



**ARTÍCULO ORIGINAL**

# **INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS EN COSTA RICA Y SU IMPACTO EN LA SALUD DE LOS COSTARRICENSES**

**Granados Zúñiga, Jorge**

Escuela de Medicina y Laboratorio de Ensayos Biológicos (LEBI<sup>®</sup>), Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica.

**Resumen:** Se evalúan los beneficios de la investigación clínica desarrollada en Costa Rica a partir de los resultados publicados y de una muestra de consentimientos informados de los protocolos aprobados.

**Resultados:** Se encontraron 30 investigaciones de 28 productos farmacéuticos diferentes y 23 artículos científicos publicados. Solamente 19% de las condiciones médicas investigadas están relacionadas de una forma directa con las principales causas de mortalidad y morbilidad del país, 50% de los medicamentos ensayados están disponibles en Costa Rica, pero las investigaciones de éstos que se desarrollaron en el país no parecen haber sido necesarias para su inscripción, 27% de las investigaciones utilizaron control con placebo, del total de estudios con resultados 30% no se habían publicado, 37% publicaron resultados positivos, 17% resultados ambiguos o contradictorios, y 13% finalizaron prematuramente. El 91% de los autores responsables de las publicaciones revisadas están afiliados a centros de investigación extranjeros.

**Conclusiones:** Se concluye que no existe evidencia suficiente para afirmar que la investigación clínica analizada haya aportado un beneficio importante a la salud de los costarricense, que representara una opción terapéutica significativa, o que haya sido un aporte relevante a la investigación científica costarricense.

**Palabras clave:** Investigación clínica, consentimiento informado, beneficencia

Recibido: 16 agosto 2012. Aceptado: 23 septiembre 2012. Publicado: 31 octubre 2012.



# RESEARCH IN COSTA RICA INVOLVING HUMAN BEINGS AND ITS IMPACT ON THE HEALTH OF COSTA RICANS

**Abstract:** We evaluate the benefits of clinical research carried out in Costa Rica from the published results and a sample of informed consent forms of approved protocols. We found 30 studies on 28 pharmaceuticals and 23 published scientific papers. **Results:** Of surveyed medical conditions, 19% are directly related to the main causes of mortality and morbidity in our country. Of the drugs tested, 50% are available in Costa Rica, but these investigations that were developed in the country does not seem to have been necessary for drug registration. A placebo as control was used in 27% of investigations; of all studies with results, 30% had not published results, 37% published positive results, 17% ambiguous or contradictory results and 13% ended prematurely. Out of the major authors responsible for the publications, 91% were affiliated with research centers abroad. **Conclusions:** We conclude that there is insufficient evidence to claim that analyzed clinical research has provided a significant benefit to the health of Costa Ricans, represents a significant therapeutic option, or has been a significant contribution to scientific research in Costa Rica.

**Key words:** human experimentation, informed consent, beneficence

## INTRODUCCIÓN

El 27 de enero de 2010 la Sala Constitucional de Costa Rica anuló los reglamentos que normaban las investigaciones clínicas con seres humanos al considerar que dicha actividad debe estar regulada por una ley de la República [1]. Desde entonces se ha intentado promulgar, sin éxito, una ley biomédica, uno de cuyos proyectos se discute en la actualidad en medio de una considerable cantidad de dudas [2]. Como consecuencia de la resolución judicial se suspendió la aprobación de nuevos proyectos de investigación intervencionales con seres humanos. Esto ha llevado a algunos investigadores a hacer afirmaciones como las siguientes:

1. "...a falta de una ley, se está negando el derecho a la salud de los pacientes. Hay pacientes que no tienen opciones terapéuticas y a los que los tratamientos experimentales pueden beneficiar" [3].

2. Los pacientes que participan de estos ensayos lo hacen con consentimiento informado y todos saben los posibles riesgos y beneficios [3].

3. "...hay...pacientes que solo pueden tener una opción de tratamiento siendo parte de un ensayo clínico" [4].

4. "Los laboratorios (que no pueden desarrollar una investigación clínica en Costa Rica) simplemente se van a otros países a realizar sus investigaciones", y hasta mayo del 2010 el país era uno de los principales en producción científica, sin que se conociera alguna queja por violación de principios éticos [5].

En la argumentación anterior hay una serie de premisas que requieren revisarse para evaluar su validez. Dentro de ellas están las siguientes:

1. La investigación clínica realizada en el país ha aportado un beneficio importante a la salud de los costarricenses.

2. Mediante el consentimiento informado todos los participantes en estudios clínicos conocen los posibles riesgos y beneficios de reclutarse en tales investigaciones.
3. La investigación clínica representa la única opción terapéutica de algunos pacientes.
4. Costa Rica ha sido uno de los principales productores de investigación científica clínica.

El objetivo de esta investigación es discutir la validez de tales premisas con el fin de establecer cuáles han sido los beneficios que la investigación con seres humanos realizada en Costa Rica ha tenido en la salud de los costarricenses. Para esta discusión se propondrán respuestas a las siguientes preguntas: ¿cómo se puede medir el beneficio que la investigación con seres humanos realizada en Costa Rica ha tenido tanto en la salud de los costarricenses como en el desarrollo científico del país?, ¿cuáles son los resultados de tales mediciones?, y ¿qué beneficios deberían esperarse de la investigación clínica desarrollada en Costa Rica?

Antes de evaluar estos enunciados cabe preguntarse por algunas definiciones básicas, a saber: ¿qué es investigación clínica con seres humanos y por qué se realiza?, ¿a qué se refiere el “beneficio” de la investigación?, ¿qué se entiende por “salud” de la población en general?

Según las pautas éticas internacionales del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) la investigación es un tipo de actividad diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable y la investigación biomédica es la que se relaciona con la salud humana [6]. La experimentación con seres humanos se concibe en la actualidad como “una práctica científica tendente a comprobar en personas hipótesis probables capaces de producir avances en el campo de la medicina” [7]. En este sentido la experimentación se ha justificado identificando a la ciencia con el progreso y aceptando la idea de progreso como un imperativo [7]. El progreso

de la atención médica y la prevención de enfermedades requieren, en consecuencia, de investigación biomédica la cual, en algunos casos, puede requerir la investigación con seres humanos. Esta puede ser de varios tipos, por ejemplo ensayos controlados de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas para determinar una respuesta ante tal intervención [6]. Este tipo de estudios también se conocen como intervencionales y de los más comunes son los que evalúan el efecto del uso de nuevos fármacos o nuevas combinaciones de fármacos ya existentes [6]. Los estudios intervencionales con fármacos también suelen denominarse estudios clínicos y con ese sentido se seguirá utilizando esa terminología en la presente investigación si bien en los estudios clínicos no necesariamente se excluyen otras condiciones experimentales diferentes. Una distinción importante que debe hacerse respecto a las definiciones básicas es entre investigación biomédica y la práctica clínica. CIOMS [6] advierte que “los potenciales sujetos pueden confundirse cuando la investigación y la práctica médica son realizadas simultáneamente”. Esta distinción será importante al comentar la tercera de las anteriores premisas: *la investigación clínica representa la única opción terapéutica de algunos pacientes*.

CIOMS también indica que “antes de ser aprobadas para su uso general, las nuevas vacunas y medicamentos deben ser probados en seres humanos mediante ensayos clínicos” [6]. Esto implica que para tener información sobre eficacia y seguridad de tales tratamientos deben realizarse ensayos clínicos controlados; es decir, en un ensayo clínico se parte del supuesto de que falta información que permita asegurar razonablemente la seguridad y eficacia de un medicamento y es por la falta de esa información que se realiza la investigación clínica. Este criterio también es de gran relevancia al evaluar la validez de la premisa 3 antes mencionada.

Dicho lo anterior, queda claro que la investigación clínica con seres humanos pretende mejorar la salud de todas las personas y, en términos más generales, aumentar su bienestar como seres humanos. En este sentido, cabe agregar que la United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

(UNESCO) reconoce “que la salud no depende únicamente de los progresos de la investigación científica y tecnológica sino también de factores psicosociales y culturales” [8]. También recomienda la UNESCO que “Al negociar un acuerdo de investigación, se deberían establecer las condiciones de colaboración y el acuerdo sobre los beneficios de la investigación con la participación equitativa de las partes en la negociación” [8]. Estas consideraciones son importantes para abordar el tema de la relación salud-enfermedad, ubicar los alcances de la investigación biomédica dentro de esta relación y evaluar la validez de la premisa 1 presentada en la Introducción (*La investigación clínica realizada en el país ha aportado un beneficio importante a la salud de los costarricenses*), lo cual se hará en la última sección de este artículo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La dificultad para medir el beneficio de la investigación con seres humanos realizada en Costa Rica aparece principalmente debido a la limitación en el acceso a los registros pertinentes principalmente debido a la confidencialidad que protege los derechos de propiedad intelectual y científica de las compañías patrocinadoras de los estudios clínicos. Además, el Ministerio de Salud sacó de servicio la página en internet en la que ofrecía un listado de los estudios clínicos en desarrollo. De ahí que es necesario recurrir a fuentes indirectas de información y en el presente caso se empleó la base de datos en línea de los National Institutes of Health de los Estados Unidos [63] utilizando como criterios de búsqueda aquellas investigaciones realizadas en Costa Rica (*Search Terms: Costa Rica*) que a la fecha de la consulta tuvieran resultados (*Study Results: Studies with results*). A partir de la búsqueda realizada se obtuvo una lista de 30 investigaciones [9] que abarcan el período comprendido entre los años 2000 y 2012. Una publicación no pudo ser encontrada ya que la revista no se encontró en internet (Li JS, et al. 2010. Fluticasone propionate/salmeterol combination in children with asthma: key cardiac and overall safety results. *Clin Res Reg Affairs*; 27(3):87-95).

Esta consulta se complementó con la revisión de una muestra de los consentimientos informados que estuvieron disponibles en el Ministerio de Salud entre finales de junio y principios de julio de 2012 para determinar qué tipo de beneficios se ofrecieron en dichos documentos. Por razones de confidencialidad y disponibilidad de la documentación esta consulta se circunscribió a la información parcial de cuatro protocolos diferentes.

## RESULTADOS

### 1. Importancia que tienen para la salud en Costa Rica las condiciones médicas investigadas.

En la muestra de 30 investigaciones clínicas analizadas se estudiaron 21 condiciones médicas diferentes de las cuales solamente 4 (19 %) están relacionadas de una forma directa con las principales causas de mortalidad y morbilidad del país señaladas por el Ministerio de Salud, a saber: cáncer de cérvix, cáncer de seno, diabetes tipo 2, e hipertensión. No se encontraron investigaciones relacionadas con enfermedades tan relevantes para el país como dengue o las enfermedades diarreicas. Este resultado va en contra de la premisa 1 presentada en la Introducción puesto que las investigaciones con resultados publicados no se han ocupado de los principales problemas de salud que enfrenta el país.

### 2. Medicamentos que se investigaron en los estudios clínicos.

El cuadro 1 presenta un resumen de la información relacionada con los medicamentos ensayados en los 30 estudios clínicos desarrollados durante el período 2000-2012 para los cuales hay resultados disponibles en el sitio de los National Institutes of Health (NIH). Los 28 medicamentos ensayados son producidos por 9 compañías diferentes, 11 son producidos por Pfizer en tanto que GlaxoSmithKline, Novartis y Astrazeneca producen 4 cada una.

### 3. Disponibilidad en Costa Rica de los medicamentos demostrados eficaces y seguros en esos estudios clínicos.

De acuerdo con las listas del Ministerio de Salud (MS) y de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) así como las consultas en algunas farmacias solamente entre un 50% de los medicamentos ensayados están disponibles en la actualidad en el país (cuadro 1).

### 4. Fecha de registro de los medicamentos ensayados en Costa Rica.

Según se pudo constatar con la información del MS [64] la fecha de inscripción de cuatro de los medicamentos ensayados y disponibles en la actualidad en Costa Rica son: Anastrozol el 13/02/03, Atorvastatina el 20/06/2002, Azitromicina 11/08/2005, Fulvestrant el 23/07/08 y Cervarix el 14/01/09. Sin embargo, los estudios clínicos cuyos resultados aquí se estudiaron fueron realizados en las siguientes fechas: Anastrozol y Fulvestrant de enero 2004 a noviembre 2011, Atorvastatina de marzo 2007 a octubre 2009, Azitromicina de diciembre 2008 a febrero 2009 y Cervarix de junio 2004 a diciembre 2010.

### 5. El uso de placebo.

En 8 de los 30 estudios analizados (27%) se usó el placebo como uno de los comparadores.

### 6. Conclusiones de los estudios clínicos y los comentarios que han generado

Excluyendo aquellos estudios cuyos resultados no se han publicado aún en revistas científicas (30% de los casos) y la publicación que no pudo ser encontrada los resultados publicados en relación con la eficacia y seguridad de los tratamientos se pueden agrupar en tres categorías: positivos, negativos y ambiguos. En 37% de los casos (n=11) se publicaron resultados positivos pues se concluyó que con el tratamiento ensayado hubo una mejoría o los resultados fueron similares respecto al grupo control [18-28]. 13% de los estudios (n=4) fueron terminados prematuramente debido a carencia de efectividad del tratamiento (n=2), inviabilidad económica y evidencia de daño hepático

[29-31]. Finalmente, en el 17% de los casos (n=7) se publicaron observaciones poco concluyentes, parciales o contradictorias [32-44].

### 7. Filiación profesional de los autores principales de los artículos en los que se publican los resultados de los estudios.

Los autores de 21 de los 23 artículos publicados que pudieron ser consultados (91%) forman parte de instituciones o centros de investigación extranjeros y 2 están adscritos a centros costarricenses, ambos privados.

### 8. Beneficios ofrecidos en algunos consentimientos informados

De la consulta la muestra de protocolos realizada en el Ministerio de Salud se determinó que en sus consentimientos informados se consignan los siguientes beneficios para los participantes en las respectivas investigaciones:

1. "...si el medicamento surte efecto, usted podría tener cierto beneficio...La información obtenida del estudio podría ayudar a otras personas en el futuro" [45].
2. "Este estudio podría no ayudarme. Si la vacuna sirve, yo podría obtener algún beneficio...La información obtenida de este estudio podría ayudar a otras personas en el futuro" [46].
3. "Si Gardasil es efectivo, su hijo puede tener algún beneficio...Otro beneficio de participar en el estudio es el acceso a una frecuente atención médica, incluyendo pruebas frecuentes para detectar enfermedades de la áreas genital y anal, tales como enfermedades de transmisión sexual, si es necesario. Además, si la vacuna le ha dejado protección a su hijo, las futuras parejas sexuales de su hijo podrían beneficiarse de esa protección" [47].
4. "MEDI-528 puede mejorar el asma no controlada en pacientes cuyas opciones de tratamiento son insatisfactorias...La información obtenidas de este estudio podría ayudarnos a tratar mejor a sujetos con asma en el futuro" [48].

**Cuadro 1:** Medicamentos ensayados en Costa Rica durante el período 2000-2012 para cuyos ensayos hay resultados disponibles según compañía farmacéutica. Se indica además la condición médica para la que fue ensayado el medicamento y su disponibilidad en el sistema de salud y en el comercio nacional<sup>1</sup>.

Compañía farmacéutica	MEDICAMENTO ENSAYADO (condición médica para la que se ensayó)	DISPONIBILIDAD
Astrazeneca	Anastrozol (cáncer de seno)	SÍ
	Fulvestrant (cáncer de seno)	SÍ
	Saxagliptina (diabetes tipo 2)	NO
Bristol-myers squibb	Atazanavir/ritonavir (HIV)	NO
Glaxosmithkline	lamotrigina (epilepsia)	SI
	Propionato de fluticasona (asma)	SI
	Retapamulin (infecciones de la piel)	NO
	Vacuna contra VPH Cervarix (cáncer de cérvix)	SÍ
Human Genome Sciences	Belimumab (lupus eritematoso sistémico)	NO
Johnson & Johnson	Paliperidona ER (desorden bipolar)	NO
Novartis	Aliskiren (hipertensión)	SI
	Amlodipina besilato (hipertensión)	NO
	Vacuna conjugada antimeningocócica ACWY (meningitis meningocócica)	NO
	Vacuna contra A/H1N1-SOIV (influenza H1N1)	NO
Pfizer	Azitromicina ER (otitis media aguda)	SÍ
	Amlodipina (hipertensión)	SI
	Atorvastatina (hipertensión)	SI
	Celecoxib (osteoartritis, artritis reumatoide, esguince de tobillo)	SI
	Fumarato de fesoterodina (vejiga urinaria hiperactiva)	NO
	Insulina inhalada (diabetes)	NO
	Insulina subcutánea (diabetes mellitus)	SI
	Pregabalina (desorden de ansiedad generalizada)	SI
	Sitaxsentan (hipertensión arterial pulmonar)	NO
	Vareniclina (fumado)	SI
	Ziprasidona (esquizofrenia)	SI
Tibotec Pharmaceuticals	Efavirenz (VIH)	NO
ViiV Healthcare	Fosamprenavir (VIH)	NO
	Maraviroc (VIH).	NO
<b>DISPONIBILIDAD TOTAL</b>		<b>14/28=50%</b>

<sup>1</sup>Fuentes: 64, 65 y consultas en farmacias.

Esta investigación es particularmente interesante ya que fue descontinuada por el patrocinador ocho meses después de publicado un artículo en que se concluía que *In these studies, MEDI-528 showed an acceptable safety profile and findings suggestive of clinical activity that support continued study in subjects with mild to moderate asthma* [49]. La razón de la descontinuación del estudio fue: *...the product's "lack of efficacy" in a Phase IIb trial to treat uncontrolled, moderate to severe, persistent asthma* [50]. Este es un ejemplo más de por qué no deben mezclarse los conceptos de investigación clínica con atención médica, según se discutió anteriormente.

## DISCUSIÓN

La UNESCO ha señalado que: "Las actividades de investigación transnacionales en materia de salud deberían responder a las necesidades de los países anfitriones..." [8]. En el caso particular de Costa Rica la situación por morbilidad y mortalidad de las principales enfermedades, según el Ministerio de Salud es la siguiente [10]:

a. En el año 2010 la primera causa de muerte fueron las enfermedades del sistema circulatorio (enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad hipertensiva).

b. La mortalidad por neoplasias malignas ocupa el segundo lugar: entre los hombres la mayor mortalidad se produjo por cáncer de estómago, pulmón, próstata, hígado y leucemia; y entre mujeres por piel, mama, cérvix, estómago, tiroides y colon.

c. Aunque la diabetes mellitus no figura entre las primeras causas de mortalidad en la población general, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los adultos mayores y una de las enfermedades crónicas más prevalentes.

d. Los accidentes de tránsito son una de las causas de muerte más importantes en el país y provoca un importante impacto sobre la carga de enfermedad.

e. Hay una tendencia descendente de casos de VIH desde el año 2008, así como un incremento del 336% en casos de dengue en el año 2010 respecto al 2009. La incidencia y mortalidad por tuberculosis ha mantenido una tendencia hacia la constante lo cual plantea la necesidad de buscar nuevas estrategias de intervención. La enfermedad diarreica aguda aumentó su incidencia en el periodo de 2005-2010.

Cañas [11] señala que de las 1223 nuevas entidades químicas comercializadas entre 1975 y 1997 solo 13 (1%) fueron específicas para enfermedades tropicales y, de éstas, sólo 4 (0,3%) pueden considerarse resultado directo de actividades de investigación por la industria farmacéutica. Además, la OMS indica que el 90% de la inversión en investigación mundial está destinada al 10% de la patología que afecta a la humanidad, con lo 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 (por ejemplo, antirretrovirales) deja sin recursos a estos países para invertir en investigación local [12].

La disponibilidad de medicamentos investigada de acuerdo con el presente estudio es baja si se pretende aceptar como válida la premisa 1 presentada en la Introducción: *La investigación clínica realizada en el país ha aportado un beneficio importante a la salud de los costarricenses*. Como se nota, los estudios clínicos que se realizaron en el país con estos medicamentos no fueron necesarios para su inscripción ante el Ministerio de Salud ya que seguramente se presentaron resultados de estudios realizados en otros países, con lo que pierde justificación la premisa 1 presentada en la Introducción.

Con respecto al uso de placebo en investigaciones clínicas cabe señalar que ello se ha cuestionado tanto por razones éticas como por razones científicas. Por ejemplo, la Declaración de Helsinki señala que las investigaciones deben realizarse usando como comparación las mejores terapias existentes y el placebo solo se justifica cuando no exista ninguna terapia probada [14]. La Comisión Asesora en Bioética

de los Estados Unidos [15] señala que es cada vez más frecuente comparar una intervención experimental con otra ya existente y no con un placebo, en lo que se denominan estudios de control activo. Algunos miembros del Grupo Europeo sobre Ética en la Ciencia y Nuevas Tecnologías consideran que el uso de placebo para reducir los costos de tratamiento en países del tercer mundo significaría aceptar un doble estándar para los países pobres respecto a los ricos [16]. No obstante, algunos autores señalan que es aceptable el uso de placebo en circunstancias como: ausencia de un tratamiento efectivo, cuando el tratamiento con placebos es corto, cuando no agrega riesgos no relacionados a la patología de base y cuando el consentimiento informado firmado por el paciente ha sido claro al respecto [66]. Estos resultados contradicen directamente la premisa 3 planteada en la Introducción: *La investigación clínica representa la única opción terapéutica de algunos pacientes*. No solamente se nota que tan solo una parte de los tratamientos ensayados dan resultados positivos sino que algunos son inefectivos o incluso dañinos. Este tipo de resultados siempre son posibles y es una de las razones por las cuales se realizan los ensayos clínicos; no se puede decir *a priori* que una investigación clínica sea una opción terapéutica ya que esto implica cometer un serio error metodológico y ético.

Esto indica que, al menos en este grupo de investigaciones, el aporte al desarrollo científico del país es prácticamente nulo ya que la inmensa mayoría de los autores responsables de las publicaciones producidas son extranjeros por lo que no se puede afirmar la validez de la premisa 4 presentada en la introducción.

No solo no es posible afirmar que Costa Rica ha sido uno de los principales productores de investigación científica clínica sino que la objetividad de esta investigación debería analizarse cuidadosamente. En este sentido Cañas [11] advierte que, aunque la mayor parte de la investigación clínica se lleva a cabo bajo estándares muy altos de objetividad, muchos estudios señalan que cuando la industria auspicia una investigación influye en los resultados de los ensayos clínicos y de los estudios farmacoeconómicos. De ahí

concluye que si los ensayos clínicos se convierten en simples esfuerzos comerciales en los cuales prevalece el propio interés sobre los del público, y los intereses se imponen sobre la ciencia, entonces se rompe el contrato social que permite la investigación en humanos para conseguir avances en la ciencia médica [11]. También se ha cuestionado la objetividad en las publicaciones científicas relacionadas con investigaciones de medicamentos ya que en ellas se oculta o adecua la información de investigaciones independientes de acuerdo con las necesidades comerciales del laboratorio [12]. En estos consentimientos informados los ofrecimientos se hacen apelando a un sentido utilitarista al ofrecer un posible beneficio a un mayor número de personas aunque eso implique un riesgo para los participantes. El utilitarismo no es la única teoría ética posible para tomar decisiones morales. Por ejemplo, la deontología se enfoca en determinar cuáles decisiones respetan más el valor del individuo y en este abordaje sería equivocado someter a un ser humano a investigación médica peligrosa sin su consentimiento aunque las consecuencias de una actuación así fueran salvar las vidas de muchos otros [51]. Otro abordaje posible es la casuística: aquí no rechaza el uso de principios, pero se los concibe emergiendo con el paso del tiempo, como principios morales derivados de la práctica y refinados por la reflexión y la experiencia [51]. Cualquiera que fuera la teoría utilizada para tomar buenas decisiones éticas se involucran tres elementos importantes: auto-conocimiento, conocimiento de las teorías morales y tradiciones, y percepción de la cultura [51]. De ahí que consentimientos informados como los que se revisaron en esta investigación reflejan una sobresimplificación de los factores involucrados.

Aunque se asumiera un paradigma utilitarista, a partir de los resultados publicados se nota que los beneficios de los ensayos clínicos analizados han sido escasos por lo que parecería existir una relación riesgo/beneficio inadecuada. Además, ofrecer como beneficio los análisis médicos y de laboratorio es equivocado y engañoso ya que tales procedimientos son por sí mismos parte de los diseños experimentales de las investigaciones clínicas. Estos supuestos beneficios se relacionan directamente con la premisa 3, también



equivocada, que se presentó en la Introducción y solo se entiende que se puedan concebir como beneficios reales en el contexto de la pobreza vista en un sentido amplio. Amartya Sen [52] considera que la pobreza es, principalmente, privación de las capacidades y derechos de las personas por lo que la pobreza debe concebirse como la privación de capacidades básicas y no meramente como la falta de ingresos; de ahí que es inadmisibles pensar que con prácticas subsidiarias y circunstanciales como los ensayos clínicos se pueda intentar resolver alguno de los múltiples problemas asociados con la pobreza. Lo que debería atenderse son las diversas causas sociales y políticas que generan empobrecimiento en sus variadas manifestaciones, incluido el deterioro en la atención médica. Por ejemplo, Oliveira [53] señala que un Informe del Banco Mundial concluye que “los países en desarrollo están retrasados en el cumplimiento de los objetivos acordados entre 189 países en septiembre de 2000, en la Cumbre del Milenio de la ONU”, y que son necesarias inversiones de gran monto “si el mundo quiere tener una oportunidad realista de alcanzar esas metas”.

El tema de los beneficios de las investigaciones clínicas resulta particularmente conflictivo porque involucra los intereses económicos de las compañías farmacéuticas. Se ha señalado que tales intereses propiciaron que durante la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial de 2003 varios países, particularmente Estados Unidos, atacaran, sin éxito, el párrafo 30 de la Declaración de Helsinki para quitar a los patrocinadores la responsabilidad en la continuidad de atención con los métodos probados como beneficiosos por los estudios [17].

Debe prestarse especial atención a las razones por las cuáles se desarrollan investigaciones clínicas en nuestro país y la relación que exista entre éstas y la mejoría en la salud de la población en general. Algunos autores han advertido que los intereses de las compañías farmacéuticas que impulsan la mayor parte de estas investigaciones no son necesariamente coherentes con la búsqueda de la mejoría en la salud general de la población. Por ejemplo, Penchaszadeh [54] advierte que no habría ganancias económicas para la industria si de lo que se tratara es de hacer que la

gente no fume, haga ejercicios físicos, se alimente bien, y que las industrias no contaminen los lugares de trabajo y el medio ambiente. De ahí que la investigación clínica no debe verse como la solución a los problemas de salud de una sociedad sino como un elemento del mismo y, por el contrario, el mayor énfasis debe ponerse en el desarrollo de un modelo sanitario que armonice coherentemente las políticas de salud en sus diversos componentes, incluida la investigación.

Vidal [12] sugiere que debe evitarse un sistema de investigación en salud que responda al modelo de mercado de las industrias farmacéuticas y al desarrollo directamente privatizado, en el que los investigadores suelen desempeñar un papel complementario. El Estado tiene responsabilidades indelegables respecto a respetar las diferencias, proteger a los débiles y regular a los fuertes para que no lleven adelante abusos con el poder que cuentan [12]. En el caso de la investigación el principio rector debe ser el que se encuentra incluido en el artículo 5 de la Declaración de Helsinki [14]: *En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.* En las instituciones se debe asegurar una fuerte supervisión y desarrollar una intensa tarea educativa con los jóvenes investigadores tanto en metodología como en ética de la investigación, y contar con una evaluación ética rigurosa de las investigaciones [12]. En este sentido es importante señalar que una revisión de los currículos de las carreras del área de la salud de varias universidades costarricenses encontró que prácticamente no existe preparación en bioética de la investigación clínica [55]. La UNESCO recomienda: “Para promover los principios enunciados en la presente Declaración y entender mejor los problemas planteados en el plano de la ética por los adelantos de la ciencia y la tecnología, en particular para los jóvenes, los Estados deberían esforzarse no sólo por fomentar la educación y formación relativas a la bioética en todos los planos, sino también por estimular los programas de información y difusión de conocimientos sobre la bioética” [8].

En términos más amplios se ha señalado también la necesidad de que exista una filosofía

definida respecto al desarrollo científico en Costa Rica: "Tomando en cuenta que nuestro país sufre de limitaciones económicas y culturales que no pueden dejar de reconocerse y que hacen perentoria la definición de objetivos y prioridades en la actividad científica, es factible que un apolítica de la ciencia deba contar con un fuerte fundamento ético pero al mismo tiempo tomando en cuenta los intereses de la sociedad y la participación democrática de los diversos sectores interesados"[56]. Se ha señalado otras líneas de fundamental importancia que deben definir los gobiernos antes de diseñar una normativa en ética de la investigación en los países latinoamericanos, entre ellas: definir las prioridades de investigación orientadas a dar cuenta de los problemas locales de salud, establecer la forma que ha de tener la investigación patrocinada desde el extranjero definiendo las responsabilidades de los patrocinadores, compartiendo los beneficios equitativamente y aumentando la capacidad local de investigación, entre otros aspectos [12].

La investigación clínica se debería entender como un elemento más del complejo sistema de salud de un país. Lo anterior cobra más sentido si se acepta que existe una serie de determinantes sociales de la vida, la muerte, la salud y la enfermedad [57]. En línea con este concepto la Organización de las Naciones Unidas señaló que, además del acceso a la atención de la salud, el derecho a la salud también incluye una serie de determinantes, ausencia de discriminación, participación y rendición de cuentas para todo lo cual se requiere un compromiso permanente que depende de los recursos disponibles [58]. Amartya Sen [59] se pregunta si es posible pensar en la salud como un derecho humano tomando en cuenta que: no existe una legislación que demande la salud como un derecho humano, no existe forma de asegurar que todas las personas tengan una buena salud y las políticas se dirigen no hacia la salud sino hacia el cuidado de la salud [59]. La solución a estos cuestionamientos también debería pasar por la solución de las inequidades en la atención de la salud propiciando un debate para identificar y transformar las condiciones que generan inequidad [60]. La OMS ha sostenido que un elemento fundamental para atender la salud de las personas es el

fortalecimiento de los sistemas de salud mediante la atención primaria de la salud, para lo cual propone una serie de reformas en pro de la cobertura universal, en la prestación de servicios, en el liderazgo y en las políticas públicas [61]. Desde la declaración de Alma Ata de 1978 se ha reconocido que la atención primaria de la salud, de haberse aplicado adecuadamente, hubiera producido cambios positivos no solamente en el sector salud sino también en otros sectores sociales y económicos así como en estructuras y procesos comunitarios [62].

A partir de estas consideraciones es evidente que la investigación clínica por sí sola no es capaz de mejorar el estado de salud de una comunidad humana ya que ésta es un fenómeno complejo y su atención adecuada requiere de un abordaje igualmente complejo. El beneficio de la investigación clínica consistiría en lograr mejor conocimiento sobre tratamientos y medicamentos, conocimiento que debe contextualizarse dentro de un sistema de salud equitativo, inclusivo y coherente con las necesidades y recursos de un conglomerado humano.

## CONCLUSIONES

1. A partir de la revisión de los resultados publicados de 30 investigaciones clínicas desarrolladas en Costa Rica durante el período 2000-2012 no fue posible encontrar evidencia que apoye ninguna de las cuatro premisas planteadas al principio de este artículo:
  - a. No es posible afirmar que la investigación clínica analizada haya aportado un beneficio importante a la salud de los costarricenses.
  - b. No es claro que mediante el consentimiento informado todos los participantes en estudios clínicos conocieran los posibles riesgos de tales investigaciones.
  - c. La investigación clínica no ha representado una opción terapéutica significativa.
  - d. Costa Rica no ha producido una investigación científica clínica significativa.
2. El beneficio de la investigación clínica en nuestro país debería evaluarse en términos de

un sistema de salud adecuado y de una relación equitativa entre las personas involucradas.

## AGRADECIMIENTOS

Ileana Herrera Gallegos y Sandra Cordero de la Dirección General de Salud, Ministerio de Salud por su valiosa ayuda para realizar la consulta de los protocolos.

Ana Rodríguez Allen de la Maestría Interuniversitaria en Bioética por facilitar los contactos necesarios ante el Ministerio de Salud para realizar las consultas de protocolos y las entrevistas de las Dras. Herrera y Cordero.

## REFERENCIAS

1. Díaz L. Sala IV suspende los estudios clínicos en seres humanos. Diario La Nación, jueves 4 de febrero de 2010. [www.nacion.com/ln\\_ee/2010/febrero/04/pais2249752.html](http://www.nacion.com/ln_ee/2010/febrero/04/pais2249752.html). Accesado el 25 de junio de 2012.
2. Núñez M. Ley biomédica rebajará responsabilidad de patrocinadores de ensayos en humanos. Semanario Universidad, miércoles 20 de junio de 2012. [www.semanario.ucr.ac.cr/index.php/noticias/pais/6126-ley-biomedica-rebajara-responsabilidad-de-patrocinadores-de-ensayos-en-humanos-html](http://www.semanario.ucr.ac.cr/index.php/noticias/pais/6126-ley-biomedica-rebajara-responsabilidad-de-patrocinadores-de-ensayos-en-humanos-html). Accesado el 25 de junio de 2012.
3. Rodríguez I. Especialistas discuten por investigaciones en humanos. Diario La Nación, jueves 7 de junio de 2012. [www.nacion.com/2012-06-07/AldeaGlobal/Especialistas-discuten-por-investigaciones-en-humanos.aspx?Page=3](http://www.nacion.com/2012-06-07/AldeaGlobal/Especialistas-discuten-por-investigaciones-en-humanos.aspx?Page=3). Accesado el 15 de junio de 2012.
4. Cantero M. Madre fallece a la espera de probar medicina contra cáncer. Diario La Nación, viernes 15 de junio de 2012. [www.nacion.com/2012-06-15/ElPais/Madre-fallece-a-la-espera-de-probar-medicina-contra-cancer.aspx](http://www.nacion.com/2012-06-15/ElPais/Madre-fallece-a-la-espera-de-probar-medicina-contra-cancer.aspx). Accesado el 15 de junio de 2012.
5. Cantero M. Niños con VIH mueren sin poder probar nueva terapia. Diario La Nación, sábado 16 de junio de 2012, [www.nacion.com/2012-06-16/ElPais/ninos-mueren-sin-poder-probar-nueva-terapia.aspx](http://www.nacion.com/2012-06-16/ElPais/ninos-mueren-sin-poder-probar-nueva-terapia.aspx). Accesado el 19 de junio de 2012.

6. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. CIOMS, Ginebra. 2002, pp114. Disponible en: [www.bioética.ops-oms.org](http://www.bioética.ops-oms.org)
7. González-Torre A. Bioética y experimentación con seres humanos. Comares, Granada. 2002, pp1.
8. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. UNESCO, Paris. 2006, pp 12. Disponible en: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180s.pdf>
9. El resultado de la búsqueda se puede consultar en la dirección: [http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=costa+rica&recr=&rslt=With&type=&cond=&intr=&outc=&spns=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&rcv\\_s=&rcv\\_e=&lup\\_s=&lup\\_e](http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=costa+rica&recr=&rslt=With&type=&cond=&intr=&outc=&spns=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e)
10. Ministerio de Salud de Costa Rica. Memoria institucional 2010. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud. 2010, pp151. Disponible en: [www.ministeriodesalud.go.cr/sobre\\_ministerio/memorias/memoria2011/UMI MEMORIA INSTITUCIONAL\\_2010.pdf](http://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria2011/UMI_MEMORIA_INSTITUCIONAL_2010.pdf)
11. Cañas M. Ensayos clínicos y boletines independientes. Evidencia. Actualización en la Práctica Ambulatoria 2004; 7(3):66-68. Disponible en la dirección: [www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod\\_producto=1390&origen=2](http://www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=1390&origen=2).
12. Vidal, S. ¿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 los Seres Humanos y políticas de Salud Pública. Keyeux, G, Penshaszadeh, V, Saada A. (coordinadores). UNESCO, Bogotá. 2006, pp191-232
13. Ministerio de Salud de Costa Rica. Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos No. 28466S. Disponible en:



[www.pgr.go.cr/Scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_repartidor.asp?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43444&nValor3=75987&strTipM=TC](http://www.pgr.go.cr/Scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_repartidor.asp?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43444&nValor3=75987&strTipM=TC).  
Accesado el 26 de junio de 2012.

14. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Disponible en la dirección: [www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/](http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/).
15. National Bioethics Advisory Comisión. Temas sobre la ética y política en la investigación internacional: ensayos clínicos en los países en desarrollo. National Bioethics Advisory Commission, Maryland. 2001, pp26.
16. The European Group on Ethics in Science and New Technologies. Ethical aspects of clinical research in developing countries. Opinion of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission 17. 2003, pp16.
17. Tealdi J. Historia y significado de las normas éticas internacionales sobre investigaciones biomédicas. En: Ética de la Investigación en los Seres Humanos y políticas de Salud Pública. Keyeux G, Penshaszadeh V, Saada A. (coordinadores). UNESCO, Bogotá. 2006, pp33-62.
18. Chan FK, Lanas A, Sheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9736):173-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638563?dopt=Abstract>
19. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, Kim JH, Al-Khadra A, Westergaard M, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Cur Med Res Opin* 2011;27(4):821-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306285?dopt=Abstract>
20. [Fonseca V](#), [Zhu T](#), Karyekar C, [Hirshberg B](#). Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(4):365-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192246?dopt=Abstract>
21. [Wyndaele JJ](#), Goldfischer ER, [Morrow JD](#), [Gong J](#), [Tseng LJ](#), [Guan Z](#). Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract*. 2009 ;63(4):560-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348029?dopt=Abstract>
22. [Fravel MA](#), Ernst ME. Management of gout in the older adult. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(5):271-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849262?dopt=Abstract>
23. [Berwaerts J](#), Melkote R, [Nuamah I](#), [Lim P](#). A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord*. 2012;138(3):247-58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377512?dopt=Abstract>
24. [Berwaerts J](#), [Melkote R](#), [Nuamah I](#), [Lim P](#). A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord*. 2012;138(3):247-58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189491?dopt=Abstract>
25. [Cohen CJ](#), Andrade-Villanueva J, [Clotet B](#), [Fourie J](#), [Johnson MA](#), [Ruxrungtham K](#), Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011; 378(9787):229-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763935?dopt=Abstract>
26. [Brown MJ](#), McInnes GT, [Papst CC](#), [Zhang J](#), [MacDonald TM](#). Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomized, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377(9762):312-20. Disponible en:



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236483?dopt=Abstract>
27. [French JA](#), Temkin NR, [Shneker BF](#), [Hammer AE](#), [Caldwell PT](#), [Messenheimer JA](#). Lamotrigine XR conversion to monotherapy: first study using a historical control group. [Neurotherapeutics](#). 2012;9(1):176-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139591?dopt=Abstract>
28. [Furie R](#), [Petri M](#), [Zamani O](#), Cervera R, [Wallace DJ](#), [Tegzová D](#). A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. [Arthritis Rheum](#). 2011;63(12):3918-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127708?dopt=Abstract>
29. Sitaxsentan Efficacy And Safety Trial With A Randomized Prospective Assessment Of Adding Sildenafil (SR-PAAS). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795639?term=Sitaxsentan+Efficacy+And+Safety+Trial+With+A+Randomized+Prospective+Assessment+Of+Adding+Sildenafil+%28SR-PAAS%29&rank=1>
30. A One Year Clinical Trial Assessing the Usefulness and Safety of Inhaled Insulin in Diabetics With COPD. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00138671?term=A+One+Year+Clinical+Trial+Assessing+the+Usefulness+and+Safety+of+Inhaled+Insulin+in+Diabetics+With+COPD&rank=1>
31. Safety And Tolerability Of Ziprasidone In Adolescents With Schizophrenia. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265382?term=Safety+And+Tolerability+Of+Ziprasidone+In+Adolescents+With+Schizophrenia&rank=1>
32. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodríguez AC., et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. [Lancet Oncol](#) 2011; 12(9):862-870. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3172992/>
33. Harper DM. Who should be targeted for vaccination against anal cancer? [Lancet Oncol](#) 2011; 12(9): 828-9.
34. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. [British Medical Journal](#) 2010; 340:c712. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2831171/?tool=pubmed>
35. Canfell K. Monitoring HPV vaccination programmes. [British Medical Journal](#) 2010; 340:c1666. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. [JAMA](#) 2007; 298(7):743-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699008?dopt=Abstract>
36. [Molina JM](#), Andrade-Villanueva J, [Echevarria J](#), [Chetchotisakd P](#), [Corral J](#), [David N](#). Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. [J Acquir Immune Defic Syndr](#).2010;53(3):323-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032785?dopt=Abstract>
37. [Molina JM](#), Andrade-Villanueva J, [Echevarria J](#), [Chetchotisakd P](#), [Corral J](#), [David N](#). Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. [Lancet](#). 2008;372(9639):646-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722869?dopt=Abstract>
38. Torti C, Frank IA. King in the CASTLE? Optimum initial HIV protease inhibitor. [The Lancet](#) 2008; 372(9639):604-606
39. [Zhu L](#), [Liao S](#), [Child M](#), Zhang J, Persson A, [Sevinsky H](#). Pharmacokinetics and inhibitory quotient of



- atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in HIV-infected, treatment-naive patients who participated in the CASTLE Study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):465-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121190?dopt=Abstract>
40. [Uy J](#), [Yang R](#), [Wirtz V](#), Sheppard L, [Farajallah A](#), [McGrath D](#). Treatment of advanced HIV disease in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients receiving once-daily atazanavir/ritonavir or twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *AIDS Care.* 2011 ;23(11):1500-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732894?dopt=Abstract>
41. [Squires KE](#), [Johnson M](#), [Yang R](#), [Uy J](#), [Sheppard L](#), [Absalon J](#). Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):363-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148235?dopt=Abstract>
42. Corcos J, Angulo JC, Garely AD, Carlsson M, Gong J, Guan Z, et al. Effect of fesoterodine 4 mg on bladder diary and patient-reported outcomes during the first week of treatment in subjects with overactive bladder. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(5):1059-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21428726?dopt=Abstract>
43. [Arguedas A](#), [Soley C](#), [Abdelnour A](#), Sales V, [Lindert K](#), [Della Cioppa G](#). Assessment of the safety, tolerability and kinetics of the immune response to A/H1N1v vaccine formulations with and without adjuvant in healthy pediatric subjects from 3 through 17 years of age. *Hum Vaccin.* 2011;7(1):58-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285531?dopt=Abstract>
44. [Bolliger CT](#), [Issa JS](#), [Posadas-Valay R](#), Safwat T, [Abreu P](#), [Correia EA](#). Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2011;33(4):465-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21635992?dopt=Abstract>
45. MK0941-007 Una prueba clínica de determinación del rango de dosis fase IIb/III, multicéntrica, randomizada, en doble ciego, controlada con placebo de MK-0941 realizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado que reciben insulina. (Merck). Consentimiento informado, página 12.
46. Una prueba clínica de fase III para estudiar la inmunogenicidad, tolerabilidad y consistencia de elaboración de V503 (una vacuna multivalente de partícula similar a virus (VLP) L1 contra el Papilomavirus Humano (HPV) en preadolescentes y adolescentes (de 9 a 15 años de edad) con una comparación con mujeres jóvenes (de 16 a 26 años de edad). Consentimiento informado, página 4.
47. Un estudio para evaluar la eficacia de la vacuna tetravalente contra el VPH (tipos 6, 11, 16, 18) de partícula similar al virus (PSV) L1 para reducir la incidencia de verrugas anogenitales relacionadas con el VPH de tipos 6, 11, 16 y 18, y la incidencia de infección genital relacionada con el VPH de tipos 6, 11, 16 y 18 en hombres de 16 a 23 años de edad. Consentimiento informado, página 13.
48. Estudio fase IIb, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de MEDI-528 subcutáneo en adultos con asma no controlada. Consentimiento informado, página 12.
49. Parker J, Oh C, LaForce C, Miller C, Pearlman D, Chenxiong L, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011; 11:14. Disponible en la dirección: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058114/?tool=pubmed>
50. BioPortfolio. AstraZeneca discontinues MEDI-528. Disponible en la dirección: <http://www.bioportfolio.com/news/article/845604/Astrazeneca-Discontinues-Medi-528.html>
51. Callahan D. Bioethics. *Encyclopedia of Bioethics*. En: Reich, W. (ed.). Revised Edition. The Free Press, Simon & Schuster MacMillan, New York. 1995.
52. Sen A. *The Idea of Justice*. Harvard University Press, Massachusetts. 2009.

53. Oliveira F. Condición socioeconómica, de género y raza/etnia en las investigaciones biomédicas. En: *Ética de la Investigación en los Seres Humanos y políticas de Salud Pública*. Keyeux, G, Penshaszadeh, V, Saada A. (coordinadores). UNESCO, Bogotá. 2006. Pp. 63-86.
54. Penchaszadeh V. Ética e investigación genética. En: *Ética de la Investigación en los Seres Humanos y políticas de Salud Pública*. Keyeux, G, Penshaszadeh, V, Saada A. (coordinadores). UNESCO, Bogotá. 2006. Pp. 87-111.
55. Granados-Zúñiga J, Davis Sánchez L. Evaluación de la oferta Universitaria en bioética de la investigación dirigida a los profesionales en ciencias médicas en Costa Rica. *Calidad en la Educación Superior (UNED)* 2012; 2(2):1-7. Aceptado preliminarmente para publicación.
56. Granados-Zúñiga J. Filosofía de la política de la ciencia para Costa Rica. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* 2010; 4(2):21-27. Disponible en: <http://www.revistamedica.ucr.ac.cr>
57. Centro Brasileño de Estudios en Salud (CEBES) y Asociación Latinoamericana de Medicina Social (ALAMES). (2011). El debate y la acción frente a los determinantes sociales de la salud. Documento de posición conjunto de ALAMES y CEBES. Río de Janeiro: CEBES, ALAMES. Pp. 6. Disponible en: <http://isags-unasul.org/media/File/sug%20alames%20cebes.pdf>
58. Editorial. (2008). The right to health: from rhetoric to reality. *The Lancet* 372: 2001.
59. Sen A. (2008). Why and how is health a human right? *The Lancet* 372: 2010.
60. Hernández M. (2008). El concepto de equidad y el debate sobre lo justo en salud. *Revista de Salud Pública* 10 sup (1):72-82.
61. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2008). Informe sobre la salud en el mundo 2008. La atención primaria de salud. Más necesaria que nunca. Ginebra: OMS. Pp. 154. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2008/es/>
62. Sanders D, Shaay N, Mohamed, S (2008). Primary health care. In: Heggenhougen, K., Quah, S (Eds.) *International Encyclopedia of Public Health*. Vol. 5. San Diego: Academic Press. Pp. 305-316.
63. National Institutes of Health. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Consultado en junio de 2012.
64. Ministerio de Salud de Costa Rica. Medicamentos registrados 23/05/2012. Disponible en: <http://ministeriodesalud.go.cr/index.php/empresas-servicios-productos-registrados-ms?start=8>. Consultado el 19 de junio de 2012.
65. Caja Costarricense de Seguro Social, Gerencia de Logística. Catálogo de Bienes y Servicios-28 marzo 2012. Histórico de Compras y Licitaciones-26 marzo 2012. Disponible en: <http://portal.ccss.sa.cr/portal/page/portal/Gerencia%20de%20Logistica/Busqueda1>. Consultado el 21 de junio de 2012
66. Tempone Pérez SG. (2007). El Placebo en la práctica y en la investigación clínica. *An. Med. Interna* 24(5). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000500010&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000500010&script=sci_arttext). Consultado el 4 de octubre de 2012.

#### INFORMACION DE AUTOR:

Jorge Granados-Zúñiga,

Dirección de correo electrónico: [jorge@jorgegranados.cr](mailto:jorge@jorgegranados.cr),  
Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica  
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio  
San José, Costa Rica.  
Teléfonos: (506)2511-4565, (506)2511-8305.

