estudio también se observa esta tendencia en el número de investigaciones ejecutadas por CROs en los últimos años

Los ingresos anuales de la CROs se han incrementado de 7 billones de dólares en el 2001 a un estimado de 17.8 billones de dólares actualmente. De las 1000 CROs que se encuentran actualmente operativas, las 6 más grandes tienen una rentabilidad de más de 500 millones cada una. (27)

Grandes compañías diseñan su propio estudio y contratan a una CRO para su ejecución e implementación en los centros de investigación, para luego, enviar los reportes a la empresa patrocinadora. Asimismo, pequeñas firmas farmacéuticas contratan a una CRO para el manejo completo del estudio, incluyendo el diseño, análisis de datos y preparación para su aplicación en la FDA y publicación de artículos.

Las CROs pueden subcontratar a las SMOs (Site Management Organization) para la organización de la red de médicos investigadores, asegurando el rápido enrolamiento de los pacientes. Estas organizaciones proveen del soporte administrativo a los investigadores. Las críticas a estas organizaciones (CROs y SMOs), es que su interés fundamental es la aprobación y el marketing de los productos en investigación más que el desarrollo científico.(26)

El NIH (National Institutes of Health) de los Estados Unidos, tiene un gran prestigio a nivel mundial por ser la institución pionera de la investigación biomédica. Este “título” otorgado fue cuestionado cuando se publicó un reporte en Los Ángeles Time, acerca de los altos pagos realizados de la industria farmacéutica a grandes funcionarios del NIH. El NIH tiene más de 275 investigaciones cooperativas con la industria farmacéutica, en enfermedades transmisibles, incluyendo el SIDA, vacunas y cáncer.(28)

En el estudio observamos que las Universidades, ONGs (organismos no gubernamentales) y sociedades de profesionales, han entablado una lucha competitiva con las CROs para obtener contratos con la Industria farmacéutica y en otras ocasiones mediante “Grants de investigación”, para conducir estudios clínicos.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en Centros Públicos y privados. Los hospitales e institutos del Estado tanto del MINSA como EsSalud son los principales centros de investigación, ya que son en estos centros donde se concentra la mayoría de atenciones a nivel nacional; resultando en un fácil reclutamiento de los sujetos en investigación según las distintas patologías requeridas para la investigación. Es importante el crecimiento de los centros de investigación privada, principalmente clínicas y otros centros privados (centros médicos, consultorios e instituciones privadas) tanto en

Lima como en las demás regiones (principalmente Arequipa, Trujillo e Iquitos). Esto debido a que se viene estableciendo un cambio en la forma de pago por la investigación, de inversión académica e incentivos a investigadores universitarios, a pago directo a los nuevos investigadores del sector privado.

Los Comités de ética en investigación conocidos en los EE.UU. bajo la denominación genérica de Institutional Review Board (29) (IRB, textualmente, Comités Institucionales de Revisión) o Comités de ética independiente entraron en vigor en el año 1974 cuando el Congreso Norteamericano estableció que estos comités debían evaluar la investigación sobre sujetos humanos financiada con fondos federales. Florencia Luna (30) denomina dos tipos de Comités de ética: los Comités Institucionales, constituidos bajo el amparo de una Institución, y los Comités de ética independientes, constituidos independientemente. He adoptado dicha denominación para clasificar a los Comités de Ética en el Perú. Los comités de ética en investigación institucionales nacieron, en la mayoría de los casos por exigencias de los patrocinadores de estudios clínicos, para dar cuenta de regulaciones establecidas en los países desarrollados. En los primeros años sólo existían 6 comités de ética constituidos formalmente para dicho fin. Los demás eran parte del Directorio en clínicas particulares o cuerpos médicos de instituciones públicas y privadas. En el 2003, cuando adquiere el INS la responsabilidad reguladora de ensayos clínicos, establece directivas que uno de los requisitos para autorizar ensayos clínicos es que estos sean aprobados por un Comité de Ética registrado en la OHRP. Los Comités de Ética en EEUU se encuentran bajo la regulación de la Oficina Federal para la Protección de la Investigación con Sujetos Humanos (Office for human Research Protections-OHRP) para la realización de todos los proyectos de investigación. Dicha oficina registra,

bajo una serie de requisitos, a Comités de ética en investigación de todo el mundo. Es por eso, que a partir de ese año los Comités de ética en investigación debían estar, al menos, constituidos bajo los requisitos establecidos por la OHRP. Asimismo, observamos el crecimiento de Comités de Ética independiente, constituidos bajo el amparo de instituciones de investigación privada (ONGs, principalmente) para fines de revisión de sus propias investigaciones. Dentro del grupo de Comités independientes están las Universidades, que en este caso sólo son dos la que revisan ensayos clínicos: la Universidad Peruana Cayetano Heredia y la Universidad de San Martín de Porres. Dentro de las Sociedades Académicas se encuentra sólo 1, la cual es la Sociedad Peruana de Medicina Interna, filial Arequipa; la cual revisa la mayoría de ensayos clínicos que se realizan en esa ciudad.

6. CONCLUSIONES

- 1.- Existe un creciente aumento de ensayos clínicos realizados en el Perú y con tendencia a investigaciones en fases de desarrollo temprana (fase I y II)
- 2.- Crecimiento de investigaciones con productos para enfermedades no transmisibles, principalmente neoplasias, en comparación con enfermedades transmisibles, a excepción del VIH-SIDA por ser una pandemia mundial.
- 3.- La industria farmacéutica ostenta un poderío económico, político y social a nivel mundial. Su lema de Investigación y desarrollo (I+D) conlleva a un fin supremo que es el financiero. El Perú, resulta en un “terreno fértil” para cumplir con sus intereses mercantilistas.
- 4.- Las CROs han constituido sucursales en todo Latinoamérica, y su crecimiento también se ve reflejado en nuestro país. Como consecuencia de este crecimiento, la actual norma reguladora de Ensayos clínicos en el Perú, considera el Registro

Nacional de CROs, estableciendo ciertos requisitos para ser inscritos y ser facultados para conducir ensayos clínicos en el país.

5.- Existe un crecimiento sostenido de estudios que se realizan en centros de investigación pública pero con una tendencia creciente en centros privados.

6.- Los Comités de ética en investigación experimentaron un progreso en cuanto a su constitución formal, pero existe un peligroso aumento de Comités independientes.

7. **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1 OMS: World Health Organization, Governance, rules and procedures, Manual XVII.
- 2 Bonfill Xavier, Gabriel Rafael, Cabello Juan. La medicina basada en la evidencia. Rev Esp Cardiol 1997; 50: 819-825.
- 3 Peralta V. Clinical trials, pharmaceutical companies and clinical practice. An Sist Sanit Navar. 2005; 28(1):7-16.
- 4 Argentina, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica. Disposición ANMAT/ 5330/1997. [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Versión electrónica disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_5330-1997.pdf
- 5 International Conference of Harmonization. Good Clinical Practices ICH E6 1996. [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Versión electrónica disponible en: <http://www.ich.org/>

- 6 Perú, Ministerio de Salud. Reglamento de Ensayos Clínicos. El Peruano, 2006 Julio 29 p. 325485. [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Versión electrónica disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portal/06transparencia/resnormas.asp>
- 7 Perú, Ministerio de Salud. El Peruano. Decreto Supremo N° 002-002-92-SA
- 8 Perú, Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 089-2003-SA/DM [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Versión electrónica disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portal/06transparencia/resnormas.asp?nPagina=160>
- 9 Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Ginebra 2002.
- 10 Nuffield Council on Bioethics. Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo. London: Nuffield Council on Bioethics; 1996. Versión electrónica disponible en: <http://www.nuffieldfoundation.org>
- 11 Ilquia Baluja Conde. Bioética en Ensayos Clínicos. Su Aplicación actual. Rev Cubana Med Gen Integr 1998;14(4):340-6.
- 12 Jacqueline Marovac. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Rev. méd. Chile vol.129 n.1 Santiago Jan. 2001
- 13 Brown T, Srikanthan S. Building commercial success into R & D. Scrip Magazine 1998; 70: 43-5.
- 14 Dimasi JA. Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1995; 58: 1-14.

- 15 Center of Drug Evaluation & Research (CDER), 1999 Report to the Nation, US Dept. Of Health & Human Services, FDA, 1 Marzo, 2000.
- 16 Farley D. Benefit vs Risk: How FDA Approves New Drugs. FDA Consumer 1988; Jan.
- 17 Jason P. Lott. Vulnerable/Special participant polulations. Developing World Bioethics. Volume five. Number one March 2005.
- 18 Tribunal Internacional de Nûremberg. Código de Nuremberg 1947. [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Disponible en <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/nurem.htm>
- 19 Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki (revisada). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Disponible en <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/helsinkrev.htm>
- 20 The National Commession for the Protection of Humans Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Informe Belmont 1979. [Fecha de acceso: noviembre 2006]. Disponible en http://www.iier.isciii.es/er/pdf/er_belmo.pdf.
- 21 Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas 2005.
- 22 Hurley Dennis. Center Watch, Enero 2002 –DIA 2002.
- 23 Vidal Susana. ¿Ética o mercado?, una decisión urgente. Lineamientos para el diseño de normas éticas en investigación biomédica en América Latina. En: Ética de la investigación en seres humanos y políticas de salud pública

- Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura, UNESCO y Universidad Nacional de Colombia. Número 2, Colombia: Unibiblos; 2006. p. 191-232.
- 24 Angell Marcia. The Pharmaceutical Industry — To Whom is It Accountable?. N Engl J Med. 2000; 342(25):1902-1904.
- 25 Hayasaka Elana. Approaches Vary for Clinical Trials in Developing Countries. Journal of the National Cancer Institute. 2005; 97(19).
- 26 Bodenheimer Thomas. Clinical investigators and the Pharmaceutical Industry. N Engl J Med. 2000;342(20):1539-1544.
- 27 Schuchman Miriam. Comercializing Clinical Trial- Risk and benefits of the CRO boom. N Engl J Med. 2007;357(14):1365-1369.
- 28 Steinbrook Robert. Financial Conflicts of interest and the NIH. N Engl J Med. 2004;350(4):327-330.
- 29 López Martín María del Mar y Batista-Miranda José Emilio. Comités éticos de investigación: una compilación necesaria. Medicina Clínica Vol. 105. Num, 8.1995.
- 30 Luna Florencia. Comités de ética de investigación: Y por casa...¿cómo andamos?. CONICET-FLACSO. FLACEIS (Brasilia 2002).

8. ANEXOS

ANEXO 1:

TABLAS

Tabla 1: DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIE-10 (COD-A Y B)

		1995-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006	TOTAL
Infecciones Bacterianas	Infección bacteriana de tipo no especificado	8	6	1	1	16
	Bartonelosis	0	1	0	0	1
Infecciones Virales	Hepatitis Viral Crónica	5	6	3	0	14
	Enfermedad por VIH	5	5	7	8	25
	Enfermedad por VIH, resultante en enfermedades infecciosas y parasitarias	0	2	1	2	5
	Infecciones herpéticas	0	1	0	0	1
Infecciones Micóticas	Candidiasis	4	1	2	0	7
	Dermatofitosis y otras micosis superficiales	0	1	1	0	2
	Micosis no especificada	1	1	1	0	3
	Criptococosis	1	0	0	0	1
	Aspergilosis	1	0	0	0	1
Infecciones Parasitarias	Leishmaniasis	1	0	1	2	4
	Malaria	0	0	4	0	4
	Parasitosis intestinal	0	2	0	0	2
	Criptosporidiosis	0	1	0	0	1
	Estrongiloidiasis	0	0	1	0	1
	Cisticercosis	0	0	1	2	3
	Tricomoniasis	0	0	0	1	1
	Neumocistosis	0	1	0	0	1
	Tricuriasis	1	0	0	0	1
Diarrea y Gastroenteritis de presunto origen infeccioso	Diarrea y Gastroenteritis de presunto origen infeccioso	2	2	1	2	7
Infecciones por Micobacterias	Tuberculosis Pulmonar	0	0	1	2	3
TOTAL		29	30	25	20	104

Tabla 2: DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIE-10 (COD-C Y D)

		1995-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006	TOTAL
PATOLOGIA ONCOLOGICA	Tumor Maligno de Esófago	0	0	0	1	1
	Tumor Maligno de Estómago	0	1	1	2	4
	Tumor Maligno de Colon y Recto	1	0	0	1	2
	Tumor Maligno de Hígado	0	0	1	2	3
	Tumor Maligno de Páncreas	0	1	0	1	2
	Tumor Maligno de Pulmón	1	2	5	1	9
	Tumor Maligno óseo	0	0	1	3	4
	Melanoma maligno de piel	0	0	0	4	4
	Tumor Maligno de Cabeza y Cuello	0	1	0	4	5
	Tumor Maligno de Mama	7	3	25	14	49
	Tumor Maligno de Cuello Uterino	0	1	0	0	1
	Tumor Maligno de Ovario	0	2	0	0	2
	Tumor Maligno de la Próstata	4	1	3	0	8
	Tumor Maligno de Riñón	0	0	0	1	1
	Tumor Maligno del cerebro	0	0	1	0	1
	Tumor Maligno de Tiroides	0	0	0	1	1
	Tumores Malignos no especificados	0	1	1	1	3
	Linfoma No Hodgkin	0	1	3	3	7
	Enfermedad de Sézary	0	0	0	1	1
	Mieloma Múltiple	1	0	1	1	3
Leucemia Mieloide	2	1	1	8	12	
Leucemia Linfoide	0	0	0	1	1	
TOTAL		16	15	43	50	124
PATOLOGIA HEMATOPOYÉTICA	Síndrome Mielodisplásico	0	0	2	1	3
	Anemia por deficiencia de hierro	0	1	2	1	4
	Púrpura Trombocitopénica idiopática	0	0	0	3	3
TOTAL		0	1	4	5	10

Tabla 3: DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIE-10 (COD-E, F, G .H)

		1995-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006	TOTAL
TRANSTORNOS ENDOCRINOS Y DEL METABOLISMO	Diabetes Mellitus no insulino dependiente	2	4	28	22	56
	Otras Diabetes Mellitus Especificadas (complicaciones)	1	0	1	1	3
	Enanismo	0	0	1	0	1
	Obesidad	1	1	0	1	3
	Hiperlipidemia Mixta	2	1	0	3	6
	Hipercolesterolemia Pura	3	2	2	1	8
	Transtorno Metabólico de carbohidratos y lípidos	0	3	0	0	3
	Transtorno del metabolismo del calcio	0	1	0	0	1
	Mucopolisacaridosis Tipo II	0	0	0	1	1
TOTAL		9	12	32	29	82
PATOLOGÍA DE LOS TRANSTORNOS MENTALES	Esquizofrenia	2	1	1	1	5
	Transtorno Psicótico Agudo	3	0	0	0	3
	Episodio maniaco	1	0	0	0	1
	Disfunción sexual	1	1	2	0	4
	Transtorno afectivo bipolar	0	0	0	4	4
	Transtorno Depresivo Recurrente	1	2	0	1	4
	Transtorno de la personalidad	0	0	1	0	1
TOTAL		8	4	4	6	22
PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO	Meningitis Bacteriana	0	0	1	0	1
	Enfermedad de Parkinson	0	0	4	2	6
	Enfermedad de Alzheimer	0	0	1	0	1
	Epilepsia	0	1	0	0	1
	Migraña	2	1	0	0	3
	Polineuropatía diabética	1	1	0	2	4
TOTAL		3	3	6	4	16
PATOLOGIAS OCULAR Y DEL OIDO	Otitis Media Supurativa	3	1	0	2	6
	Glaucoma	0	4	0	0	4
TOTAL		3	5	0	2	10

Tabla 4: DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIE-10 (COD-I, J, K, L)

		1995-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006	TOTAL
PATOLOGÍA CARDIOCICULATORIA	Hipertensión Esencial	7	2	8	7	24
	Angina inestable	2	0	0	0	2
	Infarto Agudo del Miocardio	1	1	0	0	2
	Enfermedad isquémica crónica del corazón	3	0	1	0	4
	Fibrilación auricular	0	0	0	1	1
	Taquicardia Ventricular paroxística	0	0	0	1	1
	Insuficiencia Cardiaca	2	1	1	0	4
	Infarto Cerebral	0	0	1	2	3
	Embolia y Trombosis arteriales	0	0	0	1	1
	Trombosis Venosa	1	1	1	1	4
TOTAL		16	5	12	13	46
PATOLOGIA RESPIRATORIA	Sinusitis Aguda	0	3	1	0	4
	Faringoamigdalitis Aguda	3	2	0	0	5
	Bronquitis	2	0	0	1	3
	Bronquiolitis	0	0	2	0	2
	Neumonía Bacteriana	8	0	6	3	17
	Neumonía debida a Streptococcus Pneumoniae	2	3	0	3	8
	Rinitis Alérgica	1	1	0	0	2
	Pólipo Nasal	0	3	0	1	4
	Asma	7	9	6	12	34
	EPOC	1	1	4	2	8
TOTAL		24	22	19	22	87
PATOLOGIA DIGESTIVA	Esofagitis	0	0	0	2	2
	Enfermedad del Reflujo Gastroesofágico	0	1	0	0	1
	Úlcera Péptica	5	3	1	0	9
	Gastritis y duodenitis	0	0	0	1	1
	Diarrea Funcional	0	0	4	0	4
	Síndrome del Colon Irritable	0	2	3	0	5
	Peritonitis	2	1	1	0	4
	Pólipo colorectal	0	1	0	0	1
TOTAL		7	8	9	3	27
PATOLOGÍA DERMATOLOGICA	Impétigo	0	0	0	3	3
	Infección local de la Piel y del Tejido Subcutáneo	5	2	0	3	10
	Dermatitis Atópica	1	1	3	0	5
	Urticaria	0	2	0	0	2
TOTAL		6	5	3	6	20

Tabla 5: DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIE-10 (COD-M, N, O)

		1995-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006	TOTAL
PATOLOGIA DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Artritis Reumatoide Seropositiva	7	5	3	5	20
	Artritis Reumatoide Juvenil	1	3	1	0	5
	Artropatía Psoriásica	0	1	0	0	1
	Otras Artritis	3	0	0	2	5
	Poliartrosis	3	5	0	0	8
	Artropatía Hemofílica	2	0	0	0	2
	Dorsalgia	0	2	1	0	3
	Osteoporosis	0	1	1	1	3
TOTAL		16	17	6	8	47
PATOLOGIA GENITO URINARIA	Nefritis Tubulointersticial Aguda	1	1	0	0	2
	Cistitis y Uretritis	1	0	0	0	1
	Disfunción neuromuscular de la Vejiga	0	1	0	0	1
	Transtorno inflamatorio de la pelvis femenina	1	0	0	0	1
	Ulceración e inflamación vulvo vaginal	0	1	1	0	2
	Endometriosis	0	1	0	0	1
	Transtornos Menopáusicos	1	1	0	0	2
TOTAL		4	5	1	0	10
PATOLOGÍA OBSTÉTRICA	Fracaso de la inducción del Trabajo de parto	0	1	0	0	1
	Parto prematuro	0	0	1	0	1
	Preeclampsia en el embarazo	0	1	1	0	2
TOTAL		0	2	2	0	4

Tabla 6: DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIE-10 (COD-R, T, Z)

		1995-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006	TOTAL
SINTOMAS Y SIGNOS NO ESPECÍFICOS	Dolor de garganta	0	1	0	0	1
	Nausea y Vómito	1	1	2	4	8
	Dolor no clasificado	3	2	0	2	7
	Falta del desarrollo normal fisiológico esperado	0	0	1	1	2
	Salpullido y otras erupciones cutáneas no especificadas	0	1	0	0	1
TOTAL		4	5	3	7	19
TRAUMATISMOS	Esguince de Tobillo	0	1	0	0	1
	Traumatismo Intracraneal	0	0	1	0	1
	Trauma con riesgo de hemorragia no especificado	0	0	0	1	1
TOTAL		0	1	1	1	3
ATENCIÓN PRIMARIA E INMUNIZACIONES	Necesidad de Inmunización contra ciertas enfermedades virales	0	5	4	5	14
	Necesidad de Inmunización contra leishmaniasis	0	0	1	0	1
	Necesidad de Inmunización contra enfermedad bacteriana	1	0	0	1	2
	Atención para la anticoncepción	0	2	0	0	2
	Bajo peso al nacer	0	1	0	0	1
	Cuidado posterior a la cirugía	0	1	0	0	1
	Órganos y tejidos transplantados	0	2	0	0	2
TOTAL		1	11	5	6	23

GRAFICOS

GRAFICO 1: DISTRIBUCIÓN SEGÚN NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS

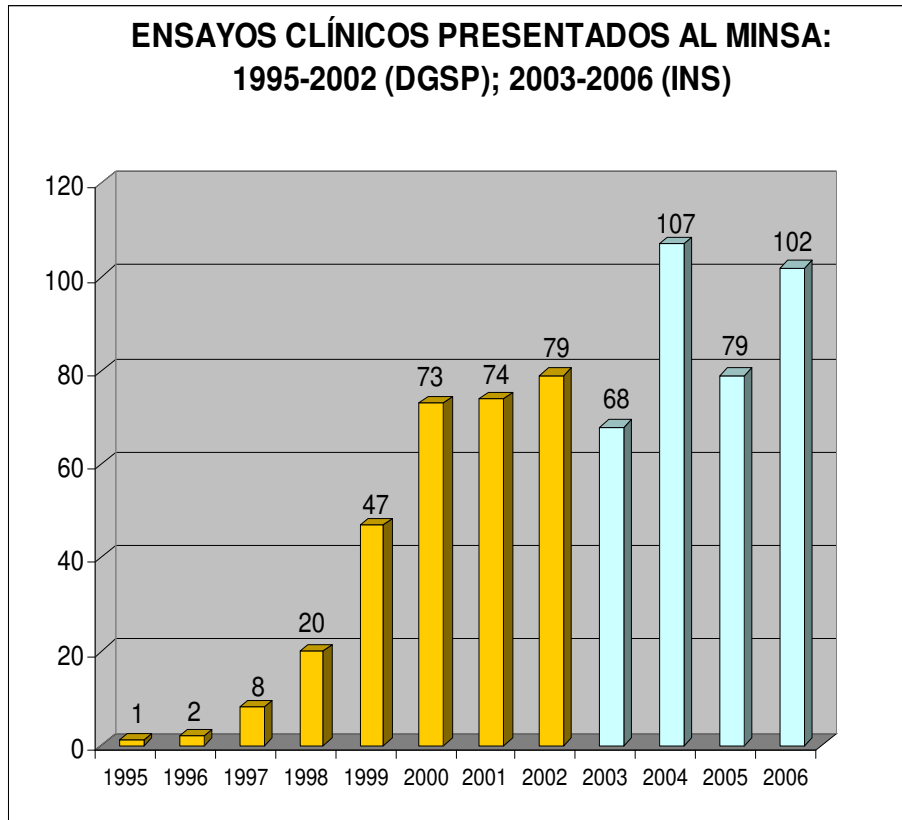


GRAFICO 2: SITUACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ENTRE LOS AÑOS 2003 AL 2006

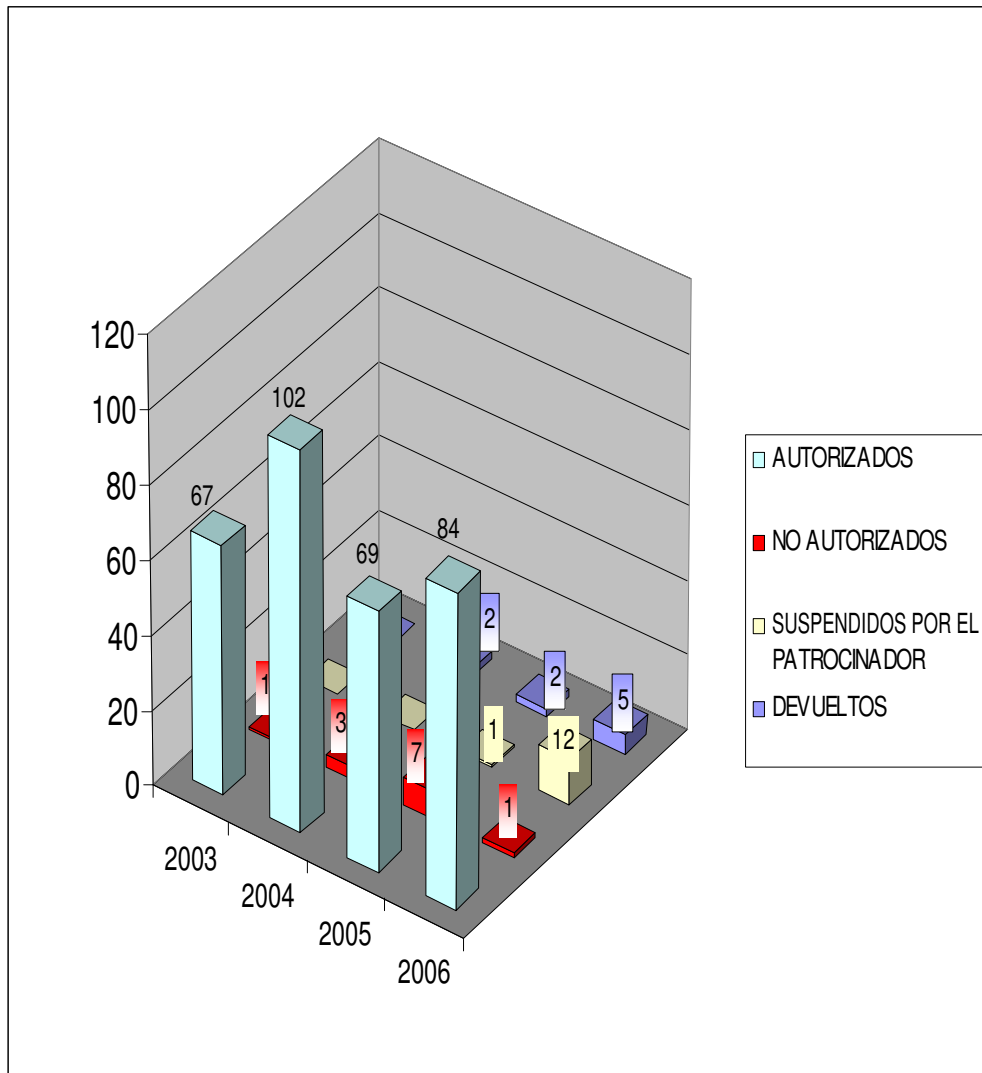


GRAFICO 3: ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN FASE DE ESTUDIO (%)

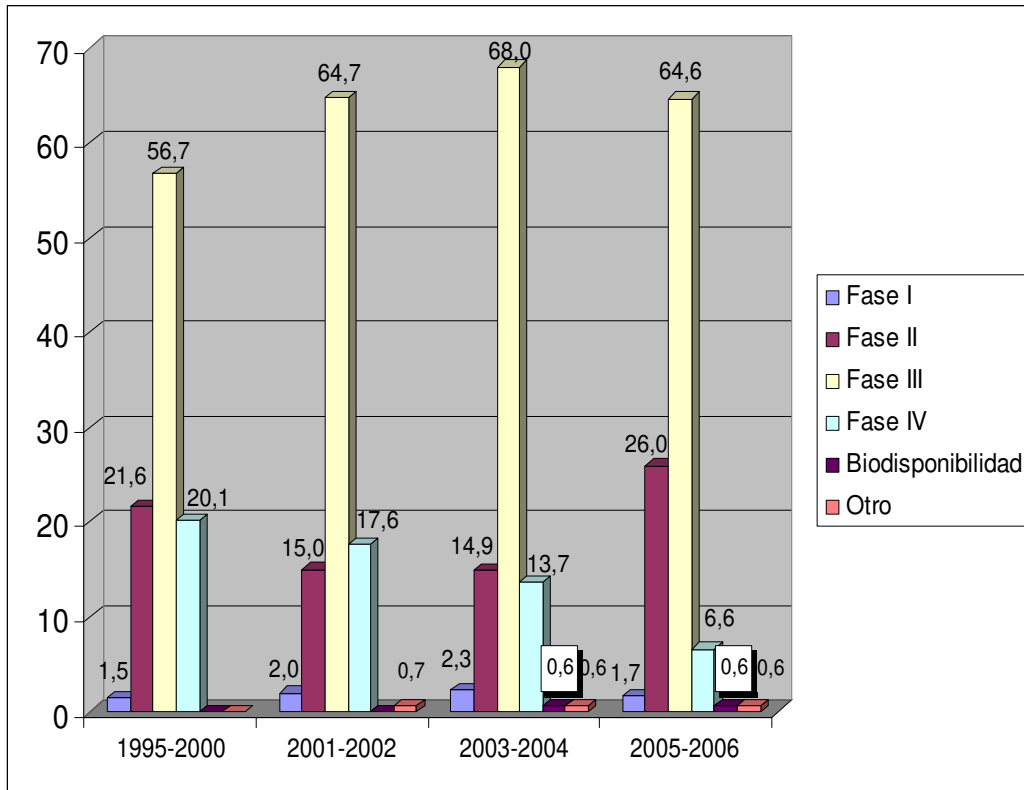
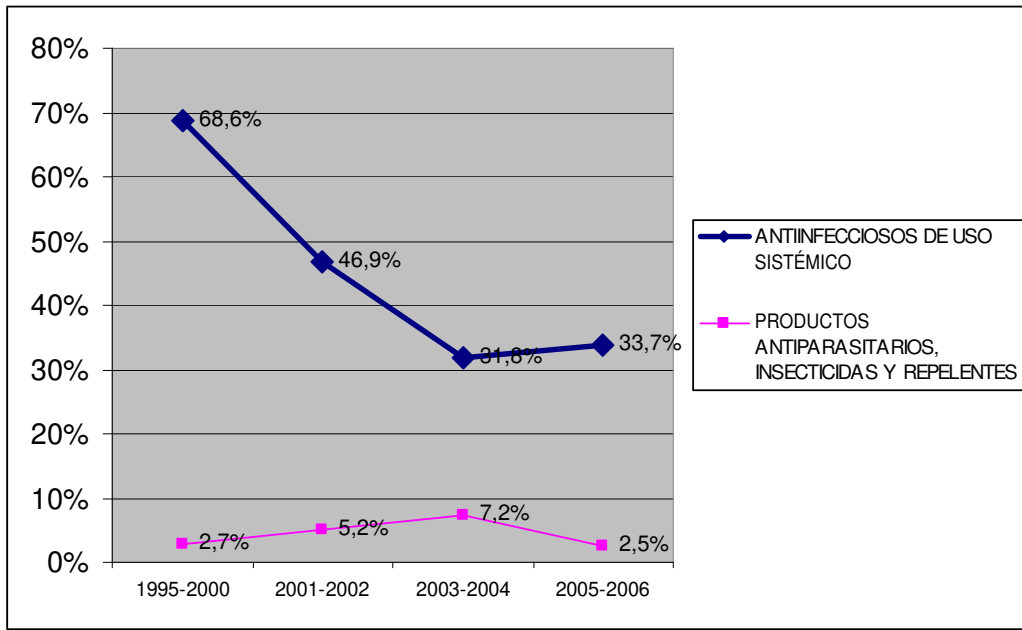
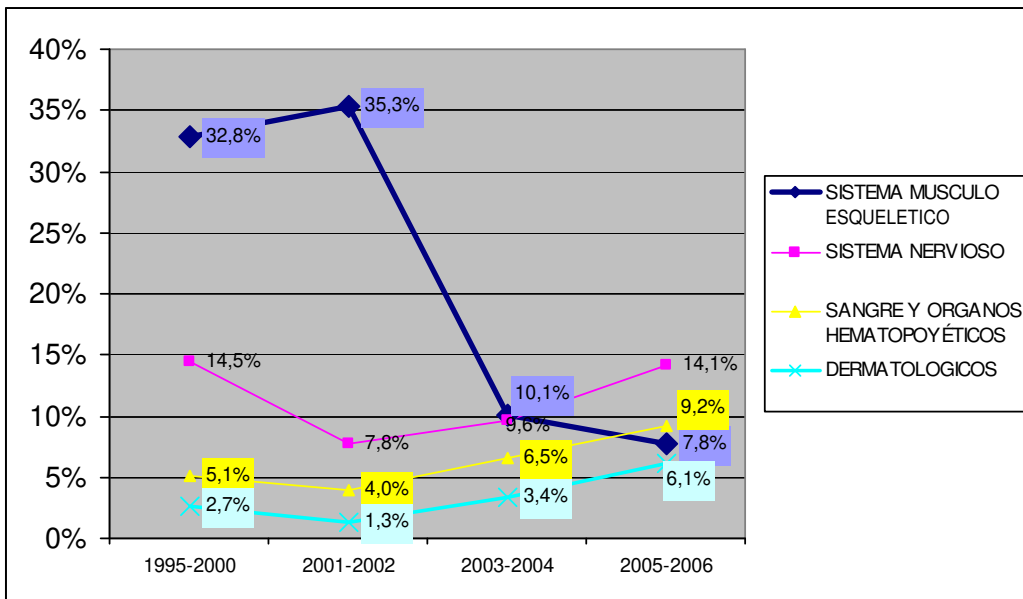
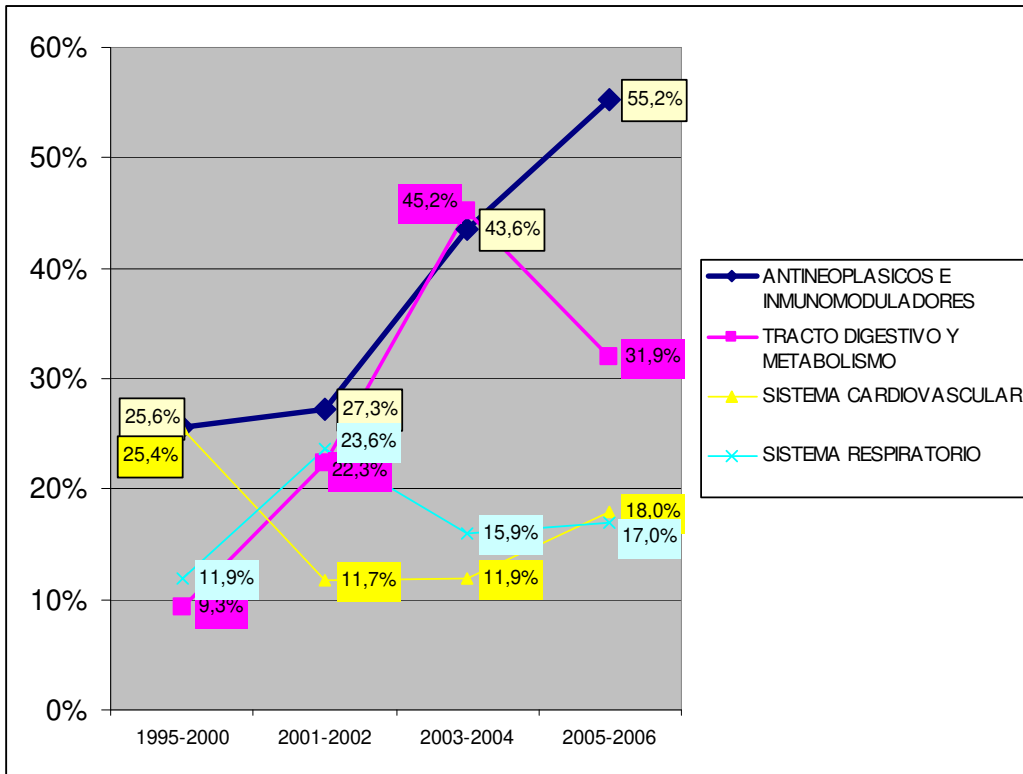


GRAFICO 4: DISTRIBUCIÓN DE INVESTIGACIONES SEGÚN PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN. CLASIFICACIÓN ATC (ANATÓMICA) (%)





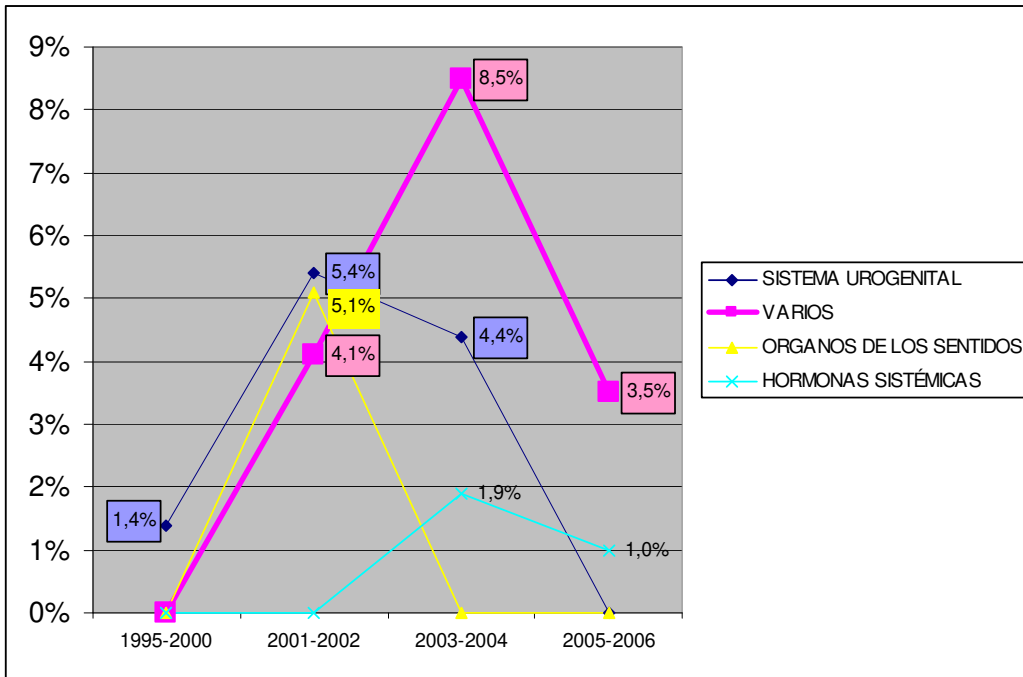
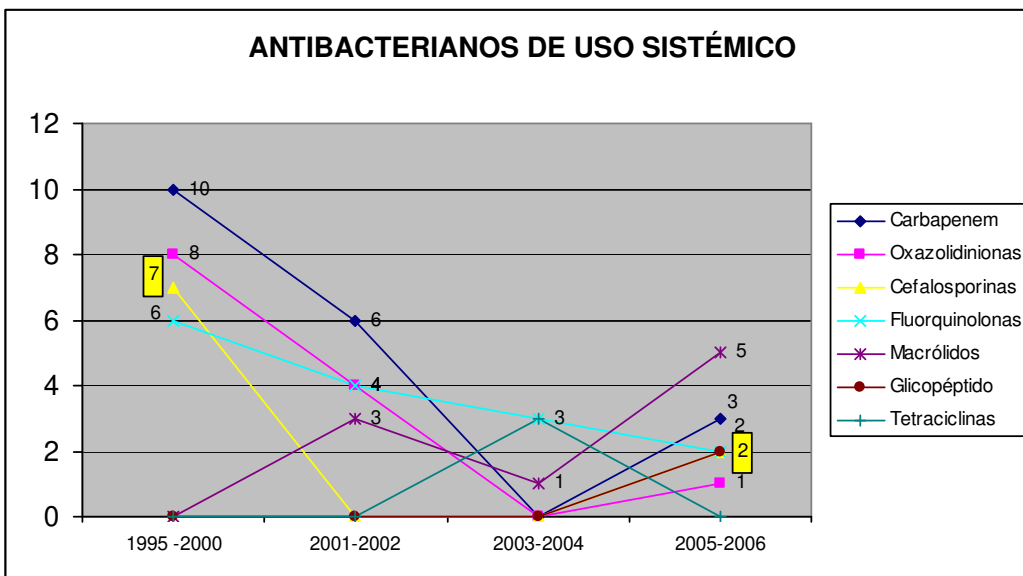
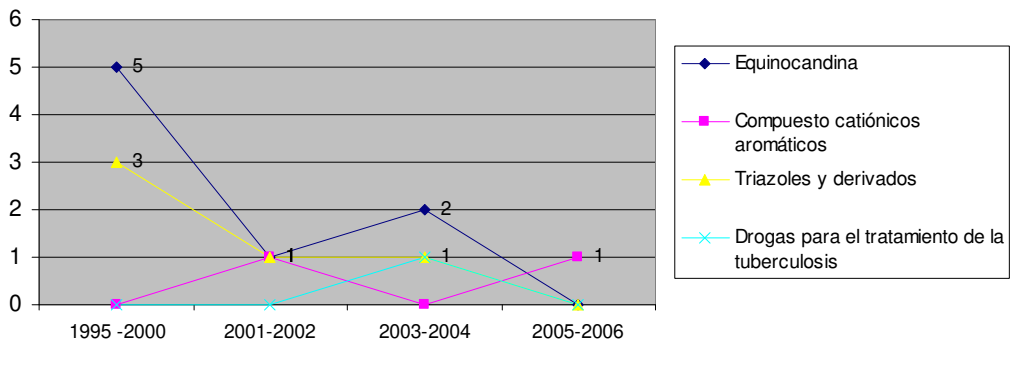


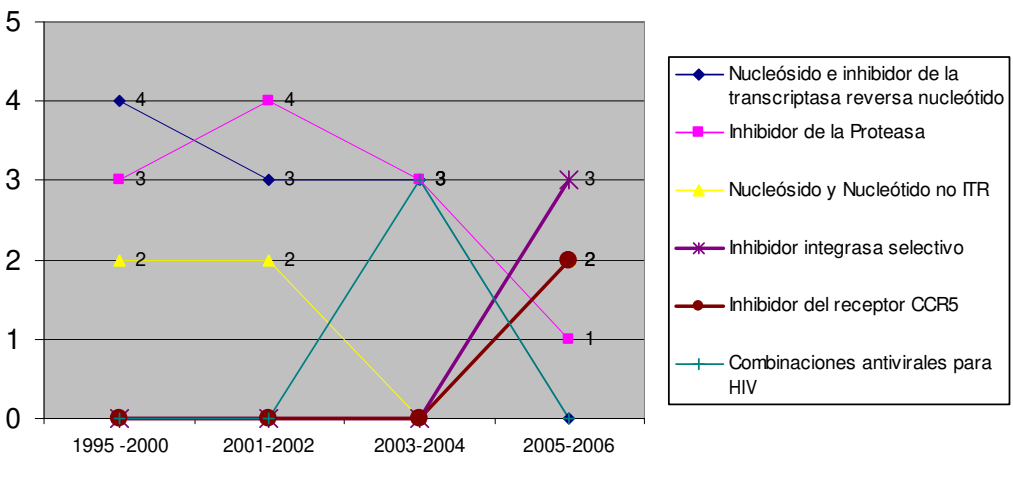
GRAFICO 5: DISTRIBUCIÓN DE INVESTIGACIONES SEGÚN PRODUCTOS CONTRA ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. CLASIFICACIÓN ATC (TERAPÉUTICA Y QUÍMICA)



ANTIMICÓTICOS Y ANTIMICOBACTERIAS



ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO



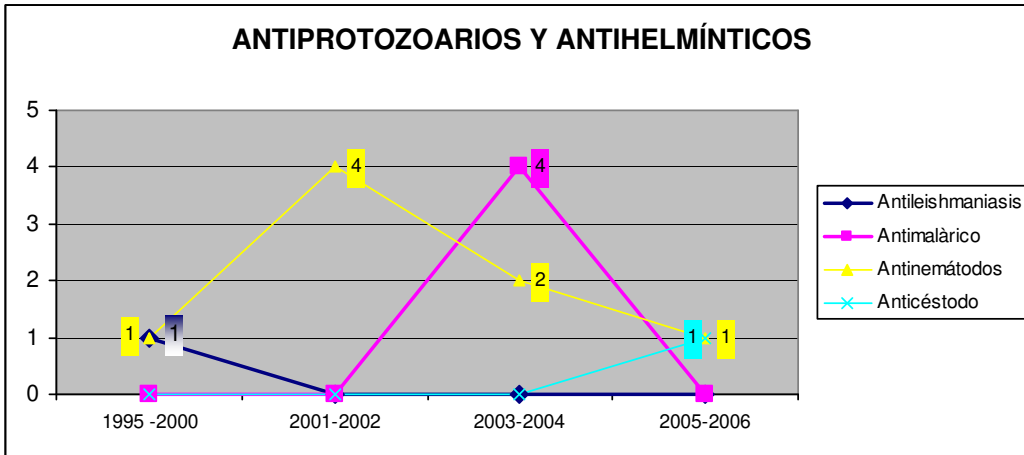
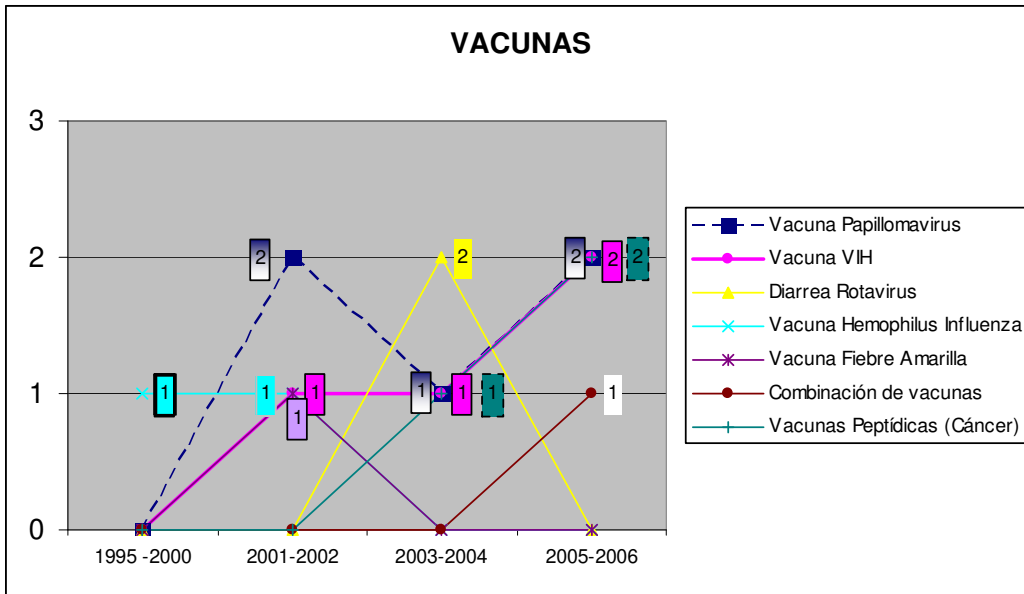
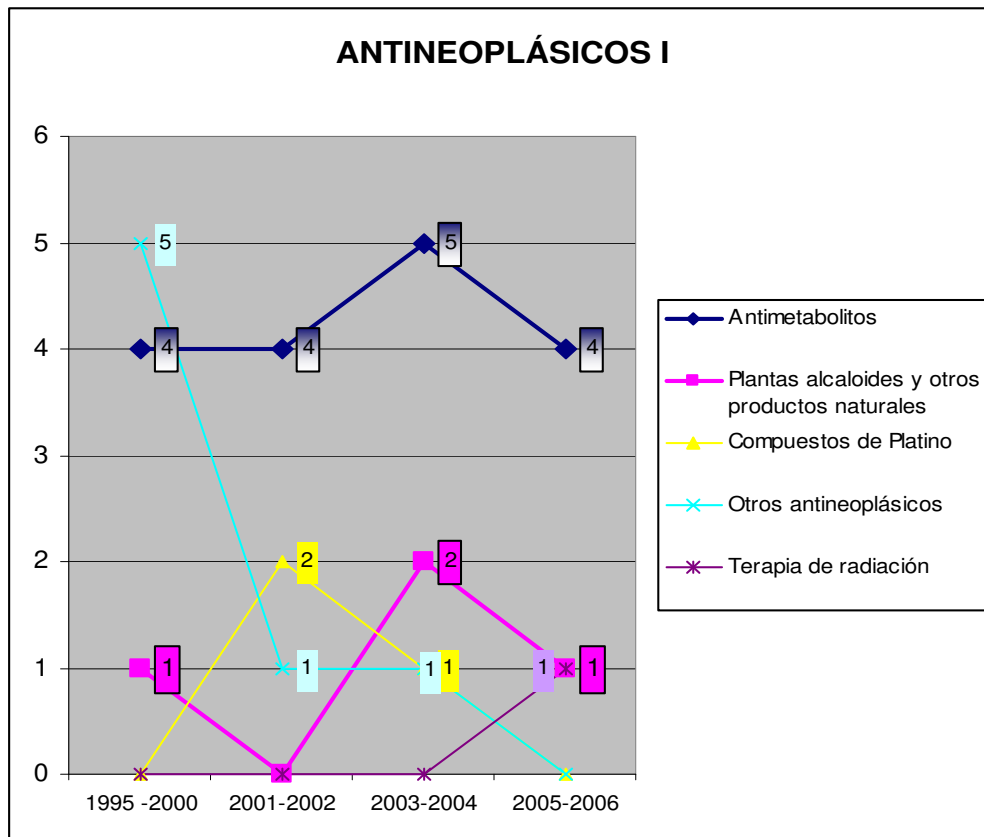
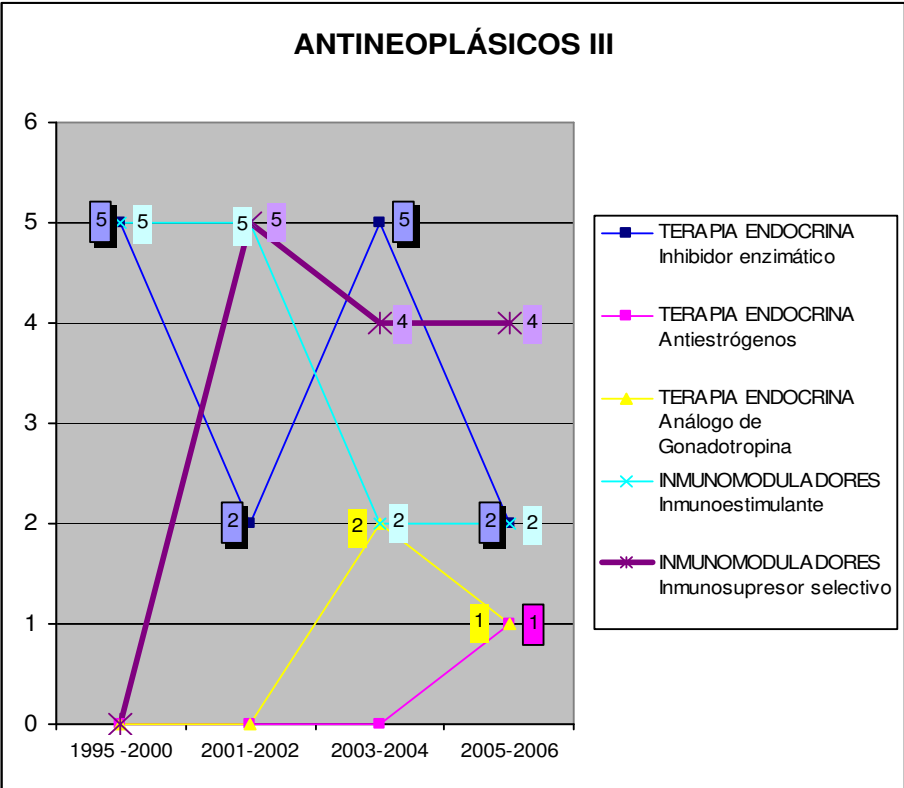
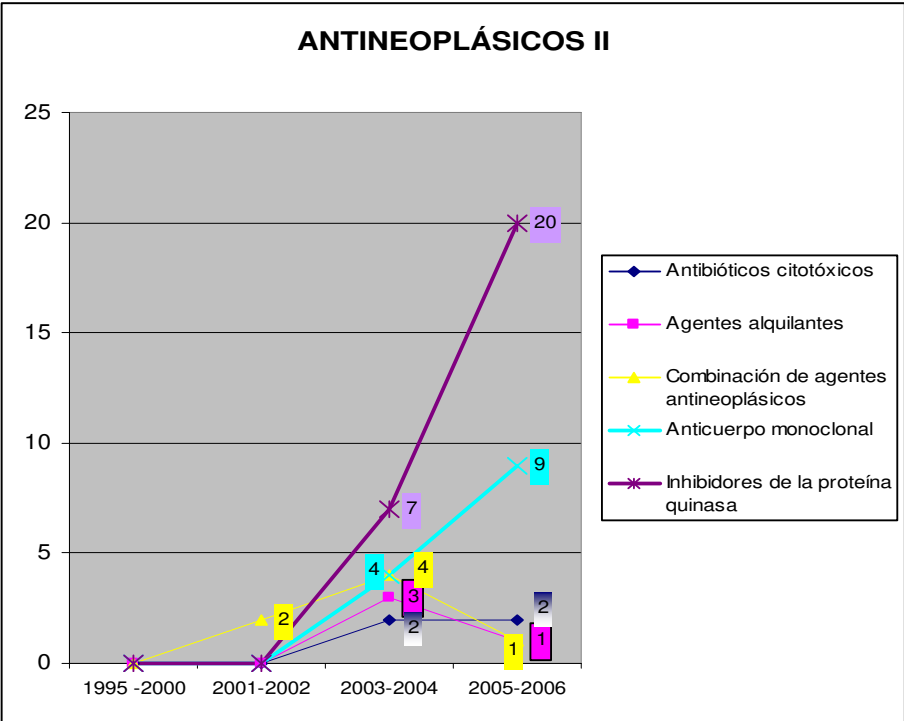
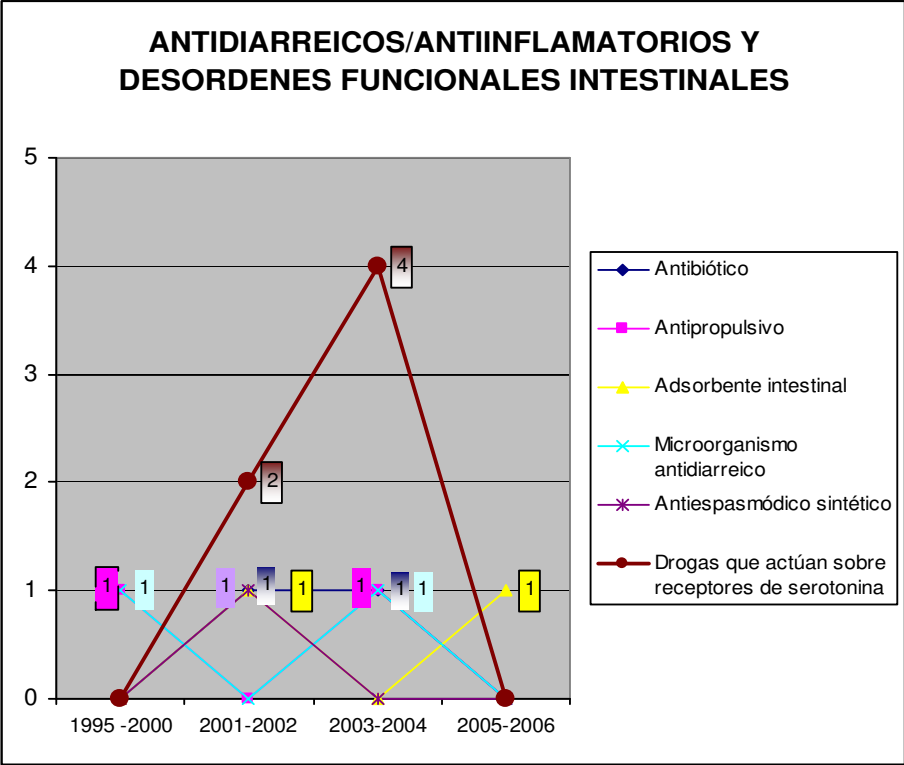
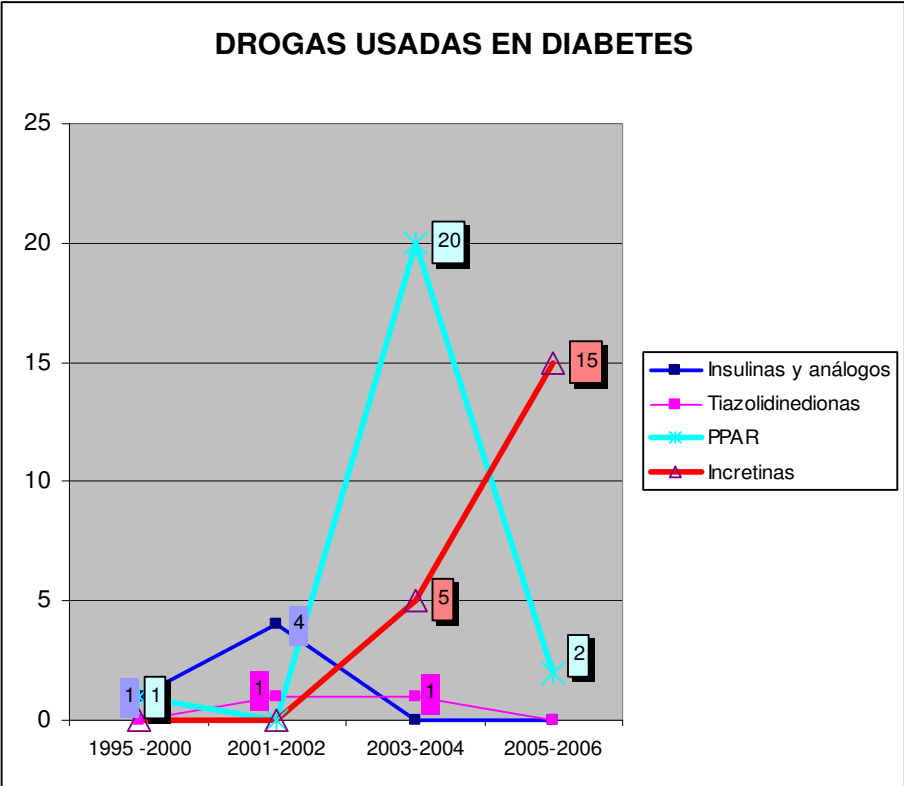


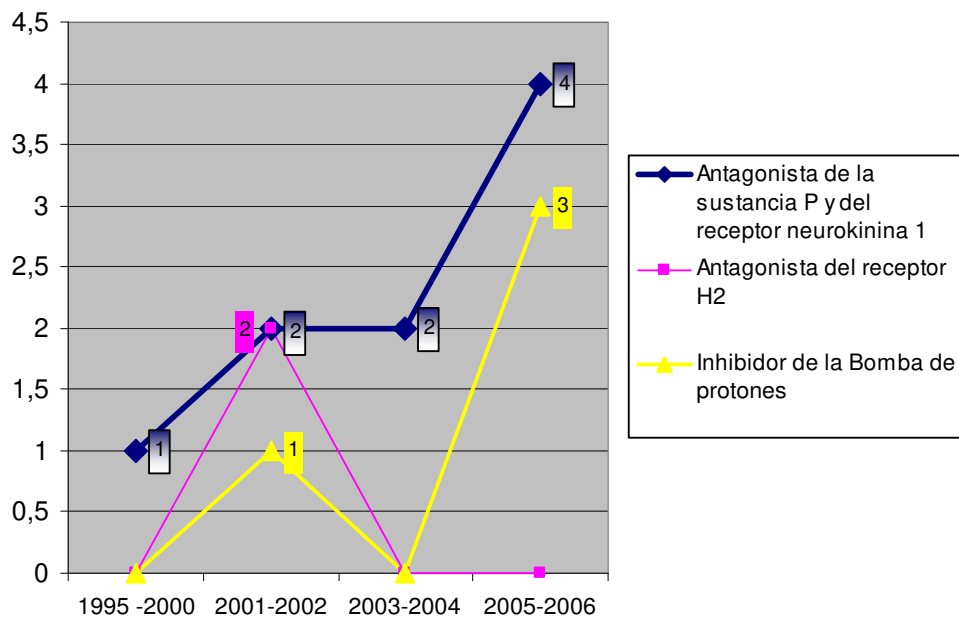
GRAFICO 6: DISTRIBUCIÓN DE INVESTIGACIONES SEGÚN PRODUCTOS CONTRA ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES. CLASIFICACIÓN ATC (TERAPÉUTICA Y QUÍMICA)



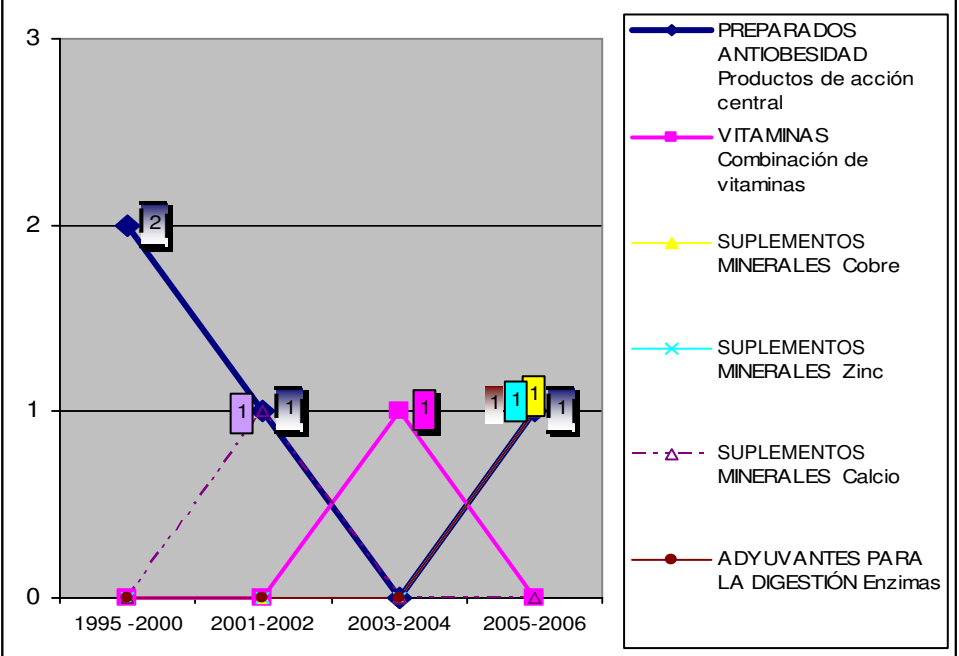




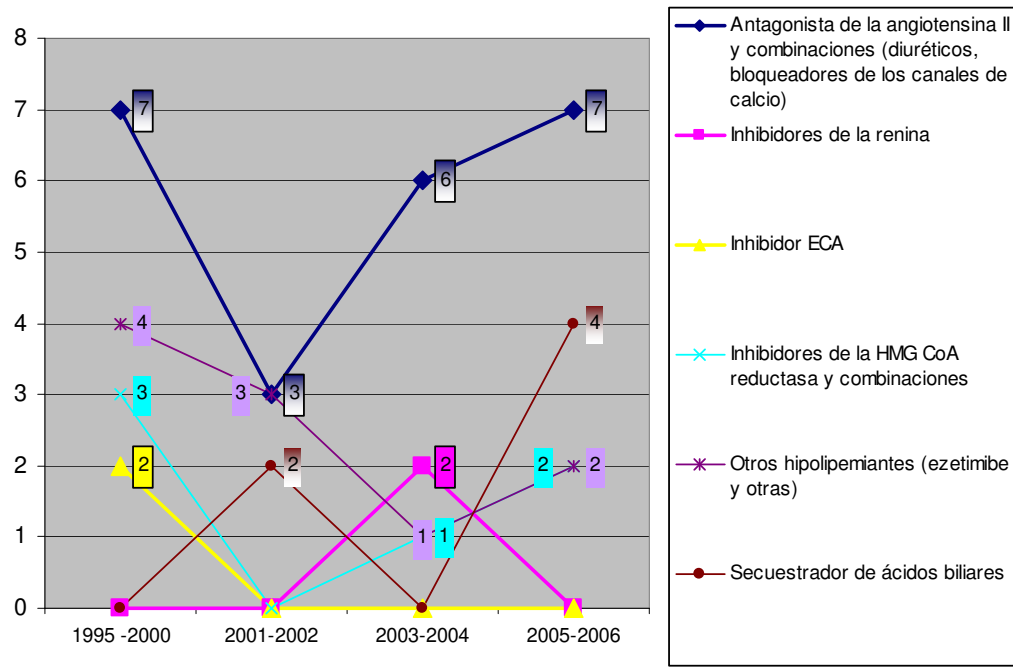
ANTIEMÉTICOS/ANTINAUSEOSOS Y ANTIÁCIDOS/ANTIULCEROSOS



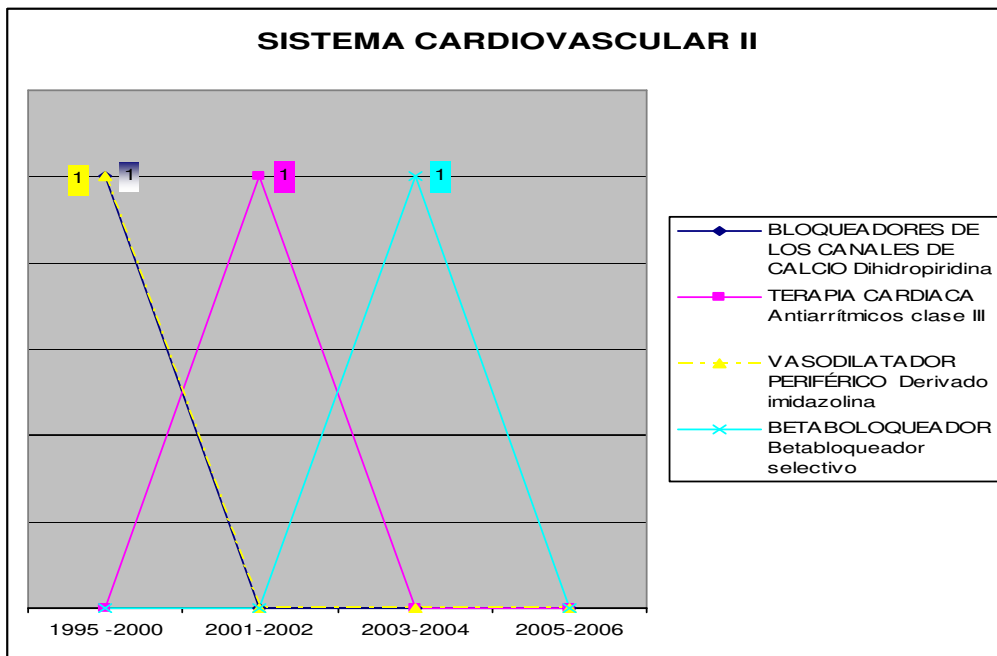
TRACTO DIGESTIVO Y METABOLISMO

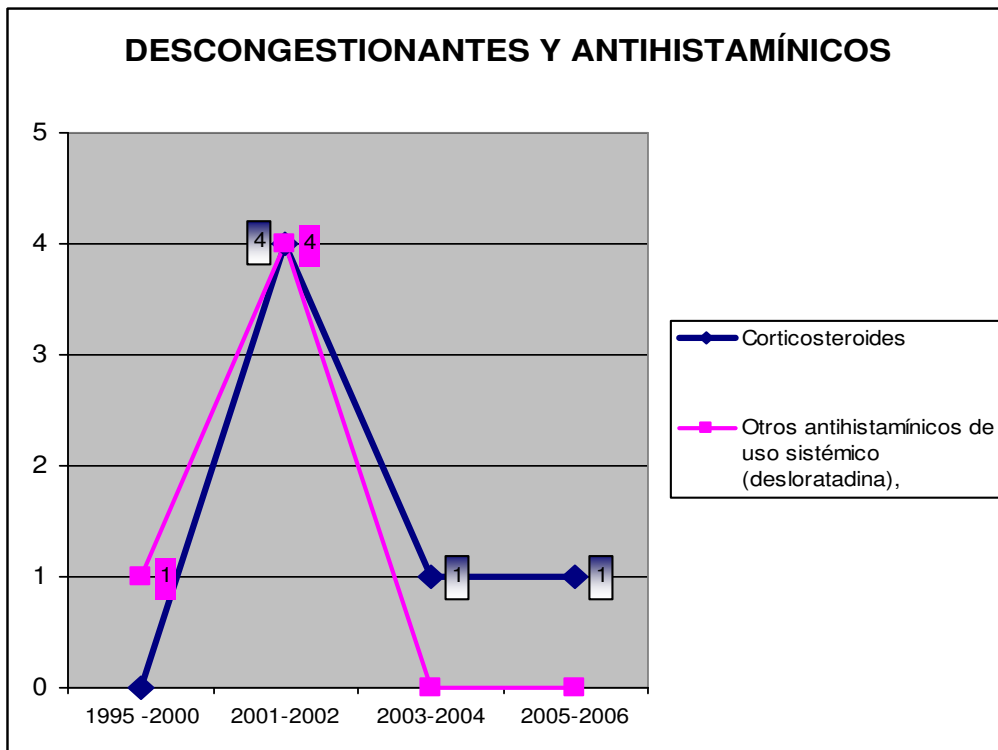
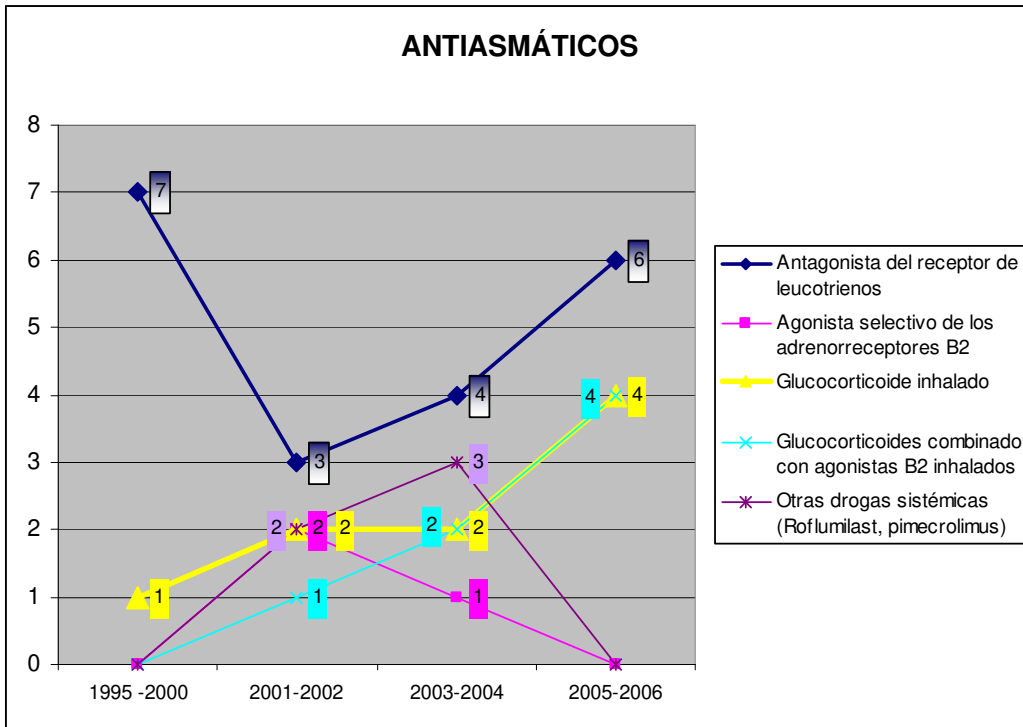


AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA Y REDUCTORES DE LÍPIDOS

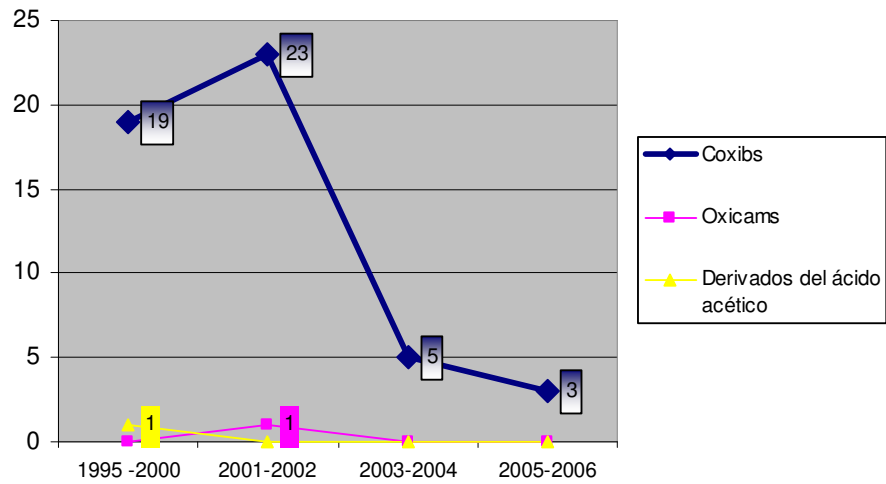


SISTEMA CARDIOVASCULAR II

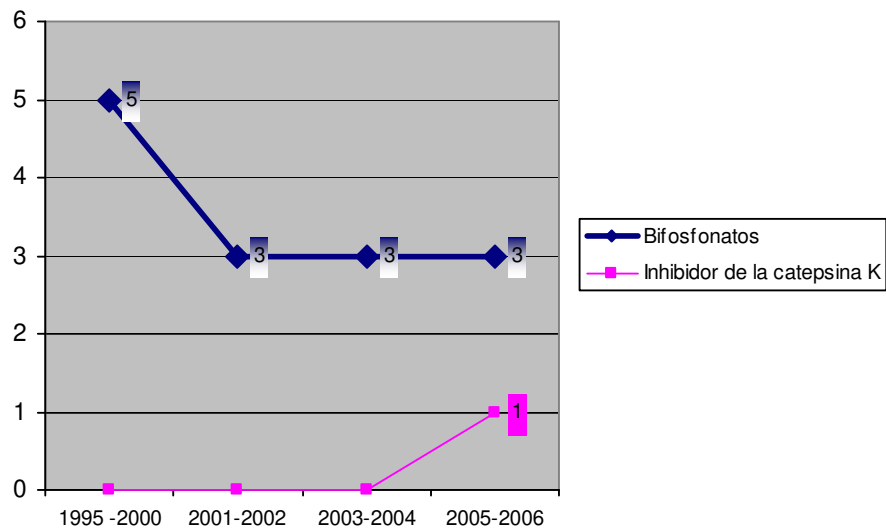




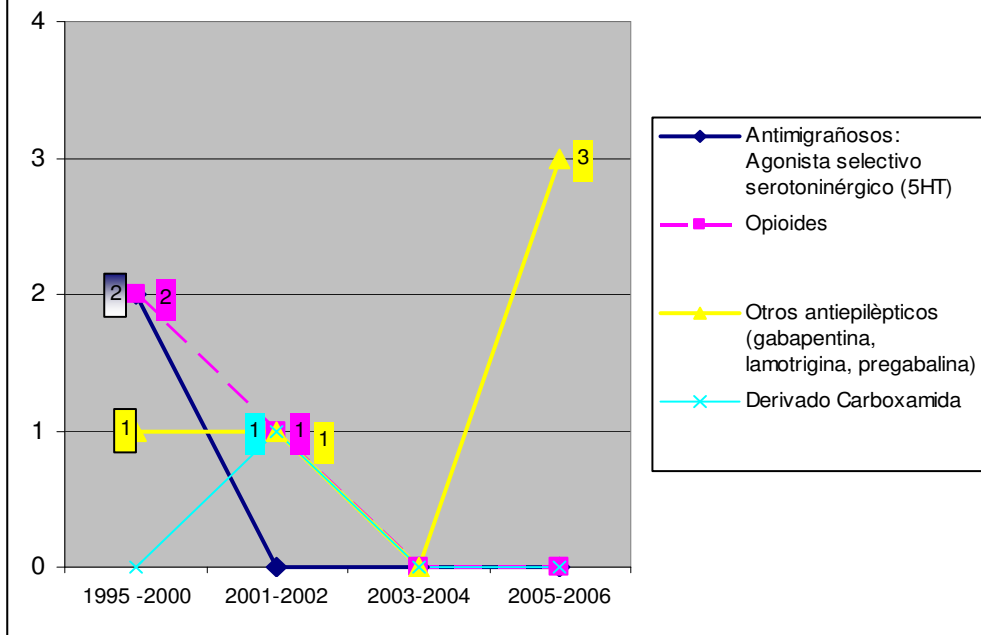
ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIREUMÁTICOS NO ESTEROIDES



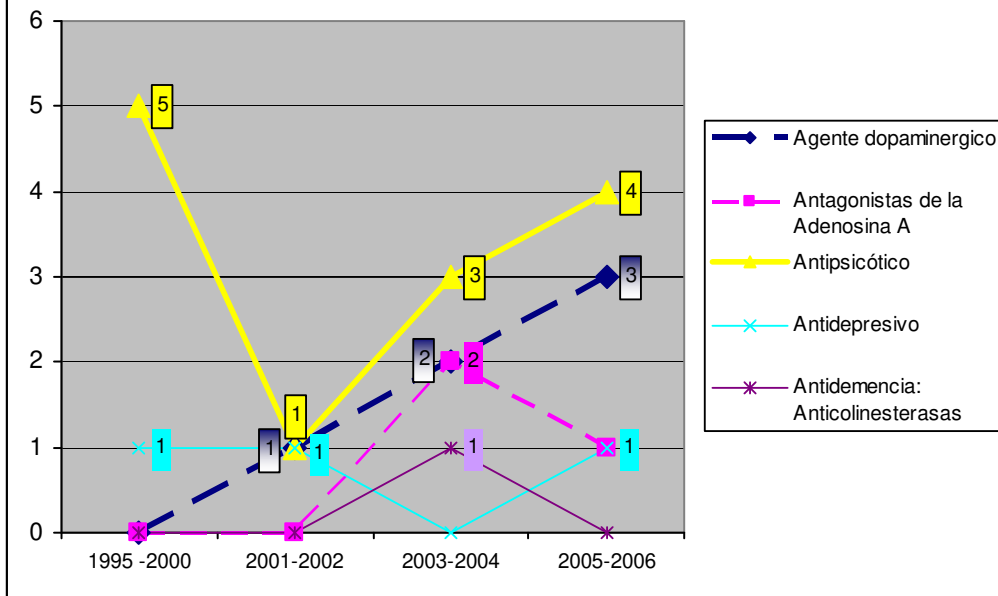
DROGAS PARA TRASTORNOS ÓSEOS



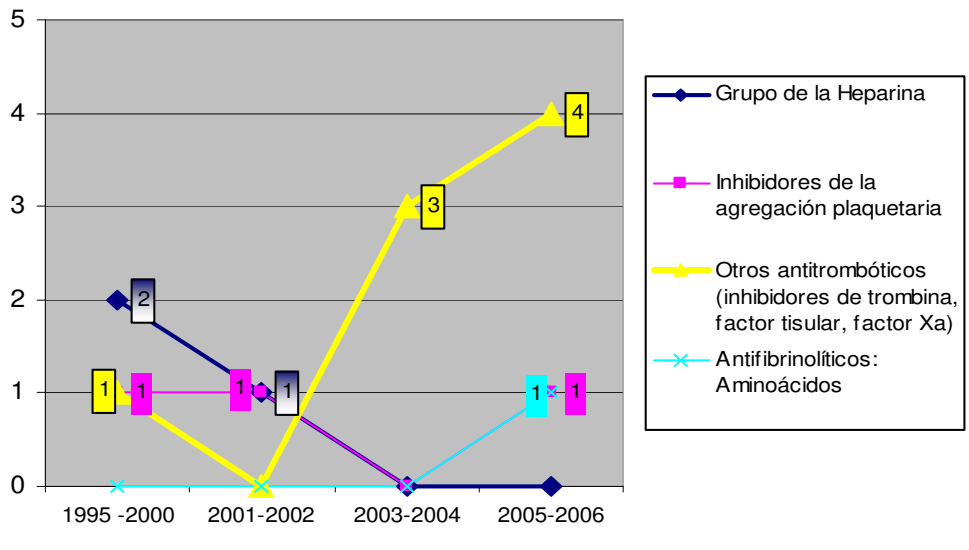
ANALGÉSICOS Y ANTIEPILEPTICOS



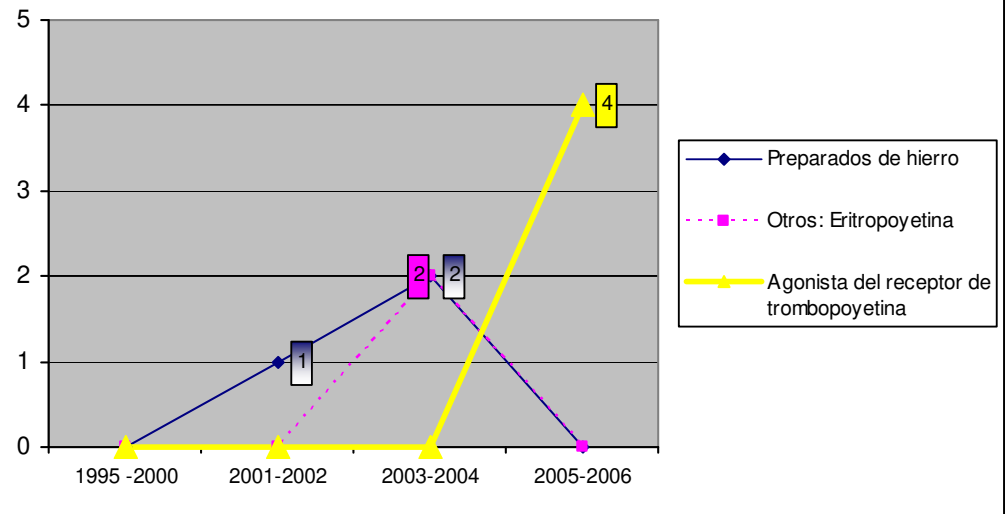
ANTIPARKINSONIANOS, PSICOLÉPTICOS Y PSICOANALÉPTICOS



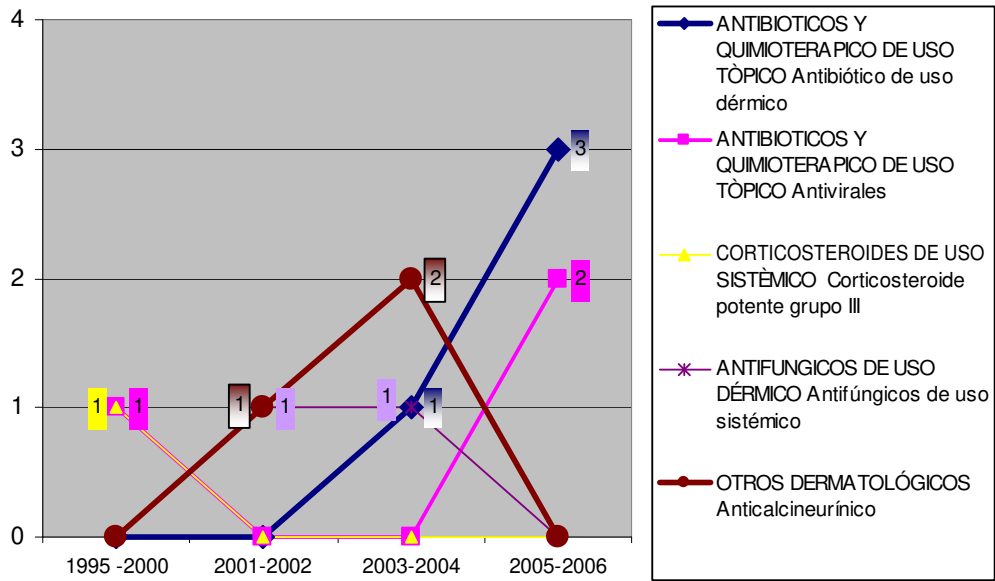
ANTITROMBÓTICOS Y ANTIHEMORRÁGICOS



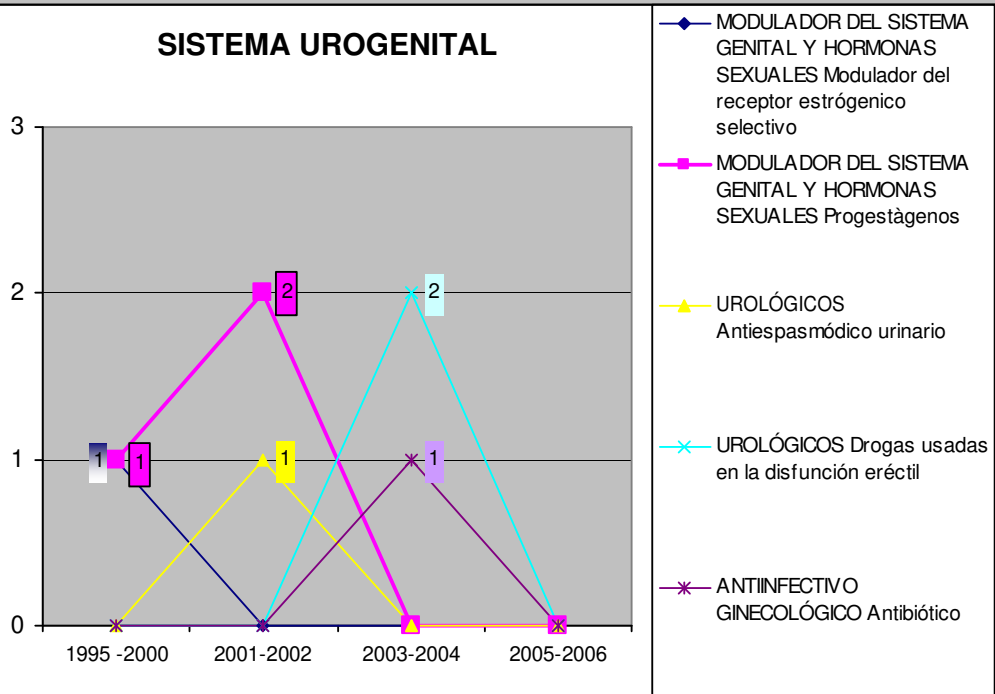
ANTIANÉMICOS Y OTROS AGENTES HEMATOLÓGICOS



DERMATOLÓGICOS



SISTEMA UROGENITAL



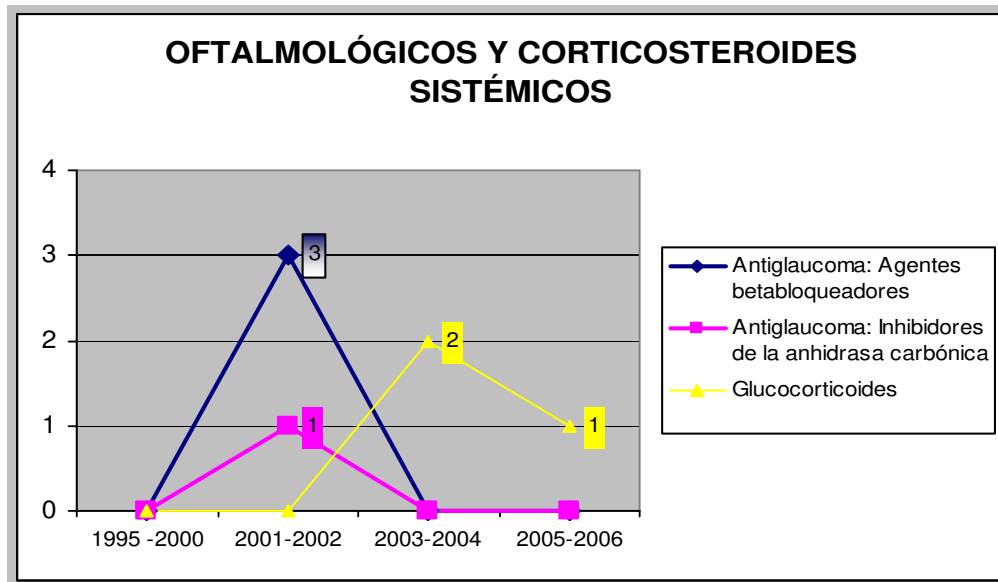
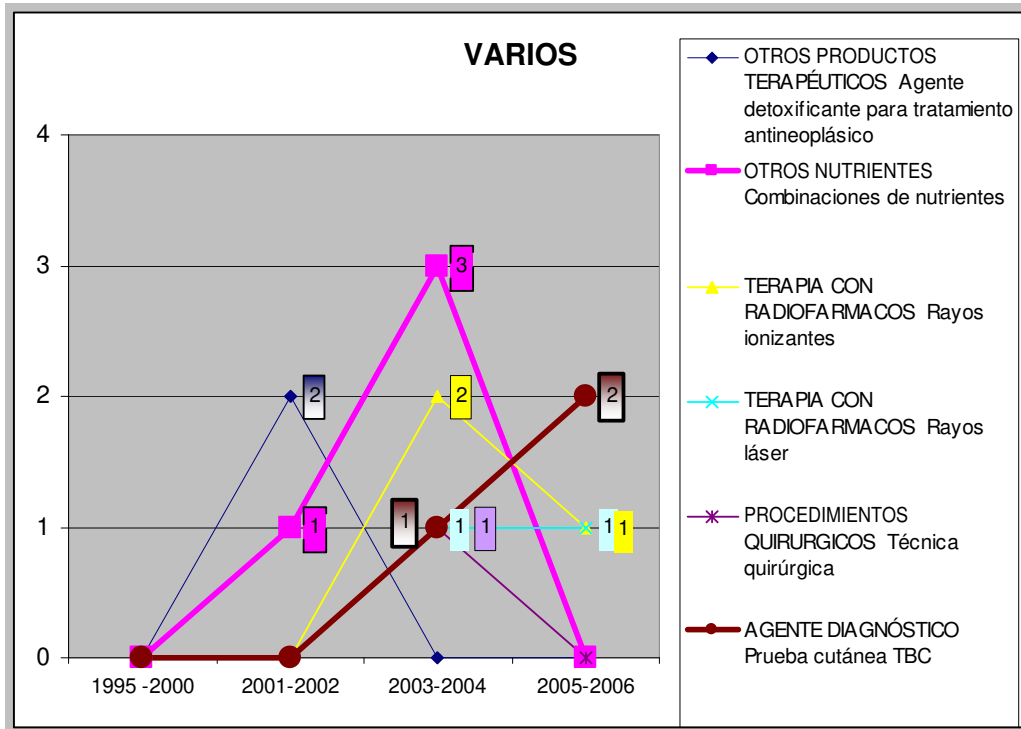


GRAFICO 7: DISTRIBUCIÓN DE INVESTIGACIONES SEGÚN PATROCINADORES Y NÚMERO DE INVESTIGACIONES POR PATROCINADOR

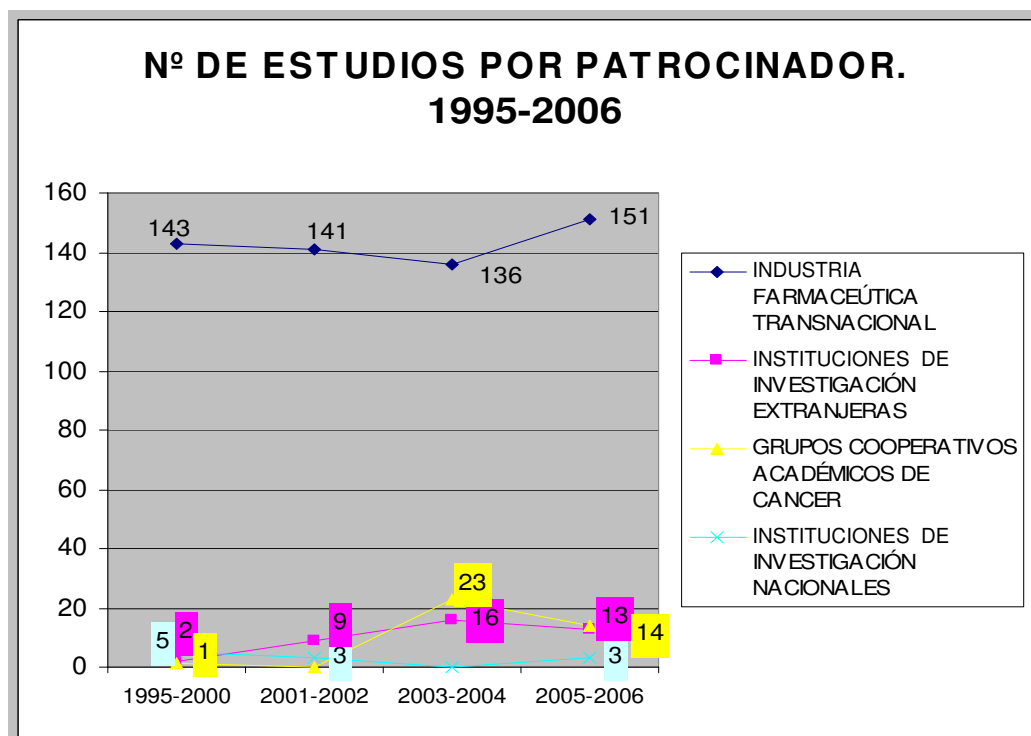
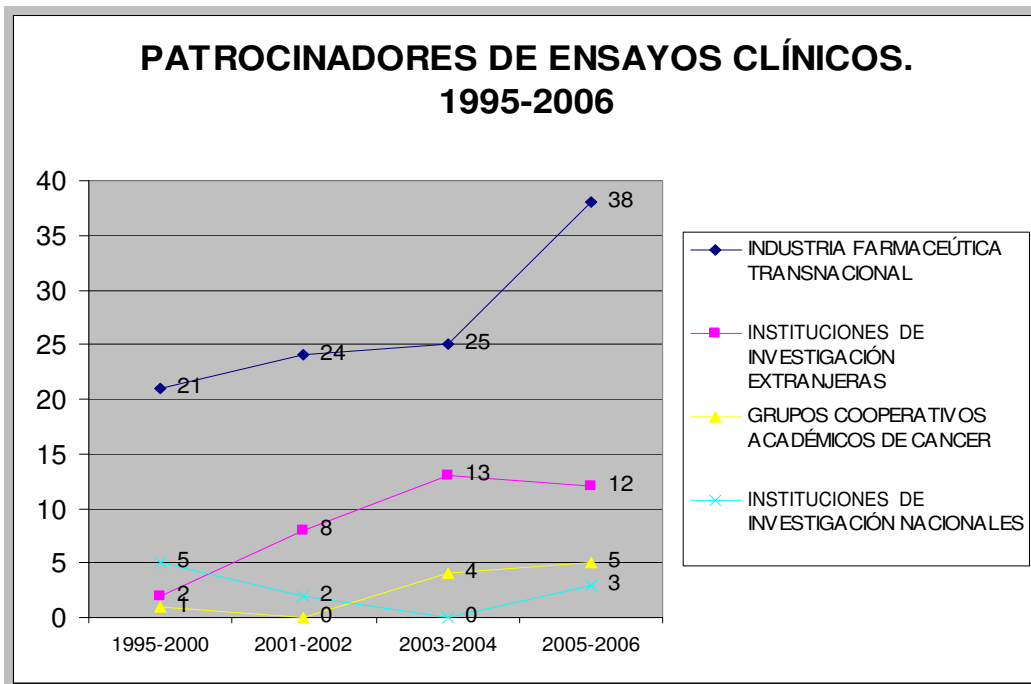
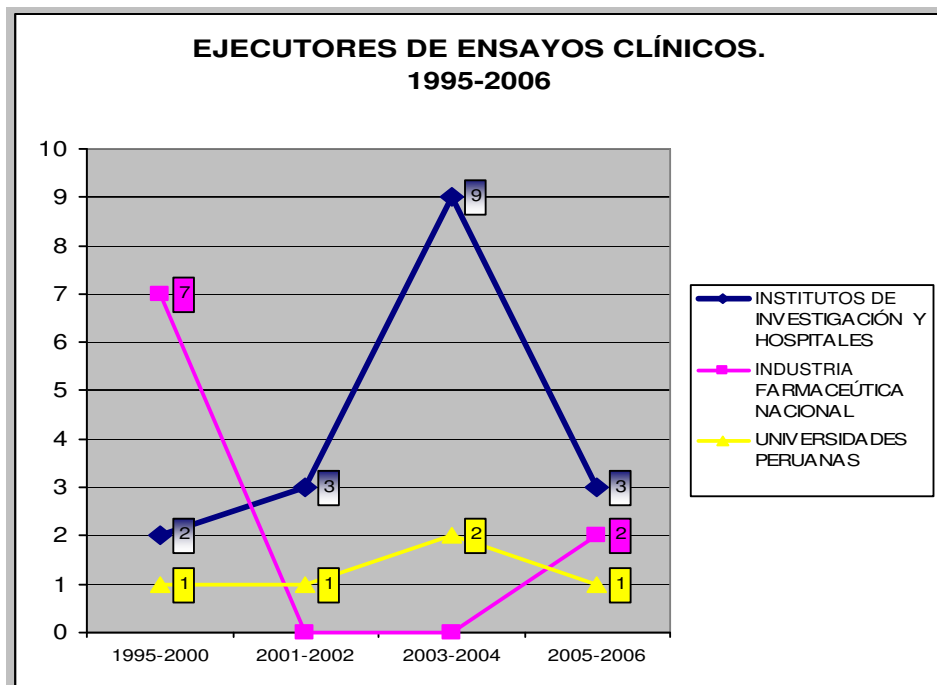
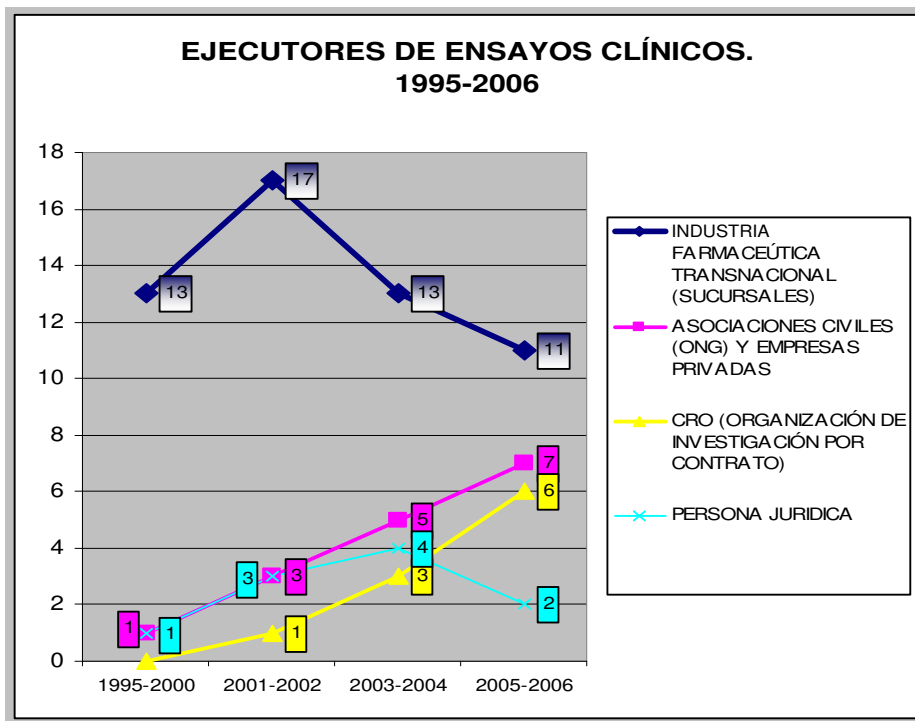
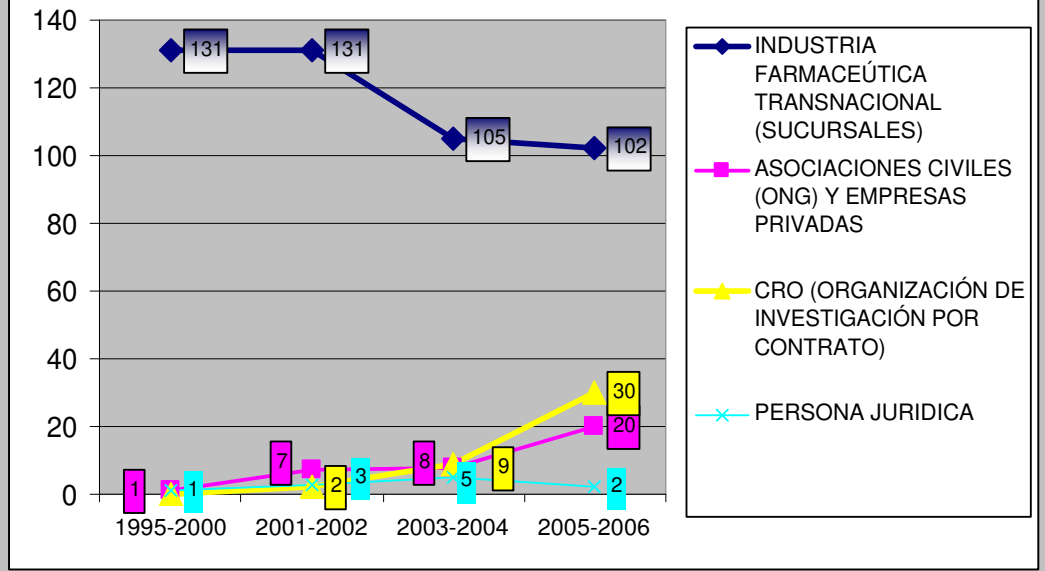


GRAFICO 8: DISTRIBUCIÓN DE INVESTIGACIONES SEGÚN EJECUTORES Y NÚMERO DE INVESTIGACIONES POR EJECUTOR



Nº DE ESTUDIOS POR EJECUTOR 1995-2006



Nº DE ESTUDIOS POR EJECUTOR 1995-2006

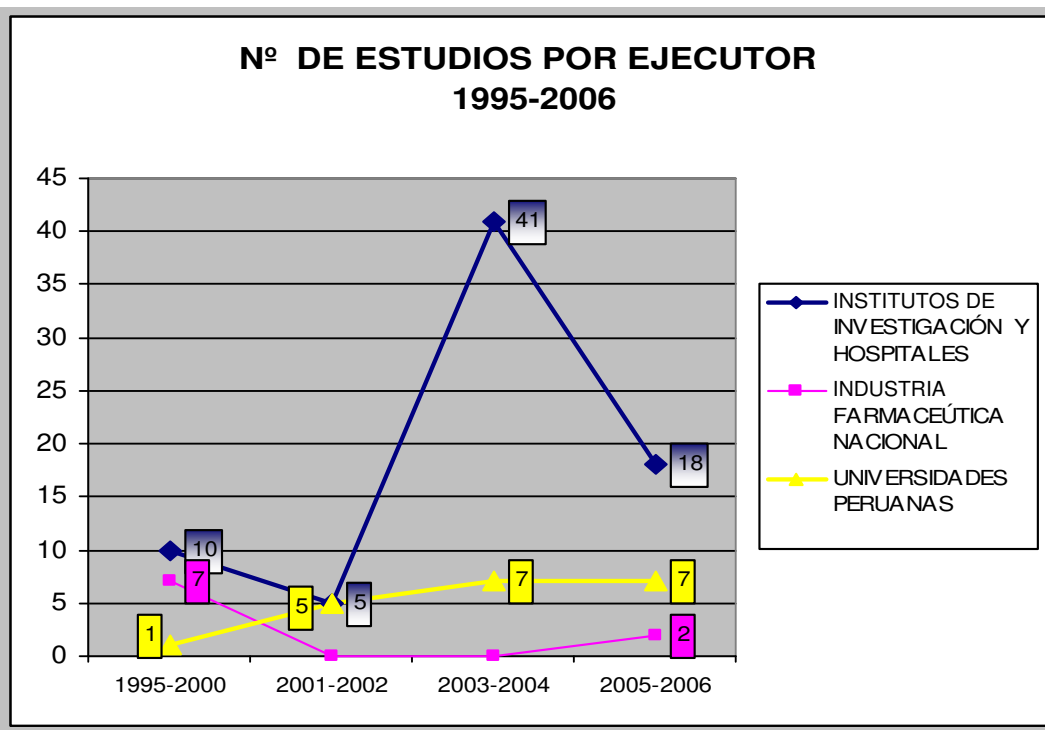
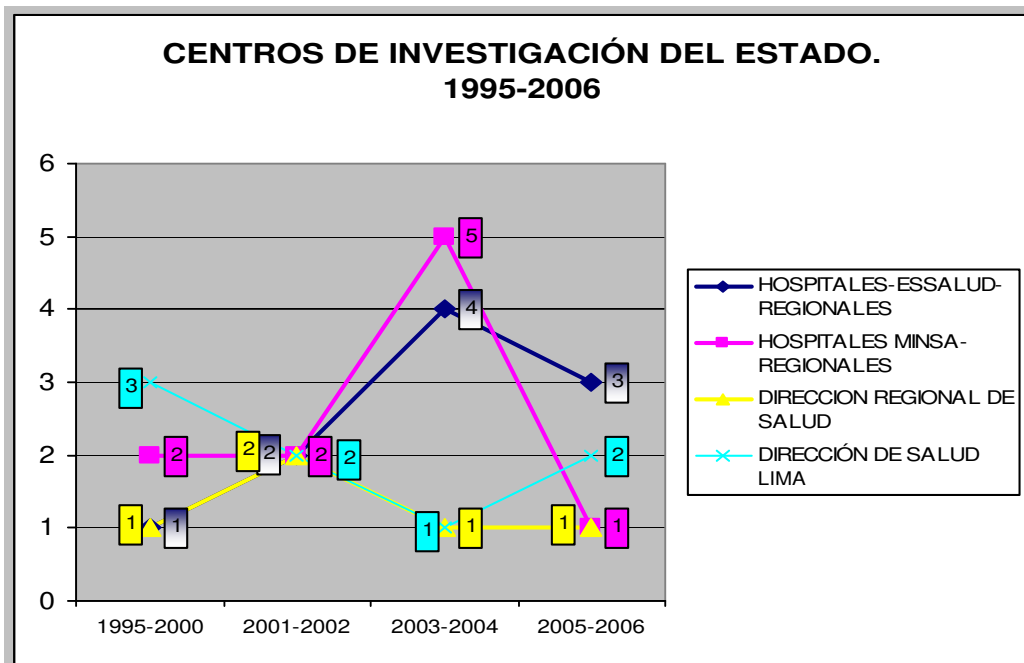
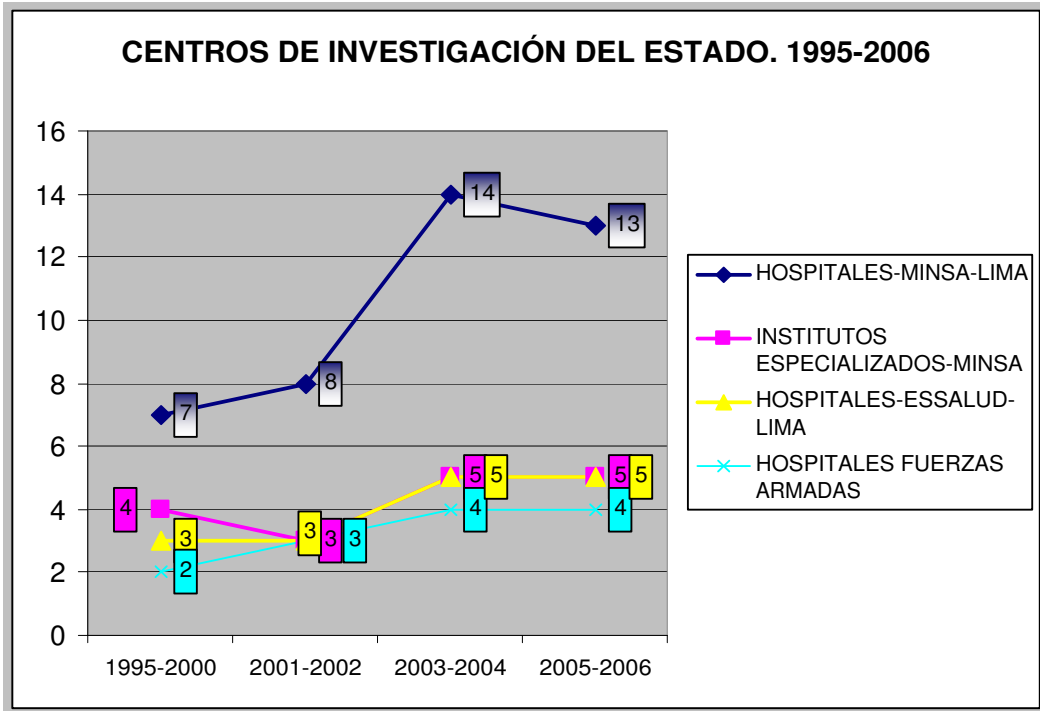
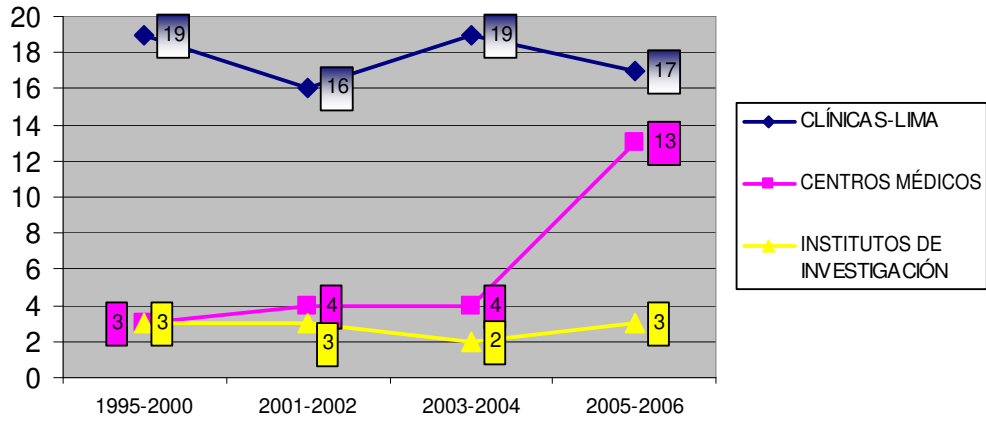


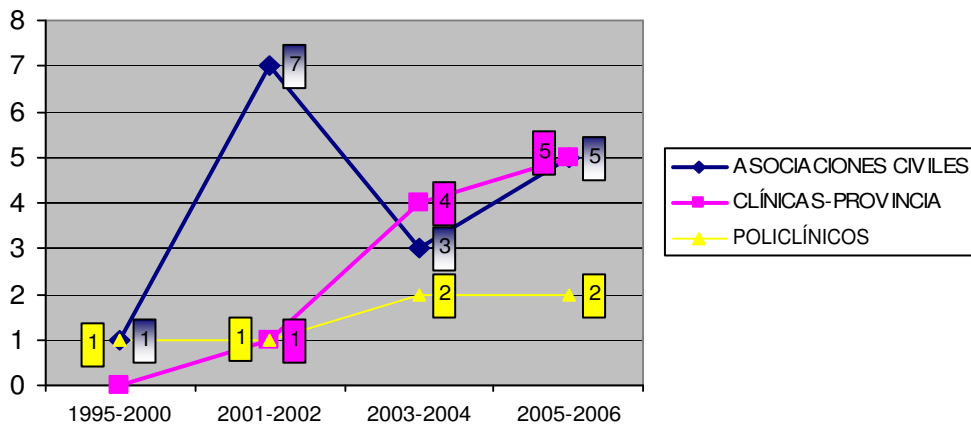
GRAFICO 9: DISTRIBUCIÓN DE INVESTIGACIONES SEGÚN CENTROS DE INVESTIGACIÓN



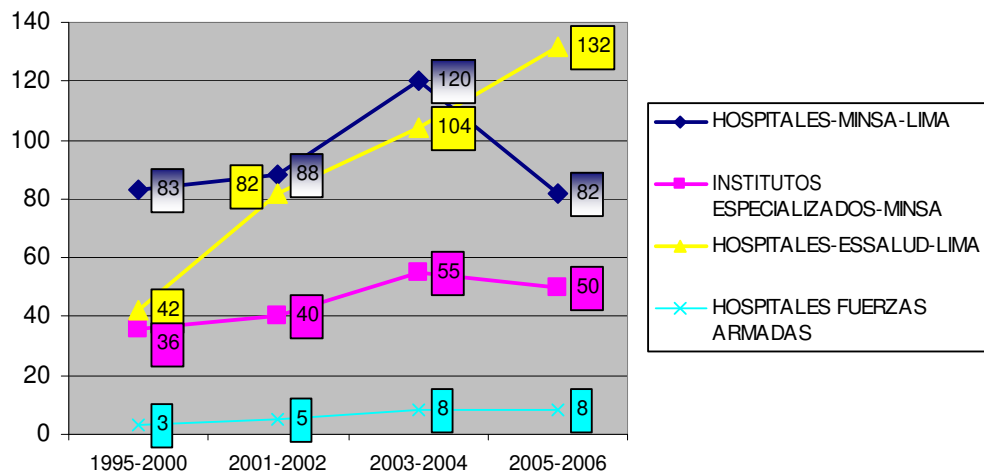
CENTROS DE INVESTIGACIÓN PRIVADOS. 1995-2006



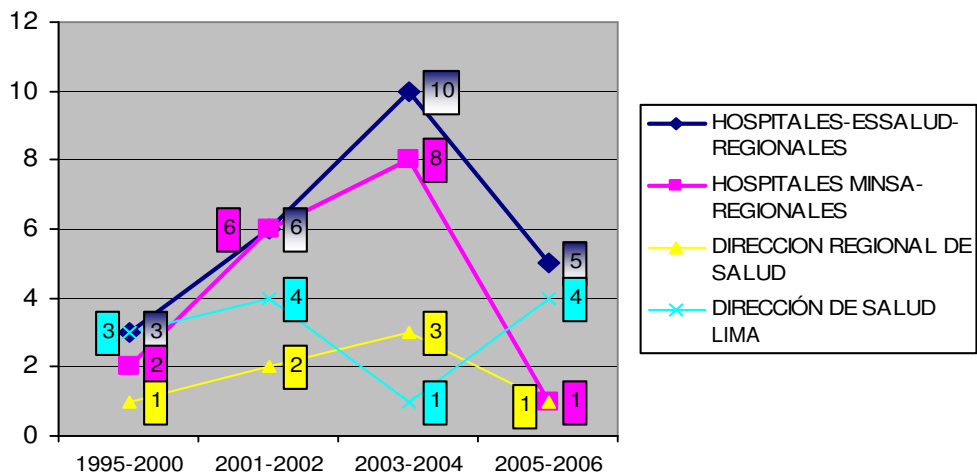
CENTROS DE INVESTIGACIÓN PRIVADOS II. 1995-2006



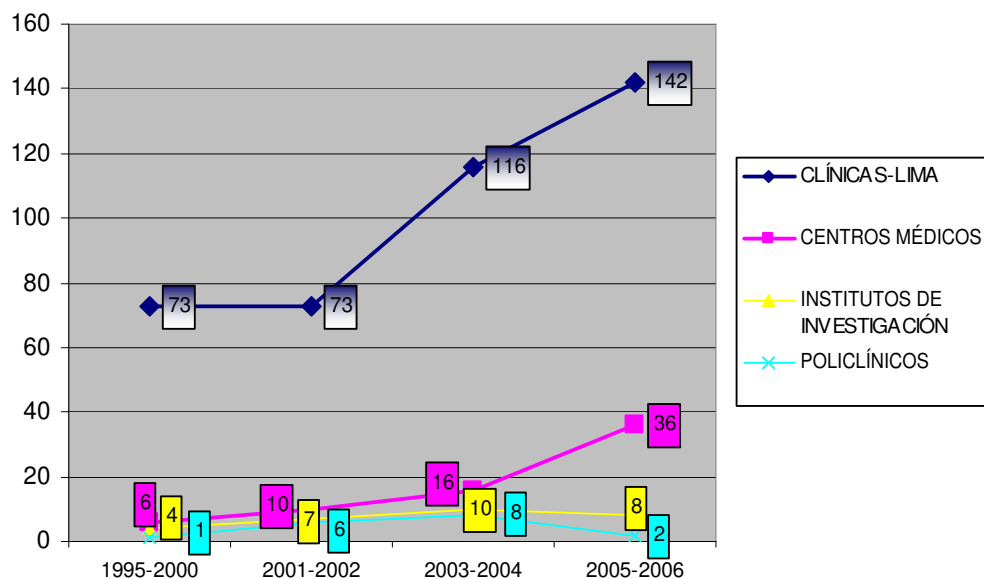
Nº DE ESTUDIOS POR CENTRO DE INVESTIGACIÓN. 1995-2006



Nº DE ESTUDIOS POR CENTRO DE INVESTIGACIÓN II. 1995-2006



Nº DE ESTUDIOS POR CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRIVADO. 1995-2006



Nº DE ESTUDIOS POR CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRIVADO II. 1995-2006

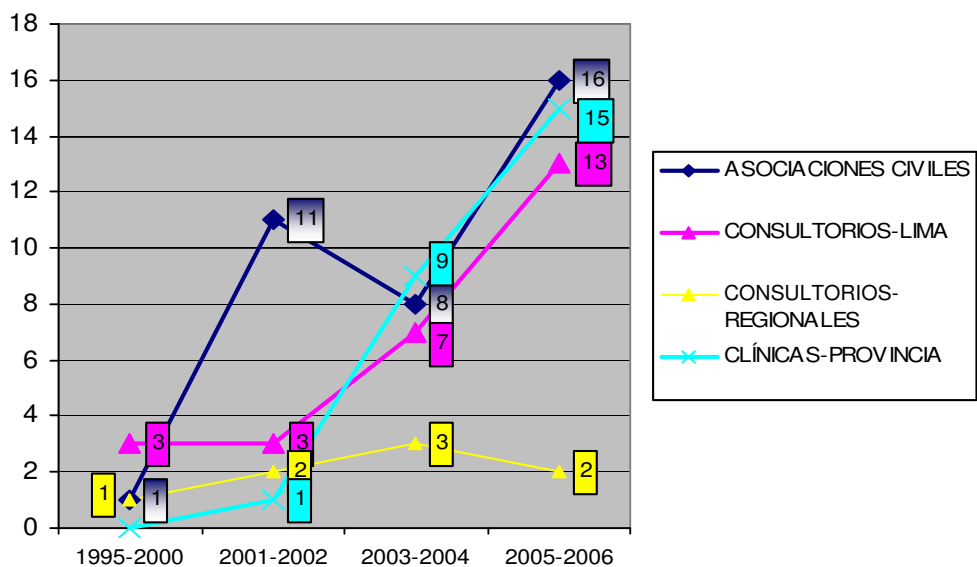
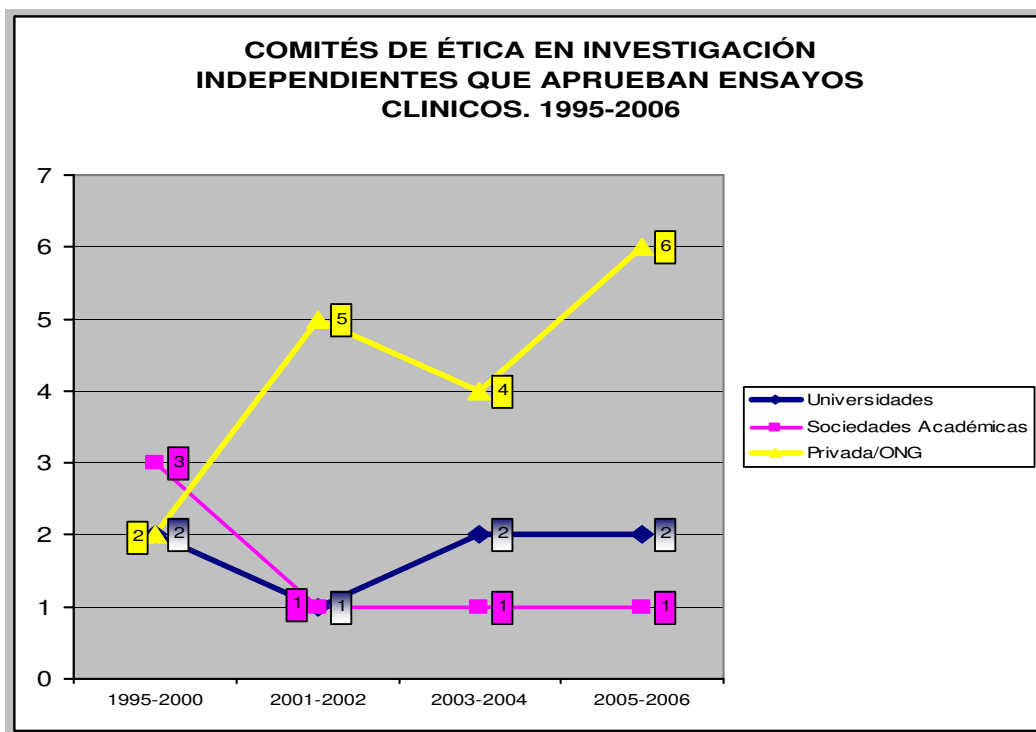
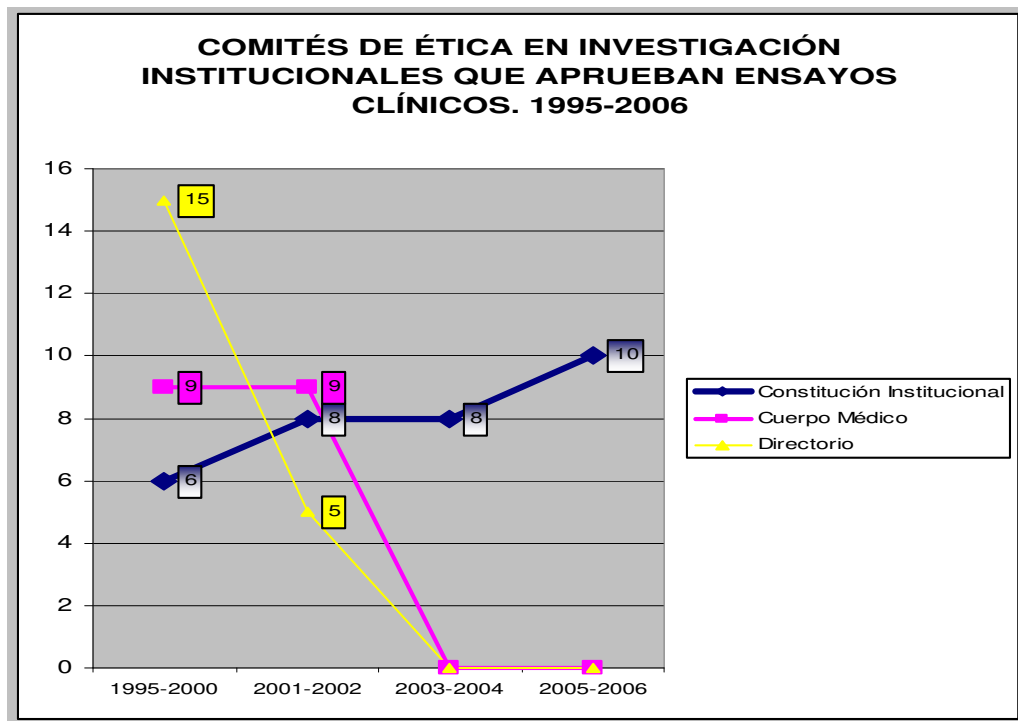
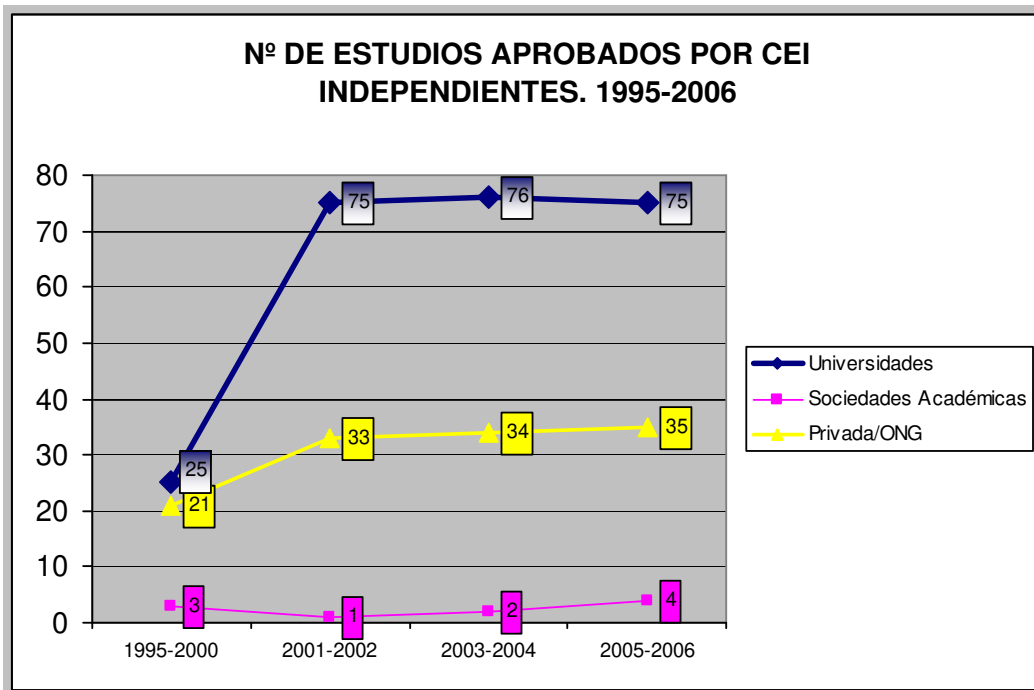
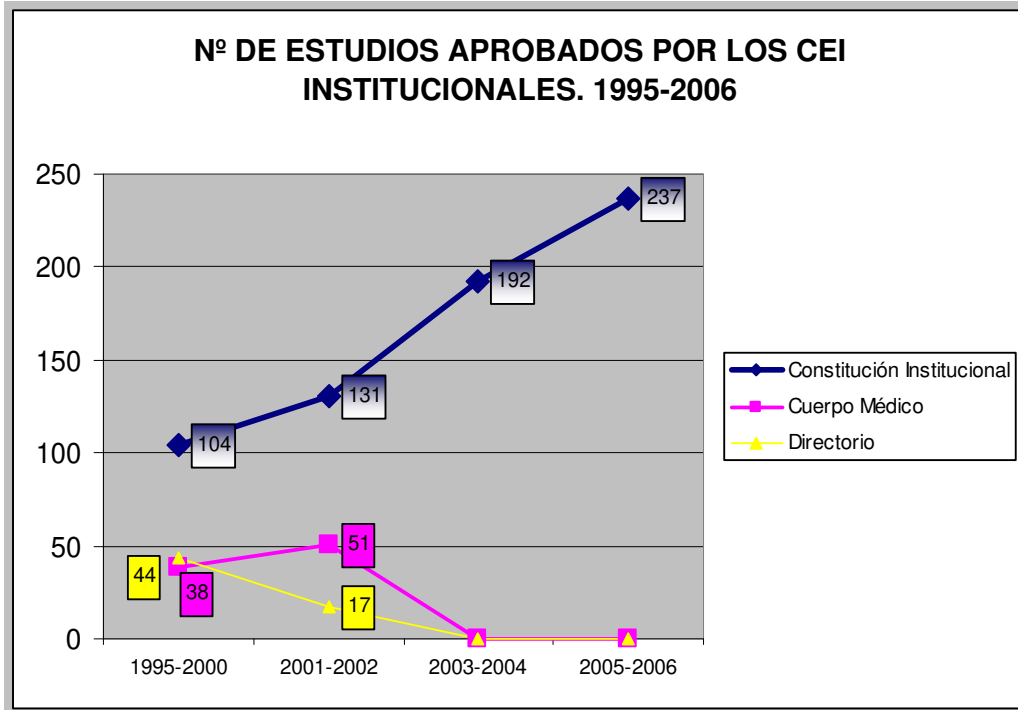


GRAFICO 10: DISTRIBUCIÓN DE INVESTIGACIONES SEGÚN COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN





This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.