



OFICION 011' -2006-0 D-LIMA/DESC

Doctora

PATRICIA J, GARCÍA FUNEGRA

Jefa del Instituto Nacional de Salud

Jr. Capac Yupanqui 1400

Jesús María -

REFERENCIA: EXPEDIENTE No 9292-2006

De mi consideración:

Es grato dirigirme a usted, para hacer de su conocimiento el informe elaborado por la Oficina Defensorial de Lima, que da cuenta de los resultados de la investigación desarrollada con motivo de la presunta utilización de transgénicos en 140 lactantes del Instituto Especializado de Salud del Niño (ISN), como parte del estudio clínico denominado “Comparación de Soluciones de Rehidratación Oral de Glucosa, Arroz y Arroz - Lactoferrina - Lisozima para el manejo de la diarrea en niños peruanos”.

Como es de su conocimiento, de acuerdo a lo que establece el artículo 161° de la Constitución y el artículo 1° de la Ley Orgánica de la Defensoría del Pueblo, Ley No 26520, corresponde a esta institución la defensa de los derechos constitucionales y fundamentales de la persona y la comunidad, así como la supervisión del cumplimiento de los deberes de la administración estatal.

En este contexto, si bien la Defensoría del Pueblo considera que el desarrollo de la investigación científica es fundamental para mejorar la calidad de vida de las personas, a través de alternativas terapéuticas cada vez más óptimas, resulta necesario velar por el adecuado funcionamiento de los mecanismos de control por parte del Estado, para garantizar a los participantes de estudios clínicos, seguridad frente a los riesgos que ellos pueden implicar, más aún tratándose de población especialmente vulnerable como son los niños y niñas de nuestro país.

En ese sentido, el informe elaborado presenta una descripción de los principales hechos verificados a partir de la información recogida durante la investigación, así como un análisis del marco normativo internacional y nacional aplicable para la realización de estudios clínicos en seres humanos en el Perú.

Las conclusiones del informe advierten problemas en el procedimiento de aprobación y autorización del estudio clínico, relacionados con la falta de cuestionamientos ante la inobservancia de postulados éticos establecidos en la Declaración de Helsinki respecto a la realización de estudios clínicos en seres humanos, que inciden en la falta de información sobre los riesgos previsibles del

producto de experimentación, en el protocolo del estudio clínico y en el formato de “consentimiento informado”, cuya redacción además no precisa el producto experimental proporcionado ni contiene información sobre antecedentes de experimentación.

Asimismo, se advierten otros problemas relacionados a la falta de cuestionamiento a la rigurosidad científica de los resultados dados a conocer por los investigadores, la falta de garantía respecto a que el producto experimental sea utilizado en el futuro a favor de los niños y niñas de

menores recursos en nuestro país, y la observancia de criterios establecidos para incorporarlos como sujetos de experimentación en estudios clínicos.

En virtud a las conclusiones mencionadas, la Defensoría del Pueblo hace llegar a usted las recomendaciones contenidas en el citado informe, en lo concerniente a la institución a su cargo:

“1. EXHORTAR la observancia de las disposiciones contenidas en el Reglamento de Ensayos Clínicos a fin de que se evalúen minuciosamente la información relativa a los riesgos previsibles en función a los beneficios esperados para el inicio de todo estudio clínico.

EXHORTAR la observancia de información suficiente para la suscripción del consentimiento informado de sujetos de experimentación biomédica, de acuerdo al Reglamento de Ensayos Clínicos, a fin de garantizar el principio de autonomía de la persona humana.

MERITUAR la incorporación de las disposiciones contenidas en la Declaración de Helsinki y las “Normas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” en el Reglamento de Ensayos Clínicos”.

Me valgo de la oportunidad para renovar a usted los sentimientos de mi especial consideración. Atentamente,

OFICIO No \w -2006-OD-LIMA/DESC

Doctora

MAGLY AMPARO GARCÍA BOCANEGRA

Secretaria General del Ministerio de Salud

Av. Salaverry No 808

Jesús María.-

REFERENCIA: EXPEDIENTE No 9292-2006

De mi consideración:

Es grato dirigirme a usted, para hacer de su conocimiento el informe elaborado por la Oficina Defensorial de Lima, que da cuenta de los resultados de la investigación desarrollada con motivo de la presunta utilización de transgénicos en 140 lactantes del Instituto Especializado de Salud del Niño (ISN), como parte del estudio clínico denominado “Comparación de Soluciones de Rehidratación Oral de Glucosa, Arroz y Arroz - Lactoferrina - Lisozima para el manejo de la diarrea en niños peruanos”.

Como es de su conocimiento, de acuerdo a lo que establece el artículo 161° de la Constitución y el artículo 1° de la Ley Orgánica de la Defensoría del Pueblo, Ley No 26520, corresponde a esta institución la defensa de los derechos constitucionales y fundamentales de la persona y la comunidad, así como la supervisión del cumplimiento de los deberes de la administración estatal.

En este contexto, si bien la Defensoría del Pueblo considera que el desarrollo de la investigación científica es fundamental para mejorar la calidad de vida de las personas, a través de alternativas terapéuticas cada vez más óptimas, resulta necesario velar por el adecuado funcionamiento de los mecanismos de control por parte del Estado, para garantizar a los participantes de estudios clínicos, seguridad frente a los riesgos que ellos pueden implicar, más aún tratándose de población especialmente vulnerable como son los niños y niñas de nuestro país.

En ese sentido, el informe elaborado presenta una descripción de los principales hechos verificados a partir de la información recogida durante la investigación, así como un análisis del marco normativo internacional y nacional aplicable para la realización de estudios clínicos en seres humanos en el Perú.

•

Las conclusiones del informe advierten problemas en el procedimiento de aprobación y autorización del estudio clínico a cargo del Instituto Nacional de Salud, relacionados con la falta de cuestionamientos ante la inobservancia de postulados éticos establecidos en la Declaración de Helsinki sobre la realización de estudios clínicos en seres humanos, que inciden fundamentalmente en la falta

de información sobre aspectos relevantes del producto de experimentación, en el protocolo del estudio clínico y en el formato de “consentimiento informado”.

Asimismo, se advirtieron otros problemas relacionados a la falta de cuestionamiento a la rigurosidad científica de los resultados dados a conocer por los investigadores, la falta de garantía respecto a que el producto experimental sea utilizado en el futuro a favor de los niños y niñas de menores recursos en nuestro país, y la observancia de criterios establecidos para incorporarlos como sujetos de experimentación en estudios clínicos.

Igualmente, durante la investigación realizada, se pudo constatar que por parte del ente rector se di-

fundió información imprecisa respecto a la fase de experimentación del estudio clínico, presentándolo como de fase III, es decir con un grado mayor de seguridad y eficacia, siendo en realidad de fase II, en la cual se pretende demostrar la eficacia y seguridad relativas del producto experimental.

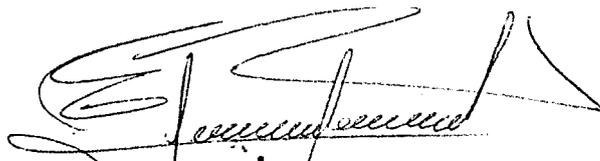
De otro lado, también es preciso señalar que en el desarrollo de la investigación defensorial se presentaron dificultades con el Instituto Nacional de Salud y el Instituto Especializado de Salud del Niño para el acceso a la documentación técnica relacionada con el estudio clínico, lo cual constituye una vulneración al deber de cooperación con la Defensoría del Pueblo.

En tal sentido, hago llegar a usted la recomendación contenida en el informe elaborado, en lo concerniente al Ministerio de Salud, para que se sirvan disponer las medidas respectivas.

“1. EXHORTAR a los funcionarios de su sector el cumplimiento del deber de cooperación con la Defensoría del Pueblo en función a lo señalado en el artículo 16° de la Ley N° 26250, Ley Orgánica de la Defensoría del Pueblo”.

Me valgo de la oportunidad para renovar a usted los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. S. S.', written over a horizontal line.



EÜANA REVOLLAR AÑAÑOS

Jefa de la Oficina Defensorial de Lima Defensoria del Pueblo

Informe No 001 -2006-DP/LIMA

Antecedentes

El 02 de junio de 2006 medios de comunicación¹ difundieron la denuncia presentada por la Asociación Médica Peruana (AMP) sobre una presunta afectación a los derechos de los niños y de las niñas, debido a la realización de un estudio clínico, que consistió en la administración de un producto “transgénico” a 140 lactantes en el Instituto Especializado de Salud del Niño de Lima y el Hospital Belén de Trujillo, el cual no habría observado principios éticos básicos, internacionalmente reconocidos.

En virtud a la noticia difundida, la Oficina Defensorial de Lima, inició de oficio una investigación a fin de determinar la observancia de los principios éticos básicos en la realización del referido estudio clínico, así como si hubo o no vulneración de los derechos de los niños y niñas como consecuencia del citado estudio. Asimismo, la investigación consideró importante evaluar la actuación del Ministerio de Salud (MINSA) frente a la denuncia presentada.

En ese sentido, se solicitó y recabó información del Instituto Especializado de Salud del Niño (IESN)², de la Oficina Ejecutiva de Transparencia y Defensoria de la Salud (OETDS)³ y del Instituto Nacional de Salud (INS)⁴. De igual manera, la Oficina Defensorial de La Libertad solicitó y recabó información del Hospital Belén de Trujillo, la cual fue remitida a Lima para complementar la investigación iniciada.

Asimismo, funcionarios de la Oficina Defensorial de Lima sostuvieron reuniones con representantes de la AMP y del Instituto de Investigación Nutricional (UN), entidad privada cuya investigadora principal participó del diseño del estudio clínico. Dichas entidades hicieron llegar durante el desarrollo de la investigación, diversa documentación relacionada al tema⁵.

1 La noticia fue publicada en el Diario Correo, el 02 de junio de 2006.

2 La Oficina Defensorial de Lima cursó dos pedidos de información al IESN. El primero fue el Oficio N° 474-2006-OD-LIMA/DESC de fecha 05 de junio de 2006 en el que se solicitó al IESN información sobre los alcances e implicancias del estudio clínico, así como copia de los consentimientos informados suscritos por los padres de los niños sujetos de investigación; y el segundo, el Oficio N° 650-2006-OD-LIMA/DESC de fecha 26 de julio de 2006 en el que se solicitó copia del protocolo del estudio clínico.

Mediante Oficios Nos. 1757-DG-IESN-06 del 22 de junio de 2006, 2406-DG-IESN-06 del 14 de agosto de 2006, y 2861-DG-IESN-06 del 25 de setiembre de 2006, el Dr. Dante Figueroa Quintanilla, Director General del IESN remitió respuesta.

3 La Oficina Defensorial de Lima mediante Oficio N° 559-2006-OD-LIMA/DESC de fecha 13 de julio de 2006 solicitó información documentada sobre el caso materia de investigación a la Dra. Elena Bramón Esterripa, Directora General de Defensoria de la Salud y Transparencia, quien mediante Oficio N° 0402-

2006-DST/MINSA de fecha 26 de julio de 2006 remitió respuesta.

4 La Oficina Defensorial de Lima solicitó copia del protocolo del estudio clínico al INS mediante Oficio No 712-2006-OD-LIMA/DESC de fecha 15 de agosto de 2006. El Dr. César Náquira Velarde, Jefe del INS, mediante Oficio N° 1331-2006-J-OPD/INS de fecha 24 de agosto de 2006 remitió la documentación solicitada.

5 La AMP presentó escritos de fechas 13,18, 20 de julio y 07 de agosto de 2006, mientras que el IIN presentó cartas de fecha 29 de agosto de 2006 y 17 de octubre de 2006 dirigidas por el Dr. Roger Yon

Igualmente, se sostuvo reunión con el Dr. Amador Vargas Guerra, Decano del Colegio Médico, quien nos informó que su institución había efectuado una investigación sobre la denuncia realizada por la AMP, por lo que formalmente se le solicitó dicha información. No obstante ello, a la fecha del presente informe la misma no fue remitida por dicha institución⁶.

El presente informe da cuenta del análisis efectuado a la luz de la normatividad nacional e internacional sobre la materia, así como las conclusiones y recomendaciones resultado de la investigación realizada.

Competencia de la Defensoría del Pueblo

En su condición de organismo constitucional autónomo, y conforme a lo previsto en el artículo 162° de la Constitución corresponde a la Defensoría del Pueblo proteger los derechos fundamentales de la persona y de la comunidad; así como supervisar el cumplimiento de los deberes de la administración estatal y la prestación de los servicios públicos a la ciudadanía.

Asimismo, de conformidad con el artículo 9°, inciso 1) de la Ley N° 26520, Ley Orgánica de la Defensoría del Pueblo, ésta se encuentra facultada a iniciar y proseguir de oficio o a petición de parte, cualquier investigación conducente al esclarecimiento de los actos y resoluciones de la administración pública y sus agentes que, implicando el ejercicio ilegítimo, irregular, abusivo o excesivo, arbitrario o negligente, de sus funciones, afecte la vigencia plena de los derechos constitucionales y fundamentales de la persona y la comunidad.

Por su parte, el artículo 26° de la mencionada ley, le confiere atribución para emitir resoluciones con ocasión de sus investigaciones a efectos de formular a las autoridades, funcionarios y servidores de la administración del Estado, advertencias, recomendaciones, recordatorios de sus deberes legales y sugerencias para la adopción de nuevas medidas.

En función al mandato constitucional y legal señalado anteriormente, la Oficina Defensorial de Lima, realizó la investigación de oficio que da lugar al presente informe.

Descripción de los hechos materia de la investigación

Como parte de la investigación realizada, la Oficina Defensorial de Lima ha podido verificar la realización de los hechos que se exponen a continuación.

Ruesta y la Dra. Romy Chang Komt abogados del Instituto de Investigación Nutricional a la Dra. Denise Ledgard Antunez de Mayólo, Adjunta para la Administración Estatal. ⁶ Si bien el Colegio Médico no remitió la información solicitada, mediante carta de fecha 17 de octubre la Dra. Romy Chang Komt abogada del Instituto de Investigación Nutricional, remitió a la Dra. Denise Ledgard Antunez de Mayólo, Adjunta para la Administración Estatal, la Resolución del Consejo Regional del Colegio Médico N° 0253-CRIII-CMP-2006 de fecha 02 de octubre de 2006, mediante la cual "... se archivó definitivamente la investigación administrativa de oficio ..." iniciada sobre el presente caso.

3.1. Diseño del estudio clínico sobre lactoferrina y lisozima

En su calidad de investigadora del Instituto de Investigación Nutricional, la Dra. Nelly Zavaleta Pimentel (en adelante la Investigadora Principal) junto con investigadores de otras instituciones⁷ elaboraron un proyecto de investigación, el cual consistió en comparar, en un grupo de niños varones de 4 a 36 meses de edad con diarrea acuosa aguda y deshidratación⁸, tres tipos de solución de rehidratación oral (SRO), una a base de glucosa, otra a base de arroz común y una tercera "a base de arroz que contiene lactoferrina humana recombinante (rhLF) y lisozima humana recombinante (rhLY)⁹ en concentraciones similares a las que se encuentran en la leche materna".

De acuerdo a la información recogida en el protocolo del estudio clínico, la hipótesis de los

investigadores era que la lactoferrina y lisozima (proteínas de la leche materna) debido a su actividad antimicrobiana contra diferentes bacterias, virus, parásitos y hongos, si se incorporaba en una SRO, acortaría la duración de la enfermedad diarreica¹⁰.

En ese sentido, el primer objetivo del estudio clínico era verificar si una SRO a base de arroz con lisozima y lactoferrina recombinantes humanas, permite una recuperación más rápida de las enfermedades diarreicas, generando una reducción del volumen, duración y frecuencia de diarrea en los niños¹¹.

Cabe resaltar, que respecto a los posibles riesgos provocados por la lactoferrina y lisozima humanas en el arroz, la información del protocolo no es muy clara y sólo menciona que “La expresión de la lactoferrina y lisozima humana en el arroz es un método muy atractivo para la alimentación infantil, como el arroz se encuentra entre las primeras comidas recomendadas para la dieta de los niños pequeños. Tiene un buen valor nutritivo y causa reacción alérgica con poca frecuencia ...”².

Respecto a los antecedentes experimentales del producto que sería materia de la investigación propuesta, cabe destacar dos hechos. El primero esta

7 Participaron como investigadores los doctores Dante Figueroa Quintanilla y Juan Rivera del IESN, y Bo Lonnerdal de la Universidad de California.

8 Resumen del Estudio CP VB-02-04. p. 3.

9 La lactoferrina y lisozima son proteínas humanas que se encuentran normalmente en varios órganos y en concentraciones elevadas en la leche materna. El término recombinante se refiere al origen de estas proteínas que pueden ser “producidas” en gran cantidad en un laboratorio mediante ingeniería genética. La técnica en sí es compleja y consiste en incorporar o “combinar” (de allí el término recombinante) la información genética de un microorganismo o planta (como bacterias, hongos, levaduras) con la información necesaria para la fabricación de las proteínas. Estos organismos recombinantes son lo que producen luego las proteínas.

10 Protocolo CP-VB-02-04. Comparación de Soluciones de Rehidratación Oral de Glucosa, Arroz y Arroz Lactoferrina y Lisozima para el Manejo de la Diarrea en Niños Peruanos. P. 4.

11 El segundo objetivo del proyecto de investigación fue “comparar la permeabilidad intestinal con azúcares en los niños con diarrea después del tratamiento con una de las SRO. El resultado deseado es una permeabilidad intestinal reducida a luctuosa, la cual sugiere un efecto trófico de una mejora en la recuperación intestinal en los niños que reciben la SRO a base de arroz con rhLF y rhLY. Resumen del Estudio CP VB-02-04. p. 2.

12 Protocolo CP-VB-02-04. Op. Cit. P. 4.

relacionado al nivel de experimentación que se estaba realizando. De la revisión del Protocolo de Estudio Clínico sobre Lactoferrina y Lisozima se advierte que se trató de un ensayo clínico de Fase II, es decir, consistió en una investigación científica diseñada para demostrar la efectividad y la seguridad relativa del producto propuesto (proteínas recombinantes derivadas de! arroz genéticamente manipulado). El segundo hecho esta relacionado a las investigaciones previas sobre el producto experimental previo a su uso en humanos. Conforme se indicaba en el Protocolo y el Manual del Investigador, la seguridad de las proteínas recombinantes estaba basada en estudios previos en primates, animales que según los investigadores “se usan frecuentemente para estudiar la seguridad antes de su uso en humanos”.¹³

El protocolo mencionaba que el laboratorio americano Ventria Bioscience había desarrollado en Estados Unidos la producción de dos variedades de arroz con alta expresión de la lactoferrina y lisozima recombinantes humanas, introduciendo los genes de estas proteínas de la leche materna en el arroz; por ello el citado laboratorio, suministraría las SRO a base de arroz lactoferrina lisozima, interviniendo en el estudio clínico en calidad de patrocinador del mismo.

3.2. Con relación a la aprobación realizada por los comités de ética al estudio clínico sobre lactoferrina y lisozima

El proyecto de investigación formulado, así como su protocolo y los formatos de consen-

timiento informado diseñados, fueron presentados a los Comités de Ética del Instituto Especializado de Salud del Niño, del Instituto de Investigación Nutricional y de la Universidad de California, Davis USA. Dichos comités tuvieron como función evaluar la observancia de los postulados éticos y verificar que no se estuvieran vulnerando los derechos de las personas comprendidas como sujetos de experimentación.

En efecto, la presente investigación ha podido verificar que mediante Memorandum No 0066-DIDT-1SN-2003, de fecha 22 de enero de 2003 el Dr. Carlos del Águila Villar, Director Ejecutivo de Investigación y Desarrollo de Tecnología del Instituto Especializado de Salud del Niño, informó a la Investigadora Principal que su Proyecto de Investigación, el Protocolo N° CP-VB-02-04, y el consentimiento informado Parte A y B “han sido revisados y aprobados por el Comité de Ética y habiendo cumplido con los demás requisitos establecidos por esta Dirección, queda registrado con el N° CL-83/02, quedando expedito para continuar su trámite ante el Instituto Nacional de Salud”.

13 Tanto el Protocolo de Investigación como el Manual del Investigador no tienen referencias sobre estudios previos en humanos usando específicamente lactoferrina y Ilizosima recombinantes obtenidas del arroz. Estas documentos solo mencionan al respecto que “... En colaboración con un equipo de investigadores de la Universidad de California, Davis, hemos llevado a cabo un estudio en el cual los monos pequeños fueron alimentados con una fórmula modificada que contenía 1mg/ml de rhLF y 0.1 mg/mide reLY durante 4 meses. No se observaron efectos adversos de dosificaciones de 0.5 a 0.8 g/kg de peso del cuerpo de rhLF y 0.005 a 0.008 g/kg de peso del cuerpo de rhLY. (Lonnerdal resultados no publicados).”

Igualmente, en el caso del Instituto de Investigación Nutricional, mediante documento No 189-2003/CENIN del 30 de enero de 2003, la Dra. Hilary Creed-Kanashiro, Presidenta del Comité de Ética de Investigación del UN comunicó a la investigadora principal la aprobación de su proyecto “con la condición que se presente al comité el Certificado de Calidad y Seguridad de la solución de rehidratación oral antes del inicio del proyecto”.

Por su parte la Universidad de California, Davis USA, aprobó el Proyecto de Investigación mediante documento de fecha 13 de marzo de 2003, por un período de vigencia del 10 de marzo de 2003 al 10 de marzo de 2004.

3.3. Con relación al procedimiento seguido ante el INS para la autorización, renovación y ampliación del Estudio Clínico sobre Lactoferrina y Lisozima

Como parte del procedimiento de autorización para la realización del estudio clínico, éste fue sometido además a la evaluación del Instituto Nacional de Salud. En virtud a la opinión favorable de su Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica¹⁴, el INS emitió la Resolución Jefatural N° 148-2003-J-OPD/INS de fecha 14 de marzo de 2003, mediante la cual se autorizó al UN la realización del ensayo clínico fase II titulado “Comparación de Soluciones de Rehidratación Oral de Glucosa, Arroz y Arroz - Lactoferrina - Lisozima para el manejo de la diarrea en niños peruanos”, durante un período de 10 meses a partir de la fecha de autorización siendo sus centros de investigación el UN y el IESN.

Asimismo, según se advierte de la documentación alcanzada, mediante Resolución Jefatural N° 620-2004-J-OPD/INS del 16 de agosto de 2004, a solicitud el UN, el INS autorizó la renovación del proyecto de investigación por un período adicional de 12 meses contados a partir de la fecha de la referida autorización, es decir de agosto del 2004 a julio del 2005¹⁵. Posteriormente, mediante Resolución Jefatural N° 850-2004-J-OPD/INS del 09 de noviembre de 2004, el INS autorizó al UN la ampliación de los centros de investigación de su estudio clínico a fin de que pudiera comprender también al Hospital Belén de Trujillo, desde la fecha de autorización hasta el 16 de agosto del 2005¹⁶.

Cabe precisar que para la renovación y ampliación del Estudio Clínico, la Investigadora

Principal contó con una nueva autorización de los Comités de Ética del UN17, el IESN18 y la Universidad de California, Davis USA19, así como con la autorización del Director Ejecutivo del Hospital Belén de Trujillo20.

14 Informe No 045-2003-DG-OGITT-OPD/INS.

15 Para la emisión de la Resolución Jefatural, se contó con la opinión favorable de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica según Informe N° 287-2004-DG-OGITT-OPD/INS.

16 Para la emisión de la Resolución Jefatural, se contó con la opinión favorable de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica según Informe N° 406-2004-DG-OGITT-OPD/INS.

17 Mediante documento N° 057-2004/CEI-IIN del 30 de mayo de 2004, la Dra. Hilary Creed-Kanashiro, Presidenta del Comité de Ética de Investigación del UN comunicó a la investigadora principal la renovación de su estudio clínico por una vigencia de un año; y mediante documento N° 116-2004/CEI-IIN

3.4. De los resultados del Estudio Clínico sobre Lactoferrina y Lisozima

De acuerdo a lo establecido en las Resoluciones Jefaturales del INS que autorizaron la realización del estudio clínico, el UN debía “presentar al Instituto Nacional de Salud un informe al término del ensayo clínico y un informe final con los resultados del estudio”.

En ese sentido, con fecha 07 de octubre de 2005, la Investigadora Principal remitió al Director General del INS un informe final del estudio de fase II realizado, indicándose que se enrolaron 140 pacientes, de los cuales sólo completaron el estudio 136. De este total, 2 pacientes se retiraron, 2 fueron excluidos y ningún paciente presentó falla clínica.

De acuerdo a dicho informe, se reportó que 2 pacientes presentaron eventos adversos serios²¹ relacionados con cuadros clínicos de diarrea y deshidratación, y celulitis periorbitaria, que de acuerdo al informe no guardaban relación con el producto en investigación, y en ambos casos se registraron con evolución favorable de la enfermedad.

Asimismo, mediante Carta No 001-2006/IIN-NZ-220 del 26 de mayo de 2006, la Investigadora Principal remitió también información sobre los resultados del Estudio Clínico, el cual mostraba que los niños que consumieron la lactoferrina y lisozima “... tuvieron una disminución del 30% de la duración de la diarrea. Específicamente los niños que consumieron este producto tuvieron una duración promedio de diarrea de 3.67 días, comparado con 5.21 días de los niños del grupo que no consumieron el producto”, y que “estos niños tuvieron una menor probabilidad de presentar un segundo episodio de diarrea. El porcentaje de niños del 27 de octubre de 2004 el Dr. Enrique Morales Moreno, Past-Presidente del Comité de Ética de Investigación del UN comunicó a la investigadora principal la autorización para ampliación del centro de investigación al Hospital Belén de Trujillo.

18 Mediante Oficio No 3202-DG-IESN-04 de fecha 13 de agosto de 2004 el Dr. Dante Figueroa Quintanilla, Director General del IESN, comunicó a la investigadora principal la aprobación para continuar la ejecución de su estudio clínico. Al respecto, según el Acta de Evaluación de Proyecto de Investigación emitido por el Comité de Ética de la Dirección de Investigación y Desarrollo de Tecnologías del IESN de fecha 11 de agosto de 2004, luego de la revisión del proyecto, el pro-

toloco así como el consentimiento informado del paciente, se llegó a la conclusión “que cumple con los requisitos necesarios para todo ensayo clínico, de preservar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de estudio. Ha subsanado todas las observaciones formuladas.”.

19 Mediante documentos de fechas. 07 de mayo de 2004 y 07 de junio de 2005, el Comité de Ética de la Universidad de California emitió la autorización para la realización del referido estudio clínico, por los períodos del 22 de abril del 2004 al 22 de abril del 2005 y del 26 de mayo del 2005 al 26 de mayo del 2006.

20 Mediante Oficio N° 1901-2004-GR-LL-GRDS/DRSP/HBT-DE del 16 de setiembre de 2004, el Dr. Seguro Cruz Bejarano, Director Ejecutivo del Hospital Belén de Trujillo comunicó a la Dra. Mary Penny, Directora del UN, la aceptación para realizar el estudio clínico programado por dicho instituto.

21 Los eventos adversos serios se definen como cualquier descubrimiento que sugiere un peligro significativo, contraindicación, efecto secundario o precaución. Además, cualquier evento adverso que resulta en una fatalidad, que amenaza la vida o que incapacita permanentemente se considera un evento adverso serio. Protocolo CP.VB-02-04. P. 11.

que tuvieron una recurrencia después de 48 horas fue menor en el grupo lactoferrina-lisozima comparado con el grupo control (8.5% vs. 18.7%)”.

IV.- Normatividad aplicable para la realización de estudios clínicos en seres humanos en el Perú

El primer instrumento internacional sobre ética de la investigación médica lo constituye el Código de Nuremberg, a través del cual se buscó proteger la integridad del sujeto de investigación estableciendo condiciones para la conducta ética en la realización de investigaciones en seres humanos, siendo la más destacada de éstas, el consentimiento voluntario.

Posteriormente, el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, en su artículo 7° dispuso que “Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. En particular nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos”.

En consonancia con lo establecido en los instrumentos internacionales citados, la Asociación Médica Mundial formuló la Declaración de Helsinki²² documento internacionalmente reconocido, el cual contiene recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos, las que han influido en la legislación y códigos de conducta en diversos países.

A nivel nacional, el principio de salvaguarda de la persona humana es recogido en el artículo 1° de la Constitución Política, en la que se establece que la defensa de la persona humana y el respeto de su dignidad son el fin supremo de la sociedad y el Estado, por ello le reconoce un conjunto de derechos y libertades, y le atribuye al Estado, deberes primordiales tales como garantizar la vigencia de los derechos humanos y promover el bienestar general que se fundamenta en la justicia y en el desarrollo integral y equilibrado de la Nación²³.

En función a este conjunto de derechos fundamentales, el artículo 7° de la Constitución reconoce el derecho de toda persona a la protección de su salud²⁴ encargando al Estado el diseño y conducción de políticas públicas dirigidas a facilitar a todos el acceso equitativo a los servicios de salud²⁵.

Por su parte, dentro de los deberes del Estado orientados a promover el bienestar general, el artículo 14° del texto constitucional establece que es deber del Estado “promover el

desarrollo científico y tecnológico del país”.

Del marco constitucional expuesto, se desprende que una de las finalidades del Estado está dirigida a contribuir con el mejoramiento de la calidad de vida y propiciar la satisfacción de las necesidades insatisfechas en salud de su población, por ende, tiene la obligación de promover el desarrollo científico y

22 Adoptada por la 18 Asamblea Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964.

23 Artículo 44° de la Constitución Política.

24 Artículo 7° de la Constitución Política.

25 Artículo 9° de la Constitución Política.

tecnológico, sin embargo esta obligación debe guardar relación con los valores supremos de dignidad y defensa de la persona humana que inspiran el texto constitucional.

En ese orden de ideas, en el desarrollo normativo de los preceptos constitucionales, la Ley N° 26842, Ley General de Salud, reconoce el deber del Estado a promover la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, precisando en su artículo 28° que en el caso de investigación experimental con personas, ésta debe ceñirse “... a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados”.

Sobre el particular es preciso señalar que mediante Decreto Supremo N° 017-2006-SA promulgado el 29 de julio de 2006 en el diario oficial El Peruano, se aprobó el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, el cual estableció lineamientos normativos para la calificación de los proyectos de investigación a nivel nacional con la finalidad de garantizar los derechos de las personas sujetas a experimentación, así como la calidad de la investigación.

En ese sentido, el referido reglamento desarrolla un marco normativo a través del cual se busca garantizar la aplicación de las buenas prácticas clínicas y el cumplimiento de la normatividad internacional aplicable en la planificación, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos así como el accionar de los diferentes órganos y entidades públicas y/o privadas que participan en la aprobación y ejecución de los ensayos clínicos que se realizan en el país.

Sin embargo, al momento de la realización del estudio clínico materia de la presente investigación (2003), no existía en nuestra normatividad interna disposiciones que regularan aspectos como los mencionados en el párrafo anterior. Sólo se contaba con el procedimiento establecido en el Texto Único de Procedimientos Administrativos (TUPA) del INS para la autorización de ensayos clínicos; por ello las pautas de intervención para las investigaciones científicas se sustentaban en los instrumentos internacionales existentes, siendo el principal de ellos la Declaración de Helsinki así como las sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

Es preciso señalar que además de la Declaración de Helsinki, otro instrumento internacional reconocido a nivel mundial es el elaborado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) que en cooperación con la Organización Mundial de la Salud (OMS), emitió en 1993 un documento denominado “Normas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos”.

El referido documento desarrolla pautas para indicar el modo en que los principios éticos, establecidos por la Declaración de Helsinki, podían ser aplicados en forma efectiva, especialmente en los países en desarrollo,

considerando sus circunstancias socio económicas, sus leyes y regulaciones²⁶. Este documento pese a no tener carácter vinculante por no constituir un tratado internacional, tiene un alto nivel de reconocimiento y aceptación mundial - como se aprecia por las declaraciones juradas suscri-

tas por los investigadores del estudio clínico materia de la presente investigación quienes se comprometen a observarlas²⁷ -, lo que permite considerarlo dentro del análisis que a continuación se desarrolla.

V.- Problemas advertidos en el procedimiento de aprobación y autorización del estudio clínico Atendiendo a la competencia de la Defensoría del Pueblo, que se circunscribe a la defensa de los derechos fundamentales de las personas y la supervisión de la Administración Pública, es preciso señalar que en el presente acápite se analizará la adecuada actuación del Estado para cumplir con su deber de promover el desarrollo científico y tecnológico del país y a la vez garantizar el respeto a la persona humana, su seguridad y bienestar en el marco de la investigación científica en salud.

En esa medida, nuestro análisis se centrará en evaluar el funcionamiento de los mecanismos de control establecidos en el procedimiento de autorización de los ensayos clínicos.

5.1. Competencia de los comités de ética y el Instituto Nacional de Salud en el procedimiento de aprobación y autorización de investigaciones médicas.

El desarrollo de la tecnología constituye un elemento fundamental que debe incidir en la mejora de la calidad de vida de las personas y por ende repercutir en la obtención del bien común en la sociedad. Un aspecto trascendental de este desarrollo es el relacionado con el progreso médico, en tanto éste puede servir a la resolución de problemas de salud pública.

Sin embargo, alcanzar este progreso médico, supone la realización de investigaciones que en última instancia deben apoyarse en parte, en la experimentación en seres humanos. Esta situación genera conflictos de carácter ético, toda vez que el respeto a la dignidad humana exige que la persona no deba ser utilizada como un simple objeto pasivo al servicio de la investigación, sino por el contrario entender a la investigación científica como un medio a través del cual se consiga el mayor bienestar para la persona, por lo que resulta imprescindible establecer reglas claras que garanticen la salvaguarda de sus derechos.

26 CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS). “Normas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos”. 1993.

27 En la documentación remitida por el IESN (Oficio No 2861-DG-IESN-06) se adjuntan las declaraciones juradas de los investigadores en las que se comprometen “... a cumplir en todo momento con los principios de buena práctica clínica que rigen los estudios clínicos: “Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas en Seres Humanos”, “Guías ICH tripartita y armonizada para la buena práctica médica

En ese sentido, la Declaración de Helsinki establece la formalidad que debe revestir la autorización de una investigación científica al señalarse que: “El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité nombrado especialmente, independiente del investigador y del patrocinador, siempre que este comité independiente actúe conforme a las leyes y ordenamientos del país en el que se realice el estudio experimental”²⁸.

El principio descrito en el párrafo anterior supone una función esencial en los comités de ética para orientar las investigaciones respecto al cumplimiento de estándares éticos, lo que se evidencia de manera más clara en el desarrollo que sobre este aspecto realiza las “Normas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” al considerar que los proyectos de investigación deben ser sometidos a uno o más comités para examinar su mérito científico y aceptabilidad ética, atribuyendo a las autoridades gubernamentales el deber de promover estándares uniformes para los comités del país.²⁹

Por su parte, a nivel interno la Ley del Ministerio de Salud señala que corresponde a éste “(...) la formulación e implementación de políticas de investigación en salud, desarrollo tecnológico y diseminación de información científica técnica³⁰, asignándosele al Instituto Nacional de Salud, organismo público descentralizado de dicho Ministerio, esta función.

Así, el Reglamento de Organización y Funciones del referido instituto, menciona entre sus objetivos estratégicos el desarrollo de la investigación y de la tecnología apropiada en salud³¹, encargando a su Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) el desarrollo de este objetivo a través del procedimiento de autorización para la realización de toda investigación científica en materia de salud, tal como lo establece el Texto Único de Procedimientos Administrativos (TUPA) del INS³².

28 ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Declaración de Helsinki. Numeral 13 En: <http://www.fhi.org/NR/rdonlyres/execejh545ob3vqlt26c6pp4pkarh4ie5k6r3nh3dok-ks2hp5z7nvzneqcu3ehzxaz2psouipqxp/helsinki;SP.pdf>. Actualizado al 15 de noviembre de 2006.

29 CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS). Op Cit. Pauta 2. La pauta 2 precisa que la evaluación científica debe considerar entre otros el diseño del estudio, incluyendo las medidas para evitar o minimizar los riesgos y supervisar la seguridad, mientras que en la evaluación ética el comité de evaluación es responsable de proteger los derechos, la seguridad y bienestar de los sujetos de investigación. Las evaluaciones científicas y ética no pueden estar separadas la investigación en seres humanos científicamente inadecuada es de hecho no ética, ya que puede exponer a los sujetos a riesgos o inconvenientes sin ningún propósito; aún cuando no haya riesgo de daño, la pérdida de tiempo de los sujetos y de los investigadores en actividades improductivas representa pérdida de un recurso valioso. -0 Ley N° 27657, Ley del Ministerio de Salud. Artículo 3°, literal k).

31 Reglamento de Organización y Funciones del INS, artículo 6. literal

32 El TUPA del INS fue aprobado mediante Decreto Supremo N° 017-2005-SA de fecha 30 de agosto del 2005. En dicho documento se establece el procedimiento de autorización para la realización de ensayos clínicos el cual se sustenta en la Resolución Ministerial N° 0212-81-SA/DVM del 14 de diciembre de 1981.

De acuerdo a lo señalado en el presente informe se advierte que, tanto los comités de ética como el Instituto Nacional de Salud, a través de la OGITT, tienen como función evaluar la procedencia y viabilidad de las investigaciones científicas en el país.

Asimismo, teniendo en consideración que las investigaciones científicas deben responder a los estándares internacionales recogidos en la Declaración de Helsinki y otros instrumentos internacionalmente reconocidos, se puede colegir que la evaluación de dichos entes consiste en verificar que en las investigaciones científicas que se someten a su consideración, se observen los principios éticos enunciados en los referidos instrumentos internacionales.

5.2. Falta de cuestionamiento ante la insuficiente información sobre los riesgos previsibles del producto experimental consignados en el protocolo del estudio clínico

Entre los principios básicos recogidos por la Declaración de Helsinki, se establece que los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria³³.

Ahora bien, como se ha señalado en el punto referido al diseño del estudio clínico (ver supra 3.1.) se advierte que el protocolo del estudio clínico no contiene información precisa sobre los riesgos del producto experimental, al hacerse sólo una referencia genérica sobre el uso de la lactoferrina y lisozima en el arroz como parte de la dieta infantil.

Asimismo, de la documentación revisada por la Oficina Defensorial de Lima se advierte que para este ensayo clínico de Fase I, una investigación científica diseñada para demostrar la efectividad y la seguridad relativa del producto experimental, solo se consignó en el protocolo del estudio clínico, datos de seguridad relacionados a estudios previos en primates.

Del análisis efectuado por el médico asesor de la Defensoría del Pueblo³⁴, en el momento de redactar el protocolo del estudio clínico, los investigadores no contaban con un perfil de seguridad en seres humanos respecto del producto elaborado por la empresa farmacéutica americana Ventria Bioscience, es decir no existían antecedentes de estas dos proteínas recombinantes derivadas de arroz genéticamente manipulado que incluyese datos de su uso en personas, y para que su perfil de seguridad fuese considerado equivalente a otras variedades de proteínas

33 ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Op. Cit. Numeral 16. Además es importante lo señalado en el numeral 17 respecto a que: “Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria”.

34 El médico asesor de la Defensoría del Pueblo es el Dr. Gonzalo Gianella Malea. CMP 3050

recombinantes ya investigadas, debía contar con ensayos clínicos en seres humanos³⁵.

En su opinión, la importancia de la información sobre pruebas en humanos referidas a estas proteínas recombinantes derivadas de un arroz genéticamente manipulado, radica en que fuera de ensayos experimentales, no existe en la práctica médica actual una proteína recombinante derivada de un arroz genéticamente manipulado que sea parte de algún tipo de tratamiento médico. Asimismo, que lo que es parte de la práctica médica por varios años son proteínas recombinantes obtenidas de organismos mucho más simples que un cultivo genéticamente manipulado (bacterias, hongos y levaduras).

En ese sentido, las proteínas utilizadas en niños peruanos en el ensayo clínico serían las primeras derivadas de arroz con un potencial uso clínico, hecho que en sí mismo no invalida su experimentación en humanos, sin embargo lo que podría resultar cuestionable es aprobar su uso en un ensayo clínico por primera vez en humanos, sin emitir mayores objeciones, cuando el grupo experimental lo constituían niños.

Por ello, consideramos que si bien resulta válido realizar ensayos clínicos en personas con sustancias o productos no probados previamente en ellas, la falta de información suficiente y precisa sobre los riesgos del producto experimental dentro del protocolo del estudio clínico es un aspecto que debió ser materia de cuestionamiento por parte de los órganos evaluadores, pues esta información constituye una garantía de seguridad para el sujeto de experimentación.

35 El UN remitió a la Defensoría del Pueblo documentación que en su opinión acredita antecedentes de experimentación en seres humanos. Sobre el particular, de la revisión efectuada a los mismos por el médico asesor se concluyó que: 1) La publicación “Los efectos protectores de la alimentación lactoferhna contra el shock letal de endotoxina en cero/tos libre de gérmenes”. Esta investigación utiliza lactoferrina bovina (de ovejas) un producto obtenido de leche del animal y no de técnicas recombinantes. 2) La publicación “Human lactoferrin and peptides derived from its N terminus are highly effective against infections with antibiotic resistant bacteria”. En esta investigación se utilizó lactoferrina humana obtenida de un donante humano (una madre lactante). Por lo tanto, tampoco fue una investigación con lactoferrina recombinante y menos derivada de un cultivo genéticamente modificado. 3) La publicación “Terapias novedosas para la infección por helicobacter pylori”. Esta investigación utiliza voluntarios adultos humanos y sí usa lactoferrina recombinante, sin embargo la proteína utilizada no es la derivada de arroz genéticamente manipulado sino la producida por laboratorios Aggenix (Houston, Texas) que es derivada de un cultivo de hongos. 4) La publicación “La lactoferrina humana ingerida oralmente es digerida y secretada en el tracto gastrointestinal superior en vivió en mujeres con ileostomía”. Esta investi-

gación en humanos adultos utiliza nuevamente la lactoferrina producida por el laboratorio Aggenix. 5) La publicación “La lactoferrina humana recombinante atenúa la enteropatía inducida con indometacina en vivo en voluntarios sanos”. Nuevamente se utiliza lactoferrina recombinante derivada de ingeniería genética de hongos (laboratorio Aggenix). 6) La publicación “La lactoferrina y la absorción del hierro en infantes recién nacidos”. Esta investigación en recién nacidos utiliza lactoferrina de bovino, una proteína no recombinante y obtenida por el laboratorio suizo Nestlé.

5.3. Falta de cuestionamiento respecto a la información contenida en el formato de consentimiento informado

Según lo establecido en la Declaración de Helsinki toda investigación realizada en seres humanos, obliga que a cada posible participante se le brinde información suficiente acerca de los objetivos, métodos, beneficios, posibles riesgos previstos y molestias que el estudio podría acarrear. Asimismo, la persona debe ser informada que tiene el derecho de participar o no en la investigación así como de retirarse en cualquier momento, sin exponerse a represalias, y sólo después de asegurarse que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener, preferiblemente por escrito, su consentimiento informado y voluntario³⁶.

En efecto, el principio de autonomía del paciente tiene su expresión a través del consentimiento informado que constituye la medida más importante para garantizar la bondad ética en un estudio clínico, por ello es comprensible que aquellos grupos de personas que por su situación no pueden dar este consentimiento en la forma adecuada deban ser tributarios de una especial protección³⁷.

De la revisión del formato Hoja de Consentimiento Parte A38, se advierten problemas respecto a la claridad del documento y vacíos de información que consideramos relevante para la asunción de una decisión informada.

Así tenemos que, en la primera sección del formato, se advierte una redacción ambigua que hace difícil establecer la intervención a realizarse. El formato de consentimiento informado señala que: “... se han aislado las proteínas de la leche materna (lactoferrina y lisozima) (...) y ha sido posible mediante el uso de tecnología incorporarlas al arroz”.

La citada redacción no ofrece una explicación clara del producto experimental que sería suministrado a los participantes. Como se rescata de la redacción del protocolo del estudio clínico, el referido producto es obtenido por una técnica de ingeniería genética realizada por Ventria Bioscience, que consistió en modificar la estructura genética del arroz común al incorporarle dos proteínas extraídas de la leche materna (lactoferrina y lisozima), dando lugar a un cultivo genéticamente modificado (arroz - lacterrina - lisozima).

36 ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Op. Cit. Numeral 22. Además resultan complementarios los numerales 20,* 23 y 24 referidos a otros aspectos que deben ser contemplados en el consentimiento informado.

37 ANGUITA, Verónica. Investigación con sujetos humanos (voluntarios sanos) ¿Quién debe recibir los beneficios de la investigación y sufrir las cargas?. inv_humanos.pdf. Actualizado al 15 de noviembre de 2006.

38 Los investigadores elaboraron dos formatos de Hoja de Consentimiento para responder a las dos fases previstas en el estudio clínico. La Oficina Defensorial de Lima ha centrado su análisis en la Hoja de Consentimiento Parte A que corresponde a la primera fase del estudio clínico, es decir a la que tiene por objetivo verificar si el uso de las proteínas recombinantes obtenidas del cultivo de arroz genéticamente modificado permite una recuperación más-rápida de las enfermedades diarreicas.

Dicho cultivo era sometido a un proceso para extraer de él las proteínas de la leche materna ya combinadas con la estructura genética del arroz (proteínas humanas recombinantes), las que finalmente eran incorporadas a una solución de rehidratación oral de arroz simple, materia del estudio clínico.

El otro aspecto advertido, se refiere a la falta de información contenida en el formato de consentimiento informado sobre el perfil de seguridad de las proteínas recombinantes a utilizarse. En efecto, como se advierte de la revisión del formato de Hoja de Consentimiento, no se consignó información sobre los antecedentes de experimentación en humanos del producto, ni se precisaban sus posibles riesgos.

Si bien probablemente los investigadores podrían haber tenido un nivel de certeza sobre la seguridad de usar estas proteínas en seres humanos, esta información es absolutamente vital en un ensayo de esta naturaleza, más aún si el nivel de evidencia que se pretendía obtener, era la de un estudio de fase II.

En consecuencia, consideramos que los problemas advertidos en el formato de Hoja de Consentimiento Parte A revelan deficiencias que afectan la calidad de la información que debió ser puesta a disposición de los padres de los niños que participaron del estudio clínico.

Asimismo, que era responsabilidad de los comités de ética así como del INS cuestionar dichas deficiencias, pues ellas constituyen una vulneración no sólo al derecho a la información de los padres sino sobre todo a contar con una decisión libre y suficientemente informada para consentir la participación de sus hijos en el estudio clínico.

5.4. Falta de cuestionamiento respecto a la posible utilidad terapéutica del producto experimental

De acuerdo al numeral 19 de la Declaración de Helsinki “la investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados”.

Lo expuesto líneas arriba supone entonces que una investigación científica que involucrará personas enfermas para la experimentación de un nuevo producto deba contar con garantías de que será de utilidad para los pacientes hacia los que irá dirigido.

De la revisión del protocolo del estudio clínico no se advierte información alguna que sugiera que el producto experimental (SRO a base de arroz lactoferrina y lisozima) sería puesto a disposición de la población objetivo, una vez demostrada su eficacia terapéutica.

A ello cabe agregar que, como se ha visto en el punto anterior, existen tratamientos alternativos eficaces que vienen siendo utilizados, cuyo costo resulta accesible a la población de menores recursos de nuestro país, en comparación con el producto experimental propuesto, el cual por la utilización de avanzada ingeniería genética, que implica una inversión económica importante, es posible suponer significaría un mayor costo económico en el acceso a este tratamiento para la población de escasos recursos³⁹.

En esa medida, Defensoría del Pueblo considera que un aspecto necesario de evaluación por parte de los comités de ética y el INS debió incidir en la existencia de garantías respecto a la disposición del producto en beneficio a la población objetivo, a fin de garantizar el acceso del producto terapéutico propuesto a los niños y niñas de menores recursos en nuestro país.

5.5. Falta de cuestionamiento a los criterios para incorporar niños como sujetos de experimentación en estudios clínicos

De acuerdo a lo prescrito en el artículo 4° de la Constitución Política corresponde a la comunidad y al Estado la responsabilidad de proteger especialmente al niño y al adolescente, habiéndose desarrollado este precepto constitucional a partir de las disposiciones contenidas en el Código de los Niños y Adolescentes, el cual les reconoce derechos, libertades y medidas de protección específicas⁴⁰, siendo el principio orientador de toda actuación del Estado y de la sociedad la búsqueda del “(...) Interés Superior del Niño y del Adolescente y el respeto de

sus derechos”.⁴²

En ese orden de ideas, es preciso traer a colación que respecto a la investigación científica en niños y niñas, la Declaración de Helsinki, reconoce la necesidad de contar con el previo consentimiento de los padres o del representante legal en los casos de personas legalmente incapaces- o discapacitados física o mentalmente, o menores de edad, precisando que “estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces”.⁴²

39 La pauta 10 de las “Normas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” precisa que con relación a las necesidades y prioridades de una población no es suficiente simplemente determinar que una enfermedad es frecuente en ésta y que una investigación nueva o adicional es necesaria, sino que debe observarse un requisito ético de “respuesta adecuada” (“responsiveness”) sólo puede cumplirse si las intervenciones exitosas u otras clases de beneficios en salud se ponen a disposición de la población (“disponibilidad razonable”). Esto es aplicable especialmente en investigaciones realizadas en países en los cuales los gobiernos carecen de recursos para poner ampliamente a disposición de su población tales productos o beneficios. Sin embargo, si el conocimiento obtenido a partir de la investigación en este tipo de países es usado, primariamente, en beneficio de las poblaciones que pueden asumir el costo del producto probado, es decir de mayores recursos, la investigación puede ser considerada como explotadora y, por tanto, como no ética.

40 Artículo II del Título Preliminar del Código de los Niños y Adolescentes.

41 Artículo IX del Título Preliminar del Código de los Niños y Adolescentes.

42 ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Op. Cit. Numeral 24.

Asimismo, resulta pertinente rescatar el desarrollo que sobre este aspecto se encuentra en las “Normas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos”, el cual en su pauta 14 señala que: “Antes de realizar una investigación en la que participarán niños el investigador debe garantizar que: La investigación no podría ser igualmente bien realizada con adultos ...”.

En los comentarios a la citada pauta 14, se agrega además que “debiera seleccionarse niños mayores, más capaces de asentir, antes que niños de menor edad o infantes, a menos que haya razones científicas válidas relacionadas con la edad para hacer participar primero a niños menores”.

De la información remitida, se advierte que el estudio clínico contó con hojas de consentimiento que fueron suscritas por los padres de los niños que participaron del mismo, sin embargo como se ha visto (ver supra 5.3.) hubo vacíos de información que a criterio de la Oficina Defensorial de Lima era relevante para la adopción de una decisión suficientemente informada. Asimismo, consideramos que el cuestionamiento a la utilización de niños en el estudio clínico materia del presente informe no radica en que se haya constituido como primer grupo de experimentación en seres humanos, sino por no haberse sustentado suficientemente la justificación y necesidad del estudio en niños de edades tan cortas, teniendo en cuenta que la diarrea es una enfermedad que no es exclusiva de ningún grupo de edad y que bien pudo realizarse en adultos.

VI.- Evaluación respecto a la actuación del ente rector frente a los hechos denunciados

6.1 Falta de cuestionamiento a la rigurosidad científica de los resultados del estudio

De acuerdo a la Declaración de Helsinki, se puede combinar la investigación científica con la asistencia médica, como ocurrió en el estudio clínico propuesto, “...sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico ...”⁴³.

Por ello, otro aspecto que ha sido materia de la presente investigación es el relacionado con los

resultados del estudio clínico, toda vez que estos permiten establecer su justificación en términos de su potencial aporte y beneficio en materia de desarrollo científico en salud. Se debe añadir además que los resultados del estudio han constituido parte de la información difundida por las autoridades del MINSA en defensa del cuestionado ensayo clínico⁴⁴.

43 ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Op. Cit. Numeral 28.

44 Al respecto la entonces ministra de Salud Dr. Pilar Mazzetti resaltó la importancia de este estudio puesto que se pudo lograr que los niños que participaron de la investigación lograran “...reducir el tiempo de las diarreas de 5 a 3 días...”. Añadiendo además que este resultado “... es vital para un menor, ya que día a día se deshidrata”. Ver nota de prensa del MINSA, 12 de julio de 2006 en http://www.minsa.gob.pe/portal/oooffi/notaanterior.asp?np_codigo=3787

16

En ese sentido es preciso destacar algunas consideraciones del análisis efectuado por el médico asesor de la Defensoría del Pueblo, sobre el particular.

Así, refiere que el diseño del estudio clínico se basó en la comparación de tres soluciones de rehidratación oral (a base de glucosa, arroz y arroz lactoferrina lisozima), sin embargo para el año 2003, fecha en que se aprueba el Protocolo de Investigación, era conocida la ventaja comparativa de las soluciones de rehidratación oral a base de arroz (de baja osmolaridad) sobre aquellas elaboradas a base de glucosa⁴⁵, cuya menor eficacia era reconocida científicamente. Esta evidencia incluso fue resaltada por los investigadores en el Protocolo de Investigación remitido⁴⁶.

Asimismo, indica que el ensayo clínico fue diseñado como caso control, es decir, del universo de sujetos de experimentación se dividirían tres grupos a los cuales se les suministraría los tres tipos de SRO y luego se compararían sus resultados entre sí⁴⁷. La hipótesis principal era que la presencia de las proteínas recombinantes permitiría una recuperación más rápida de la diarrea,

En esa medida, considera que quedaba implícito, por la sustentación teórica expuesta en el Protocolo de Investigación, que el objetivo del estudio no era comparar los resultados del suero a base de arroz lactoferrina lisozima con el suero a base de glucosa, pues éste ya era considerado por la comunidad científica como el menos eficaz. Lo que los investigadores buscaban era demostrar que el suero de arroz lactoferrina lisozima era superior al suero a base de arroz simple. En consecuencia, incluir los resultados del suero a base de glucosa sólo podía servir como un valor referencial, ya que una eficacia menor a la de este grupo, invalidaría cualquier tratamiento.

Sin embargo, señala que se diseñó el estudio para confrontar los resultados del suero de arroz lactoferrina lisozima frente a los otros dos grupos de sueros juntos, “promediando” los resultados del grupo de niños tratados con un suero de menor eficacia con otro más eficaz, por lo que resultaba esperable entonces, que este grupo combinado, arrojara un resultado de menor eficiencia frente al suero de arroz - lactoferrina - lisozima, que si se hubiera contrastado éste sólo con el grupo tratado con suero a base de arroz simple.

Por ello, en su opinión, a partir del diseño de los investigadores, el grupo experimental (suero de arroz lactoferrina lisozima) tenía una ventaja desde antes de iniciado el estudio, pues tan solo se tenía que evidenciar una eficacia equivalente a un tratamiento con suero a base de arroz simple y sería comparativamente más eficaz.

45 Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution fortreating dehydration caused by acute diarrhoea in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.:

CD002847. DOI: 10.1002/14651858.CD002847.

46 Protocolo CP-VB-02-04

47 El estudio clínico además fue diseñado para ser ciego, es decir, los investigadores

desconocían cómo se asignarían los SRO a qué grupo se le proveería determinado SRO, y prospectivo, ya que los pacientes se seleccionarían una vez aprobado el ensayo clínico.

En ese sentido, concluye que del análisis de la documentación revisada, no queda determinada, en dicho estudio clínico, una ventaja comparativa de la lactoferrina y lisozima con respecto al tratamiento “convencional” de la diarrea en niños. Sin embargo, lo que si se ha demostrado, sobre la base del uso de las proteínas recombinantes en niños peruanos, es que estas proteínas serían seguras para su uso experimental en humanos y el laboratorio Ventria podrá entonces usarlas en otros ensayos clínicos.

6.2 Actuación del ente rector ante los hechos denunciados, incluyendo la información brindada por el Ministerio de Salud - MINSA a la opinión pública respecto al estudio clínico.

En efecto, según se aprecia de la nota de prensa del MINSA citada anteriormente, respecto al nivel de experimentación del referido estudio la entonces Ministra de Salud, Dra. Pilar Mazzetti Soler señalaba que: “Lo realizado con los niños es una investigación de nivel III es decir que el producto ya fue experimentado y también en personas de otros países con lo que se garantizó que no es dañino y tras pasar esas fases lo único que se hizo es comprobar su eficacia”⁴⁸.

Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente las Resoluciones Jefaturales del INS catalogaron el nivel del ensayo clínico como de fase II, que es la fase experimental que sigue al inicio de la experimentación de un producto en humanos⁴⁹.

Asimismo, la Defensoría del Pueblo pudo advertir problemas respecto al acceso a la información relacionada con el estudio clínico, debido a la renuencia a mostrar los documentos que formaron parte del estudio clínico, tales como Protocolo de Investigación y el Manual del Investigador⁵⁰.

Así, la Defensoría del Pueblo mediante Oficio No 650-2006-OD-LIMA/DESC solicitó al Director General del IESN nos remita copia del Protocolo del Estudio Clínico, sin embargo mediante Oficio No 2406-DG-INSN-06, de fecha 14 de agosto de 2006, se nos informó que “al respecto hago de su conocimiento que dicho documento no obra en poder de la Institución, y en todo caso puede solicitarlo al Instituto Nacional de Salud ...”, información que resultaba contradictoria si se considera que para la aprobación del estudio clínico por parte

⁴⁸ Ver nota de prensa del MINSA (12 de julio de 2006) http://www.minsa.gob.pe/portal/ocom/notaanterior.asp?np_codigo=3787

⁴⁹ La fase I incluye los primeros estudios que se realizan en seres humanos, los que pretenden demostrar la seguridad del compuesto y orientar hacia la pauta de administración más adecuada para estudios posteriores. Corresponde fundamentalmente a estudios de farmacología clínica y toxicidad. La fase II tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis - respuesta. Son estudios terapéuticos exploratorios que se realizan con un número limitado de pacientes para estudiar una actividad biológica específica, el control o profilaxis de una enfermedad

⁵⁰ Según información proporcionada por la Asociación Médica Peruana, durante la investigación fiscal, las solicitudes de entrega de estos documentos fueron requeridas en más de una oportunidad el Comité de Ética del referido Instituto debió revisarse su Protocolo de Investigación⁵¹.

Por esta razón, la Defensoría del Pueblo sostuvo reunión con funcionarios del INS para obtener el citado protocolo así como documentación complementaria relacionada con los informes emitidos por la OGITT a fin de revisar su análisis y consideraciones⁵², sin embargo, sólo se nos remitió copia del Protocolo de Investigación⁵³.

En virtud de lo expuesto, consideramos que las dificultades presentadas para la obtención de la información sobre el presente caso constituyen una vulneración al principio de transparencia que debe regir la actuación de la Administración Pública.

Vil.- Conclusiones

1. La Defensoría del Pueblo considera que el desarrollo de la investigación científica, es funda-

mental para mejorar la calidad de vida de las personas. La investigación médica se apoya en la experimentación en seres humanos, en cuyo caso resulta imprescindible establecer reglas claras que garanticen la salvaguarda de los derechos, atendiendo al respeto a su dignidad, integridad y evitando posibles conflictos de carácter ético.

2. En el período comprendido entre los años 2003 y 2005, época en la cual se realizó el estudio clínico denominado “Comparación de Soluciones de Rehidratación Oral de Glucosa, Arroz y Arroz - Lactoferrina - Lisozima para el manejo de la diarrea en niños peruanos”, no existía reglamentación interna sobre estudios clínicos, ante cuya falencia se ha considerado supletoriamente el marco internacional contemplado en la Declaración de Helsinki. Actualmente, se cuenta con el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado por D.S N° 017-2006 SA publicado el 21 de julio de 2006.

3. La Defensoría del Pueblo, en relación a la evaluación del estudio clínico materia del presente informe, ha constatado que el Instituto Nacional de Salud, como ente rector en la materia, no cuestionó la inobservancia de los postulados éticos comprendidos en la Declaración de Helsinki⁵⁴, que se reseñan a continuación:

51 Igualmente llama la atención que posteriormente, mediante Oficio N° 2861-DG-IESN-06 de fecha 25 de setiembre de 2006, el Instituto Especializado de Salud del Niño remitió copia del protocolo del estudio clínico así como del manual del investigador y demás documentación relacionada al tema.

52 De acuerdo al Acta de la reunión sostenida el 15 de agosto de 2006 con el Dr. César Náquira Velarde, Jefe del Instituto Nacional de Salud, Dr. Eduardo Falconi, Director General de la Oficina de Investigación y Transferencia Tecnológica, el Dr. Máximo Espinoza Silva, Director Ejecutivo de Investigación y la Dra. Rosa Tovar García, Asesora Legal, se nos informó que “en tanto este estudio se efectuó en la gestión anterior no es posible conocer si hubo observaciones más que la información escrita que pueda existir”, por ello se les solicitó la documentación sustentatoria del presente caso, informe previo a la Resolución Jefatura! de aprobación, copia del protocolo del estudio clínico entre otros, siempre que obre en su institución.

53 Oficio N° 1331-2006-J-OPD/INS de fecha 23 de agosto de 2006.

54 La versión utilizada para el presente informe es la publicada por la Asociación Médica Mundial (WMA) en <http://NVAW.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf>

3.1. Omisión de cuestionamientos ante la insuficiente información contenida en el protocolo del estudio clínico. La investigación biomédica que implica a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles. Sin embargo el protocolo del estudio clínico sólo contaba con referencias a antecedentes de experimentación previos en primates y posibles reacciones alérgicas de poca frecuencia en el consumo de lactoferrina en arroz. Dicha información no permitía establecer un perfil de seguridad claro para su aplicación en niños, como primer grupo experimental, de conformidad a los puntos 13, 16 y 17 de la Declaración de Helsinki,

3.2. Omisión de cuestionamiento al contenido del formato de “consentimiento informado”, cuya redacción ambigua no precisa el producto experimental proporcionado y la falta de información sobre riesgos previsibles y antecedentes de experimentación que les permita adoptar una decisión suficientemente informada a los padres de los niños que participaron en el estudio clínico. Puntos 20, 22, 23 y 24 de la Declaración de Helsinki.

3.3. Omisión de cuestionamiento a la rigurosidad científica de los resultados dados a conocer por los investigadores y la comprobación de que efectivamente haya un beneficio del suero de rehidratación oral con suero recombinante. Punto 28 de la Declaración de Helsinki.

3.4. Omisión de cuestionamiento de la falta de garantía que este producto experimental sea utilizado en el futuro a favor de niños y niñas de menores recursos en nuestro país (inves-

tigación médica combinada con asistencia profesional). Punto 19 de la Declaración de Helsinki.

3.5. Omisión de cuestionamiento a la observancia de los criterios para incorporar niños como sujetos de experimentación en estudios clínicos, especialmente al no haberse sustentado suficientemente la justificación y necesidad del estudio en niños de edades tan cortas (0 a 4 meses de edad), teniendo en cuenta que la diarrea es una enfermedad que no es exclusiva de ningún grupo etéreo y en consecuencia su aplicación pudo realizarse en adultos. Punto 24 de la Declaración de Helsinki y pauta 14 de las “Normas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos”.

El Ministerio de Salud, ente rector en la materia, ha brindado información imprecisa a la opinión pública, respecto al nivel del estudio clínico. Si bien es cierto que el producto y el ensayo no causa daño alguno a la salud, se señaló que el estudio clínico correspondía a la fase III, con un grado mayor de seguridad y eficacia; sin embargo del análisis de la documentación s u sienta ratio ri a del estudio clínico, éste correspondía a la fase II, a través del cual se pretendía demostrar la eficacia y seguridad relativas del producto experimental. Asimismo no podemos dejar de señalar que se ha desconocido el deber de cooperación para con nuestra institución, al negarse renuientemente a proporcionar información documentada relacionada con el estudio clínico.

VIII.- Recomendaciones

A partir de la presente investigación y de acuerdo a sus atribuciones establecidas en el artículo 162 ° de la Constitución y el artículo 26° de su Ley Orgánica, Ley No 26520, nos permitimos RECOMENDAR lo siguiente:

Al Ministro de Salud, se sirva:

1. EXHORTAR a los funcionarios de su sector el cumplimiento del deber de cooperación con la Defensoría del Pueblo en función a lo señalado en el artículo 16° de la Ley N° 26520, Ley Orgánica de la Defensoría del Pueblo.

Al Jefe del Instituto Nacional de Salud se sirva:

1. EXHORTAR la observancia de las disposiciones contenidas en el Reglamento de Ensayos Clínicos a fin de que se evalúen minuciosamente la información relativa a los riesgos previsibles en función a los beneficios esperados para el inicio de todo estudio clínico.

2. EXHORTAR la observancia de información suficiente para la suscripción del consentimiento informado de sujetos de experimentación biomédica, de acuerdo al Reglamento de Ensayos Clínicos, a fin de garantizar el principio de autonomía de la persona humana.

3. MERITUAR la incorporación de las disposiciones contenidas en la Declaración de Helsinki y las “Normas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” en el Reglamento de Ensayos Clínicos.

Diciembre 2006