

**INSTITUTO TECNOLÓGICO DE COSTA RICA
ESCUELA DE BIOLOGÍA
INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**

INFORME DE PRÁCTICA DE ESPECIALIDAD

**ELABORACIÓN DE UNA GUIA DE PROCEDIMIENTOS EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS EN COSTA RICA
GlaxoSmithKline (GSK).
San José, julio – noviembre del 2003.**

REALIZADO POR:

Maricela Elizondo Ruiz

ASESOR POR ITCR:

Dr. Marco Antonio Molina

ASESOR POR GSK:

Dr. Arturo Abdelnour

CARTAGO, 2003

ÍNDICE GENERAL

Descripción	Página
ÍNDICE DE CUADROS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
ÍNDICE DE APÉNDICES.....	vii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	viii
RESUMEN.....	ix
DEDICATORIA.....	x
AGRADECIMIENTOS.....	xi
RECONOCIMIENTO.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
A. HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS.....	6
B. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS.....	8
B.1 Concepto de estudio clínico.....	8
B.2 Fases tradicionales en el desarrollo de un nuevo producto médico.....	9
B.2.1 Fase preclínica.....	9
B.2.2 Fase I: Análisis de la seguridad.....	11
B.2.3 Fase II: Seguridad y tolerancia al nuevo compuesto.....	12
B.2.4 Fase III: Determinación de la eficacia terapéutica.....	13
B.2.5 Fase IV: Mercadeo y post-comercialización.....	14
B.3 Componentes de la investigación clínica.....	15
B.3.1 Sujetos.....	15
B.3.2 Patrocinador.....	15
B.3.3 Investigador.....	16
B.3.4 Monitor.....	16
B.3.5 Comité Ético Científico.....	16
B.4 Avances médicos demostrados en estudios clínicos.....	16
B.5 Carácter objetivo de los estudios clínicos.....	18
B.6 Relación de los estudios clínicos con la industria farmacéutica.....	19
C. ANTECEDENTES DE LOS CÓDIGOS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE INVOLUCRA SERES HUMANOS.....	20
C.1 Concepto de ética y bioética.....	20
C.2 Cronología de las regulaciones internacionales para la investigación en seres humanos.....	21
C.2.1 Pure Food and Drug Act (1906).....	21
C.2.2 Federal Food Drug and Cosmetic Act (Sulfas) (1938).....	21
C.2.3 Código de Nüremberg (1947) (Anexo 2).	21
C.2.4 Enmienda Kefauver-Harris (1962).	22

C.2.5 Declaración de Helsinki (1964) (Anexo 1)	22
C.2.6 Normas de Buena Práctica Clínica de la FDA (1977).....	23
C.2.7 Informe Belmont (1979) (Anexo 4).....	23
C.2.8 Guías Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica (1992) (Anexo 3).....	24
C.2.9 Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (1996)	25
C.3 Ética del uso de placebo en los estudios clínicos que involucran sujetos humanos	25
D. INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COSTA RICA	26
III. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	29
Objetivo general:	30
Objetivos específicos:	30
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	31
Ubicación del proyecto	32
Reconocimiento e inducción al área de Biológicos de GSK	32
Búsqueda en fuentes bibliográficas de la información que sustenta el proyecto	33
Observación de la conducta de un monitor clínico en GSK y del equipo de investigación que desarrolla el estudio clínico	34
Análisis de la situación actual de los estudios clínicos en Costa Rica.....	35
Documentación de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos	36
Validación de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres	37
humanos	37
Elaboración del informe final de Práctica de Especialidad	37
V. RESULTADOS	39
A.1. Escenario de la investigación biomédica y clínica en seres humanos en Costa Rica.....	40
A.1.1 Marco Legal	40
A.1.2 Experiencia en investigación clínica	40
A.1.3 Capacitación profesional que recibe el personal que destaca en el área de la investigación en salud.....	42
A.1.4 Acceso a referencias bibliográficas nacionales que capacitan al personal que realiza estudios clínicos	44
B. GUÍA DE PROCEDIMIENTOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS	47
PRESENTACIÓN	47
B.1 IDENTIFICACIÓN DE UN PROBLEMA DE SALUD, PROPUESTA DE IDEA DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN NUEVO PRODUCTO MÉDICO	49
B.2 REDACCIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	50
B.2.1 Título del estudio:	50
B.2.2 Resumen:	50
B.2.3 Índice:	51
B.2.4 Información general:.....	51
B.2.5 Antecedentes, fundamentos para el estudio:	51

B.2.6	Objetivos:	51
B.2.7	Estructuración del estudio clínico:.....	51
B.2.8	Muestra del estudio:.....	53
B.2.9	Selección de sujetos:.....	53
B.2.10	Producto bajo investigación y su administración (Tratamiento de los sujetos):.....	54
B.2.11	Evaluación de seguridad y eficacia:.....	54
B.2.12	Conducción del estudio:	54
B.2.13	Evaluación de datos:.....	55
B.2.14	Aspectos éticos y de calidad:	55
B.2.15	Manejo de los datos y mantenimiento de registros:.....	55
B.2.16	Financiación y seguro:.....	55
B.2.17	Política de publicaciones:	56
B.2.18	Bibliografía:	56
B.2.19	Anexos y apéndices:	56
B.3	SELECCIÓN DEL EQUIPO DE TRABAJO	58
B.3.1	Selección del investigador:.....	58
B.3.2	Selección y calidad de los monitores:.....	59
B.4	COORDINACIÓN DE LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO	60
B.4.1	Aprobación del protocolo por parte del Investigador o Institución Investigadora	60
B.4.2	Evaluación del sitio de investigación por parte del patrocinador	63
B.4.3	Gestión de aprobación del proyecto ante el CEC y Autoridades sanitarias locales.....	64
B.4.4	Planificación y verificación de la metodología a seguir en la ejecución del estudio clínico	67
B.4.5	Visita de pre-inicio del estudio clínico	68
B.5	OBTENCIÓN DE SUMINISTROS.....	69
B.6	EJECUCIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO	72
B.6.1	Visita de inicio del estudio clínico	72
B.6.2	Control de la calidad del estudio clínico	73
B.6.3	Conducción de las visitas de monitoreo	76
B.6.4	Manipulación de las muestras biológicas (si aplica)	81
B.6.5	Control de la documentación generada durante la investigación clínica	82
B.7	CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO	85
B.7.1	Visita de cierre del estudio	85
B.7.2	Análisis de los resultados y conclusión del estudio	86
VI	DISCUSIÓN.....	88
VII	CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	93
A.	CONCLUSIONES	94
B.	SUGERENCIAS.....	95
VIII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
IX	APÉNDICES	104
APÉNDICE 1:	Encuesta	105

X. ANEXOS	106
ANEXO 1: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.....	107
ANEXO 2: Código de Nüremberg	111
ANEXO 3: Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos	113
ANEXO 4:El Reporte Belmont.....	141
ANEXO 5: Decreto Ejecutivo N° 31078-S.....	149

ÍNDICE DE CUADROS

Número	Descripción	Página
2.1	Secuencia de fases que deben ser seguidas en el desarrollo de un producto médico para el uso por seres humanos	15
5.1	Protocolos de investigación aprobados en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)	41
5.2	Experiencia profesional del personal en investigación en salud según su puesto laboral: investigador, monitor, patrocinador o CEC	43
5.3	Documentos que debe proporcionar el patrocinador al investigador para la aprobación de un estudio clínico	61
5.4	Documentos que el investigador debe facilitar al monitor para formalizar el compromiso de ejecutar el estudio clínico	62
5.5	Responsabilidades del Comité Ético Científico	66
5.6	Documentos del estudio clínico que debe contener el Archivo del investigador	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Número	Descripción	Página
2.1	Tiempo requerido en el desarrollo de un producto médico para el uso en seres humanos, desde la etapa preclínica hasta la aprobación y comercialización	9
4.1	Metodología aplicada en el desarrollo de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos y en la elaboración del informe final de práctica de especialidad.	38
5.1	Protocolos de investigación en salud que fueron analizados en la Unidad de Bioética e Investigación del HNN durante el año 2000	42
5.2	Nivel de conocimiento del personal dedicado a la investigación en salud que participó en la encuesta, sobre las funciones de un monitor clínico	43
5.3	Formación en investigación clínica, a nivel de grado, de los profesionales en investigación en salud	44
5.4	Disponibilidad de referencias bibliográficas nacionales en la capacitación de monitores clínicos	45
5.5	Opinión sobre el carácter práctico/útil de las fuentes bibliográficas nacionales en el entrenamiento de monitores clínicos	45
5.6	Opinión sobre la utilidad de una Guía de procedimientos en investigación que involucra sujetos humanos	46
5.7	Flujograma de actividades de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos	48
5.8	Metodología desarrollada por el patrocinador en la planificación, revisión y aprobación de estudios clínicos	49
5.9	Procedimiento a seguir en la detección de fallas durante la visita de monitoreo e implementación de las alternativas de solución para corregir las fallas detectadas.	80

ÍNDICE DE APÉNDICES

Número	Descripción	Página
1.	Modelo de la encuesta aplicada	105

ÍNDICE DE ANEXOS

Número	Descripción	Página
1.	Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos	107
2.	Código de Nüremberg, Tribunal Internacional de Nüremberg, 1947	111
3.	Declaraciones y Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos	113
4.	El Reporte Belmont: Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento	141
5.	Decreto Ejecutivo N° 31078-S. Reglamento para las Investigaciones en que participan Seres Humanos	149

**ELABORACIÓN DE UNA GUIA DE PROCEDIMIENTOS EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS EN COSTA RICA
GlaxoSmithKline (GSK).
San José, julio – noviembre del 2003.**

Maricela Elizondo Ruiz*

RESUMEN

El presente proyecto fue realizado en GlaxoSmithKline, industria farmacéutica líder en investigación y desarrollo de productos médicos para el uso en seres humanos, y consiste en un análisis de la situación de la investigación clínica bajo la estructura de las industrias farmacéuticas en Costa Rica.

El análisis se desarrolló mediante la elaboración de entrevistas dirigidas y no dirigidas, observaciones participativas y una encuesta aplicada a personal con experiencia en la ejecución de estudios en salud.

Se determinó que el 53% de los profesionales dedicados a la investigación en salud, no recibieron en su formación académica preparación en la ejecución de estudios clínicos. Además, del 43% de los encuestados que conocen una referencia bibliográfica para la capacitación en labores de monitoreo clínico, solamente el 20% opina que esta referencia cumple con los requisitos para ser útil en ese propósito. El 100% de los encuestados aseveró que la elaboración de una Guía de procedimientos en investigación clínica que involucra sujetos humanos constituye una necesidad.

Como alternativa de solución se elaboró una Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos basada en conceptos teóricos pero con un enfoque práctico del día a día de los profesionales dedicados a la investigación en salud, también incluye aspectos de la regulación nacional que deben ser conocidos y cumplidos por quienes ejecutan investigación clínica en el país.

* Informe de Práctica de Especialidad, Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago. 2003.

**CONSTANCIA DE DEFENSA PÚBLICA DEL
PROYECTO DE GRADUACIÓN**

**ELABORACIÓN DE UNA GUIA DE PROCEDIMIENTOS EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS EN COSTA RICA**

GlaxoSmithKline (GSK).

San José, julio – noviembre del 2003.

Proyecto de Graduación defendido públicamente ante el Tribunal Examinador integrado por la MSc. Maritza Guerrero Barrantes; el Dr. Arturo Abdelnour y el Dr. Marco Antonio Molina Escobar; como requisito parcial para optar al grado de Bachiller en Ingeniería en Biotecnología del Instituto Tecnológico de Costa Rica.

MSc. Maritza Guerrero Barrantes
Lector del ITCR

Dr. Arturo Abdelnour
Asesor de la empresa

Dr. Marco Antonio Molina Escobar
Asesor por ITCR

Srita. Maricela Elizondo Ruiz
Estudiante

DEDICATORIA

A los valientes que abren sus ojos por la mañana, contemplan el largo camino de la vida, sonrían y salen a su encuentro.

Maricela Elizondo

AGRADECIMIENTOS

Debo expresar mi más profundo agradecimiento y respeto a todas aquellas personas que han hecho de este proyecto una realidad:

A Dios, por darme la oportunidad de ser y crecer en estas circunstancias.

Al personal del Área de Biológicos de GlaxoSmithKline, por su consejo, su interés y su preciado tiempo compartido. Muy especialmente a los monitores, al Dr. Arturo Abdelnour por su entusiasmo y dedicación; y a la Dra. María del Pilar Rubio por su actitud dispuesta y apoyo.

A las personas que atendieron mis consultas y compartieron generosamente su conocimiento y sus perspectivas con respecto al tema que se desarrolló: Dra. Olga Arguedas, Dr. Javier Moya e integrantes del CEC-UCIMED, Dra. Marianela López e integrantes del CONIS, Dr. Leonardo Mata, Dra. Hellen Sancho, MSc. Odette Chávez, Dr. Bruno Lomonte, Dr. José María Gutiérrez, equipo de investigación del INCIENSA, del Instituto de Atención Pediátrica, Merck Sharp and Dohme, Roche, Pfizer y del Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas.

A mi asesor, Dr. Marco Antonio Molina Escobar, por su paciencia, su tiempo y su actitud sabia y responsable durante la realización del trabajo.

A mis formadores del Instituto Tecnológico de Costa Rica, por su apoyo, compañía, conocimiento e invaluable esfuerzo. Muy especialmente a la profesora MSc. Maritza Guerrero Barrantes, quien ha sido un apoyo indiscutible para el éxito de este proyecto.

A mi familia por ser el motor de mi vida, por comprender, escuchar y animar cada momento, a pesar de las circunstancias.

A mis amigos y futuros colegas por haberme permitido crecer y aprender con ellos, porque son parte importante de mí y porque me ayudaron a formar una mejor persona.

A mi novio por ser mi mejor crítico, un insuperable ejemplo e inspiración a través del camino.

RECONOCIMIENTO

Al Área de Biológicos de GlaxoSmithKline Costa Rica, principalmente a la Dra. María del Pilar Rubio y el Dr. Arturo Abdelnour, por su incondicional apoyo en la ejecución de este proyecto y por su admirable disponibilidad para que la información contenida en este trabajo pueda estar al alcance de todas aquellas personas interesadas en aprender acerca de la investigación clínica en seres humanos.

LISTA DE ABREVIATURAS

BINASSS	Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
CEC	Comité Ético Científico
CECI	Comité Ético Científico Institucional
CIOMS	Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
CONIS	Consejo Nacional de Investigación en Salud
FDA	Food and Drug Administration (Agencia Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos de los Estados Unidos)
GSK	GlaxoSmithKline
HNN	Hospital Nacional de Niños
ICH	International Conference on Harmonisation
IND	Investigational New Drug
ITCR	Instituto Tecnológico de Costa Rica
NDA	New Drug Application
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIB	Producto Interno Bruto
UCIMED	Universidad de Ciencias Médicas
UCR	Universidad de Costa Rica
UNED	Universidad Estatal a Distancia
UNESCO	Organismo de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura

I. INTRODUCCIÓN

La supervivencia del hombre en la Tierra puede considerarse consecuencia de su interés en el progreso continuo de la calidad de vida de su especie (Mata & Esquivel, 2000), su capacidad de innovación en la búsqueda de nuevas técnicas para solventar sus necesidades y su habilidad en transmitir el conocimiento derivado de sus labores experimentales (Salom, 2001).

En el mejoramiento de la salud humana, constantemente se estudian nuevos principios activos mediante el desarrollo de una investigación clínica, cuyo objetivo es demostrar los niveles de seguridad y eficacia del nuevo producto médico para su uso en seres humanos (Arrea, 2001).

Actualmente, las nuevas terapias médicas son, en su mayoría, elaboradas por equipos de investigación y desarrollo de las universidades del primer mundo y por las compañías farmacéuticas transnacionales; la investigación que se realiza en las universidades está vinculada con las prioridades en salud establecidas por el Estado en el que se ubica el centro académico, debido a que el Estado es el mayor inversionista (Richards, 2003).

La introducción de las compañías farmacéuticas como entes promotores de la investigación en centros académicos ha venido a diversificar los temas de estudio, lo que no necesariamente implica que se pierdan de vista los intereses primordiales del Estado, pero si exige la existencia de normas que regulen los posibles conflictos de interés que puedan surgir como consecuencia del compromiso adquirido por las universidades con el patrocinador (Agnew, 2000).

En Costa Rica, la investigación con fines médicos no puede ser considerada una novedad porque desde hace varias décadas, médicos prestigiosos que realizaron sus estudios en el exterior, regresaron al país para implementar sus conocimientos y aprender de forma observacional con sus pacientes (Mata, 2000).

Los avances en infraestructura, ciencia y tecnología del país (aunque limitados), han hecho de éste un lugar atractivo para el desarrollo de investigaciones en salud, como resultado, se han ido creando Ministerios, Instituciones, Colegios profesionales, políticas y estrategias que impulsan y regulan la práctica de estudios médicos de gran beneficio para la población costarricense (Salom, 2001), aunque se debe reconocer

que, debido a la controversialidad del tema, aún existen cambios constantes en las pautas que regulan la investigación con fines médicos, lo que en ocasiones, dificulta el proceso investigativo (Arrea, 2001).

El progreso económico y social del Estado está estrechamente relacionado con la investigación que genera nuevo y valioso conocimiento; por lo tanto, es de vital importancia consolidar en el país una legislación oportuna y una estructura de formación académica de profesionales en salud, que inculque la objetividad científica y la sensibilidad social como pilares en la búsqueda de nuevas terapias médicas y su aplicación en favor de la sociedad (Quesada & Pacheco, 2000).

En Costa Rica, la enseñanza en las escuelas de medicina está predominantemente enfocada al aprendizaje de las causas y tratamientos de la enfermedad, con ciertas bases sobre la temática de prevención de las dolencias; sin embargo hay una deficiencia en la preparación de los estudiantes de las ciencias de la salud, con respecto a la importancia de la investigación en la producción de conocimiento útil para la población (Jaramillo, 2001; León, 2001).

Existe una tendencia hacia la copia de procesos o compra de asesorías al exterior, que lamentablemente no se adecuan a las necesidades y posibilidades del país y que no valoran la capacidad del recurso humano autóctono (Jaramillo, 2001). Es por esto que, se debe promover la capacitación en servicio de aquellos profesionales y técnicos con interés en incursionar en el campo de la investigación científica en salud (Salom, 2001; Quesada & Pacheco, 2000).

El país es sede de varias industrias farmacéuticas productoras de medicamentos de gran renombre mundial, una de ellas es GlaxoSmithKline (GSK)*, industria que ha mostrado interés en la ejecución de estudios en salud en Costa Rica; ésta es una compañía basada en la investigación y el cuidado de la salud de las personas, cuya misión está enfocada al mejoramiento de la calidad de la vida humana para permitir a las personas hacer más, sentirse mejor y vivir más tiempo (GSK, 2003).

En las instituciones de investigación en salud nacionales, la venida de industrias como GSK debe significar una oportunidad para aprender sobre la manera en que se

organizan, se supervisan y se ejecutan los estudios clínicos en estas casas farmacéuticas*

Con la llegada de las compañías farmacéuticas, se ha creado un número importante de puestos de trabajo, principalmente en el área de investigación, la cual ha sido particularmente ocupada por la población de médicos, farmacéuticos y microbiólogos (Jaramillo, 2002). Sin embargo, en muchos casos, los profesionales del área de la salud no cuentan con formación específica en investigación clínica, lo cual dificulta su desempeño como investigadores y monitores durante la ejecución de un estudio médico.

Como medio para apoyar la formación en investigación clínica de los profesionales con inclinación hacia este campo, se elaboró una Guía de procedimientos en Investigación Clínica en Seres Humanos, la cual se fundamentó en las regulaciones nacionales en la investigación en seres humanos y en la estructura estrictamente planificada de GlaxoSmithKline.

* Las abreviaturas están detalladas al inicio del trabajo en la Lista de abreviaturas.

* Gutiérrez, 2003. Papel de las industrias farmacéuticas en la investigación en salud en Costa Rica (Comunicación personal).

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A. HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

La historia de la investigación que involucra seres humanos es muy antigua, incluso ha sido documentada desde La Biblia y a través de los siglos transcurridos hasta hoy (Meinert, 1986).

Desde los inicios de la humanidad, el *Homo sapiens* se ha caracterizado por intervenir en su propia especie, motivado por el afán de mejorarla mediante el tratamiento de las enfermedades que la afectan (Mata & Esquivel, 2000; Rodríguez, 1999).

En el proceso de desarrollo médico del hombre se han definido tres etapas históricas: la **Hipocrática**, la **Empírica** y la **Experimental**; en la etapa hipocrática predominó una actitud médica orientada hacia la interpretación de las enfermedades con base en elementos mágicos y dogmas provenientes de la observación minuciosa de los elementos naturales (Rodríguez, 1999).

Durante el período dogmático surgió la bioética que se reconoce por medio del "Juramento Hipocrático" y que contiene entre otros, los siguientes aspectos (Mata & Esquivel, 2000):

1. El respeto a la vida, dignidad y creencias del paciente.
2. El precepto "primum non nocere" (primero, no hacer daño).
3. La devoción al arte y ciencia de curar y sanar.
4. La dedicación a la enseñanza de la medicina.
5. El desinterés por el dinero

En la época renacentista se desarrolló el empirismo que surgió como consecuencia directa de la búsqueda por parte de los hombres de ciencia, de una explicación de la ocurrencia de los fenómenos naturales que afectaban directamente a la humanidad (Rodríguez, 1999).

Muchas de las observaciones que determinaban la escogencia de un tratamiento fueron fortuitas y surgieron de las consecuencias naturales más que de experimentos planeados, así por ejemplo, el cirujano Ambroise Paré (1510-1590) determinó que para aliviar las heridas de los soldados combatientes en la Batalla de captura del Castillo de Villaine (1537), resultaba mejor emplear una mezcla de yema de huevo,

aceite de rosas y trementina en lugar de colocar aceite hirviendo directamente sobre la herida, como tradicionalmente se procedía (Meinert, 1986).

Los dos períodos anteriores derivaron en un acumulo de información teórica y práctica que impulsó el surgimiento de la ciencia experimental (Whimster, 1997), reconocida en el método científico, el cual involucra la observación de un hecho que conlleva a la formulación de una hipótesis orientada a solucionar o explicar un problema, posteriormente se conduce un experimento controlado cuyo objetivo es probar la hipótesis planteada y finalmente se analizan los datos derivados y se concluye acerca de la validez de la hipótesis (Sáenz & Tinoco, 1999; Rodríguez, 1999).

La investigación en seres humanos puede ser observacional cuando los sujetos son observados sin o con una mínima perturbación de sus organismos y su entorno, como máximo se puede practicar una toma de fluidos biológicos para su análisis; en cambio, la investigación es experimental si llegan a presentarse manipulaciones, procedimientos e intervenciones directas y que afectan al paciente analizado (Mata & Esquivel, 2000).

Tanto en la investigación observacional como en la experimental, previamente debe existir un protocolo de investigación que contiene la idea conceptual del estudio, las hipótesis de trabajo, la justificación, el diseño del estudio y los materiales y métodos que se emplearán en su desarrollo (Sáenz & Tinoco, 1999).

Otro requisito indispensable en la ejecución de un estudio de tipo observacional o experimental en seres humanos es el consentimiento informado; éste es un documento en el que se le explica al sujeto o a sus representantes legales, sobre las características del estudio que se va a realizar, la importancia y el impacto que puede alcanzar en la salud pública y las molestias que puedan surgir como consecuencia de participar en la investigación, entre otros aspectos (ICH, 1996).

B. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS

B.1 Concepto de estudio clínico

Un estudio clínico es un experimento fundamentado en un protocolo de investigación, que se lleva a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento experimental formulado contra una dolencia específica que afecta a la población humana (Nathan, 2002).

El modelo experimental incluye una comparación entre el grupo de sujetos participantes que reciben el producto en estudio contra otro grupo control al que se le brinda la mejor terapia existente o un placebo (Zivin, 2000).

La totalidad de sujetos participantes, indiferentemente si reciben el producto en estudio o si están en el grupo control, son reclutados (en término anglosajón: enrolados), tratados y analizados durante el mismo período (Meinert, 1986).

Se reconocen dos características vitales en la investigación clínica:

- a. La participación de sujetos humanos.
- b. La aplicación de una intervención, por parte del investigador, que puede ser profiláctica, terapéutica o diagnóstica (Rodríguez, 1999).

El proceso de un ensayo clínico es complejo, en su planificación se deben considerar todas las fases involucradas, en las cuales se invierte mucho tiempo y recursos humanos y materiales (Zivin, 2000).

El desarrollo de un compuesto o nuevo tratamiento típicamente requiere de cinco a siete años para poder ser aplicado experimentalmente en Seres Humanos (Billstein, 1994), y otros ocho años y medio en conseguir su comercialización (Fig. 2.1) (Zivin, 2000).

Aún considerando el extenso período, el procedimiento sería un éxito si todos los nuevos productos alcanzasen el nivel de comercialización; sin embargo sólo 1 de cada 6000 productos llegan a posicionarse célebremente en el mercado (Billstein, 1994).

A pesar de lo desalentador que puede parecer el procedimiento, debe ser estrictamente cumplido para asegurar la seguridad, eficacia y calidad del nuevo producto que será introducido: drogas, productos biológicos o procedimientos médico-quirúrgicos (Billstein, 1994).

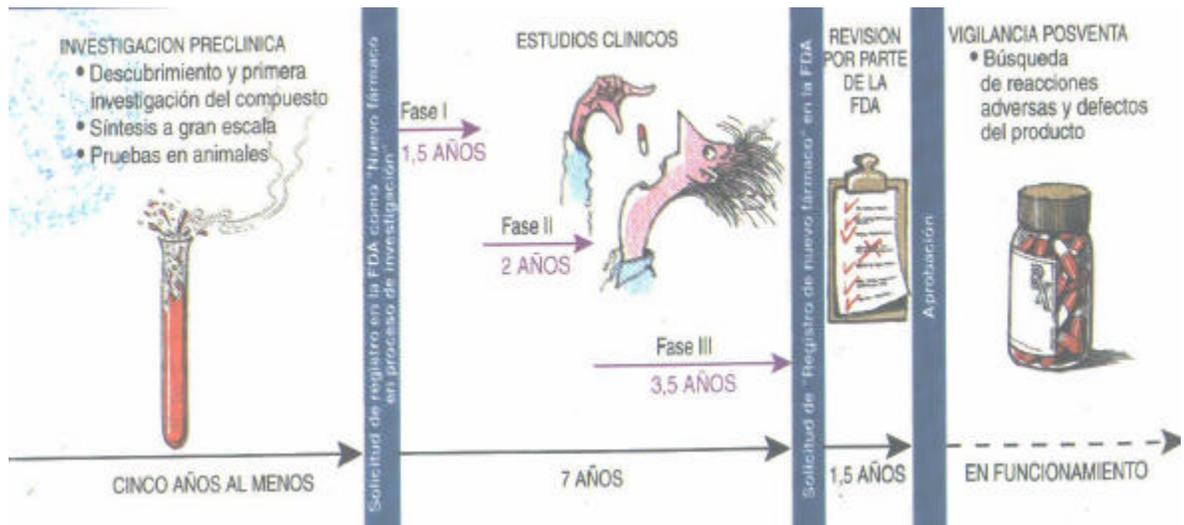


Fig. 2.1. Tiempo requerido en el desarrollo de un producto médico para el uso en seres humanos, desde la etapa preclínica hasta la aprobación y comercialización.
Fuente: Zivin, 2000. Naturaleza y alcance de los ensayos clínicos

B.2 Fases tradicionales en el desarrollo de un nuevo producto médico

B.2.1 Fase preclínica

Esta fase se desarrolla únicamente en laboratorio, bajo condiciones controladas e incluye el descubrimiento y la primera investigación del compuesto, la síntesis a gran escala y la experimentación en animales (Cuadro 2.1) (Zivin, 2000). Todos los nuevos productos que están destinados a su uso por seres humanos deben ser primeramente probados en animales para evidenciar su actividad farmacológica y seguridad (Claude & Chambolle, 2001; Billstein, 1994).

Además, otros estudios comúnmente realizados tienen el objetivo de analizar los efectos en la fertilidad y reproducción, teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad (Richards, 2003).

Los animales de laboratorio se usan como análogos a las enfermedades humanas y actualmente, de su empleo depende el éxito de la experimentación de nuevos compuestos (Cohen, 2001; Helmuth, 2000; Granados & Pazos, 1998). Los animales más utilizados son la rata, el ratón, el perro, el cerdo y los primates (Claude & Chambolle, 2001).

Como reflejo de lo anterior, cabe destacar el esfuerzo de investigadores de países como Alemania y Estados Unidos, en construir un mejor modelo de ratón para los estudios del cáncer; su objetivo es crear una nueva variedad de ratón con tumores más relacionados con los cánceres humanos, para que puedan ser utilizados en estudios básicos y en el ensayo de nuevas drogas contra esta dolencia (Marx, 2003).

A nivel nacional, se practica experimentación en animales de laboratorio en el fortalecimiento de la investigación de nuevos compuestos, así por ejemplo, en una determinación de la actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quassia amara*, se emplearon ratas y ratones criadas por la unidad de Bioterios de la Universidad de Costa Rica, los que evidenciaron que una dosis específica del extracto es capaz de producir un aumento en el tránsito gastrointestinal, además de inhibir las lesiones inducidas por la indometacina, el alcohol y el estrés (Badilla *et al.*, 1998).

Sin embargo, la información preclínica derivada de los ensayos en animales, puede ser de limitada aplicación en los seres humanos; por lo tanto se trabaja en el desarrollo no sólo de nuevos modelos de animales sino también en el cultivo de células humanas, pero debido a que el estudio en células individuales no permite conocer la interacción total del producto en investigación con el organismo, los modelos animales aún son requeridos para examinar cómo una droga o producto biológico es absorbido y hacia adónde viaja una vez que se ha introducido en el cuerpo (Richards, 2003).

Si el producto en investigación demuestra suficiente y específica actividad farmacológica y además que no es tóxico para el uso en humanos, se realizan más evaluaciones dirigidas a estimar las dosis seguras que podrían ser probadas en el ser humano (Zivin, 2000).

Una vez que se ha completado el estudio preclínico, cuando se trata de nuevos fármacos que serán comercializados en Estados Unidos o que apelan por la autorización de un ente regulador como la FDA (Food and Drug Administration), se debe reunir toda la información derivada: naturaleza del compuesto, formulación, metodología de investigación, estabilidad, métodos y resultados de la investigación preclínica, plan para desarrollo de estudios clínicos, entre otros; y presentarla ante este organismo con una aplicación para IND (Investigational New Drug) (Rodríguez, 1999).

Si el FDA o la autoridad reguladora seleccionada aprueba la aplicación, se puede proceder con la ejecución del estudio clínico en seres humanos (Billstein, 1994).

B.2.2 Fase I: Análisis de la seguridad

Con una duración promedio de un año y medio, en esta etapa los investigadores esperan averiguar la máxima dosis segura del fármaco, para ello reclutan de 10 a 100 voluntarios adultos sanos, generalmente hombres o mujeres post-menopáusicas (con el afán de evitar cualquier complicación en una mujer fértil o embarazada) y a los que se les ha presentado un consentimiento informado (Cuadro 2.1) (Annas, 2002).

En esta fase, se pretende derivar información sobre la ruta de administración, tolerancia, toxicidad y efectos del nuevo producto en el organismo humano; también es posible analizar la farmacocinética y la bioequivalencia de diferentes formas de dosificación (Bateman & McLay, 2003; Billstein, 1994).

Administrar por primera vez un fármaco o un nuevo producto médico o biológico siempre implica el riesgo al que son expuestos los voluntarios; por esto, la dosis inicial suele ser muy baja para conjurar la posibilidad de una reacción grave, ésta es generalmente de un 1 a un 10% de la medida de actividad farmacológica y biológica en la más relevante de las especies animales en que el compuesto fue ensayado (Richards, 2003). Al aumentar la dosis crece el peligro potencial de complicaciones; además en caso de existir posibilidad de efectos secundarios graves, la Fase I se experimenta en pacientes cuyo tratamiento necesite en teoría el nuevo producto, en

este caso, el riesgo potencial se equilibra con el posible beneficio que reciban los pacientes expuestos (Zivin, 2000).

La importancia de llevar a cabo un estudio de seguridad en humanos reside en el hecho de que los animales no pueden expresar sus sentimientos, es decir si sienten vértigo, náuseas o perturbaciones psiquiátricas, en cambio, los seres humanos pueden y lo hacen con frecuencia; por lo que el equipo investigador controla las reacciones de los participantes, observa su comportamiento y les pregunta sobre las sensaciones experimentadas; considera factores como: presión arterial, temperatura, muestras de sangre y de orina y vigilan cualquier otra señal de peligro puesta de relieve por los estudios en animales (Zivin, 2000).

Usualmente se mide el nivel del fármaco en el torrente sanguíneo o en los tejidos para determinar su distribución en el organismo, la velocidad con que alcanza el nivel terapéutico y el modo de su eliminación; la combinación de estos datos ayuda a determinar el régimen seguro de dosificación en la población que se beneficiará del nuevo tratamiento (Bateman & McLay, 2003).

B.2.3 Fase II: Seguridad y tolerancia al nuevo compuesto

Esta fase generalmente requiere de 1 a 2 años en completarse e involucra en promedio de 100 a 1000 sujetos que sufren de la enfermedad en la cual se está probando el nuevo producto (Cuadro 2.1) (Zivin, 2000). La seguridad del producto continúa siendo evaluada, pero la atención principal se dirige hacia la determinación de la dosis o el rango de dosis que puede ser usada en la fase III (Richards, 2003).

Estudios en fase II pueden empezar con un número reducido de sujetos enfermos, generalmente con un diseño abierto, donde tanto el sujeto participante como el investigador conocen el tratamiento administrado (Sáenz & Tinoco, 1999). En esta fase es en la que se desecha el mayor número de productos experimentales por razones de eficacia, seguridad o falta de interés comercial determinado por las casas farmacéuticas (Rodríguez, 1999).

Los productos en estudio que cumplan con los requisitos para continuar con el proceso de la investigación clínica, son posteriormente probados por medio de otros estudios, siempre en fase II, con un diseño que incluye un control y puede ser doble

ciego, es decir, ni el investigador ni el sujeto conocen lo que se está aplicando (ICH, 1996). Hacia el final de la Fase II y sólo después de que se hayan presentado estudios de reproducción que demuestren que el nuevo producto no tiene efectos negativos en este aspecto, se pueden incluir mujeres en edad fértil, asimismo, una vez que se ha ganado experiencia de la investigación en adultos, se debe incluir niños en el estudio clínico (Billstein, 1994).

La participación de niños en un ensayo clínico permite ampliar sus posibilidades terapéuticas ya que les evita el riesgo de ingerir un medicamento que es normalmente consumido por adultos, pero que no ha sido dosificado en menores (Arguedas & Mohs, 2001).

Desde 1998, la Agencia Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos de los Estados Unidos (FDA) promulgó una regla en la que solicita a las compañías que manufacturan medicamentos, la realización de los estudios científicos pertinentes con el objetivo de establecer en los nuevos productos las instrucciones que guíen sobre su uso en pacientes pediátricos, enfatizando en que se debe cubrir desde los recién nacidos hasta los adolescentes; a partir de marzo del 2001, esta información es requerida por la FDA para aprobar el uso y comercialización de los nuevos fármacos que serán empleados en seres humanos (Marshall, 2002; Arguedas & Mohs, 2001).

B.2.4 Fase III: Determinación de la eficacia terapéutica

Con una duración aproximada de tres años y medio, esta es la fase más extensa, cara y la más conocida por la población en general porque los científicos a cargo del estudio, seleccionan cuidadosamente un grupo grande de pacientes que recibirán el tratamiento y que se espera exhiban resultados presumiblemente beneficiosos en su salud (Cuadro 2.1); de la conclusión satisfactoria de la fase III depende la confirmación de la eficacia del nuevo producto y consecuentemente su autorización para su aplicación en seres humanos (Zivin, 2000).

Los estudios clínicos en Fase III generalmente tienen un diseño doble ciego y siempre requieren la presentación al sujeto de un consentimiento informado, además el interés por el estudio de la seguridad del nuevo producto a largo plazo es mantenido, sin embargo la determinación de la eficacia terapéutica comparativa es prioridad; durante

la ejecución del estudio se mantiene la rigurosidad científica de las investigaciones para que los resultados sean válidos (Sáenz & Tinoco, 1999).

Al concluir la fase III, la compañía patrocinadora compila toda la información que ha sido generada a través de las fases del estudio clínico y la presenta al FDA o a la autoridad reguladora correspondiente mediante la New Drug Application (NDA) (Billstein, 1994). La documentación es rigurosamente evaluada considerando la seguridad, eficacia y calidad de manufactura del nuevo producto, este proceso puede demorar hasta un año y concluye cuando la autoridad reguladora correspondiente emite su criterio con respecto al nuevo producto y avala o rechaza su comercialización en el área geográfica que representa (Richards, 2003).

B.2.5 Fase IV: Mercadeo y post-comercialización

Una vez obtenida la carta de aprobación de la autoridad reguladora e iniciado el proceso de comercialización del producto, se continúan practicando estudios clínicos enfocados a reforzar la información de seguridad y eficacia terapéutica del producto, a generar reportes que puedan formar parte de la literatura científica y a comparar el nuevo producto con la competencia (Cuadro 2.1) (Zivin, 2000). Asimismo, puede establecerse o refinarse algunas formas de dosificación y evaluar la interacción potencial del nuevo producto con otras drogas de uso común y algunos alimentos determinados, con el objetivo de depurar las recomendaciones de uso del producto médico (Richards, 2003; Billstein, 1994).

La autoridad reguladora también debe monitorear todas las implicaciones del nuevo producto, revisar las prácticas de fabricación de la compañía productora y mantener al tanto a las compañías sobre nuevos requisitos y políticas de control de medicamentos (Richards, 2003).

CUADRO 2.1 SECUENCIA DE FASES QUE DEBEN SER SEGUIDAS EN EL DESARROLLO DE UN PRODUCTO MÉDICO PARA EL USO POR SERES HUMANOS.

Formulación del nuevo producto	Fase preclínica	Fase I	Fase II	Fase III	Aprobación por autoridad reguladora	Fase IV
	Evaluación farmacológica y toxicológica	Se evalúa seguridad y farmacocinética en seres humanos sanos	Evaluación de seguridad y farmacocinética en población meta. Puede incluir evaluación de la acción terapéutica del nuevo producto	Se evalúa efectividad del producto en la población seleccionada, así como la seguridad a largo plazo	Evaluación de la seguridad y eficacia por la autoridad reguladora Evaluación de la calidad del producto	Estudios post-mercadeo Nuevas indicaciones Nuevas formulaciones
		10-100 voluntarios sanos	100-1000 voluntarios enfermos	1000-3000 voluntarios enfermos		2000-10 000 voluntarios enfermos

Fuente: Richards, 2003. Drug Development and Regulation

B.3 Componentes de la investigación clínica

La investigación clínica en seres humanos es un proceso complejo que reúne una serie de componentes que la hacen realidad:

B.3.1 Sujetos

Son el eje central del ensayo, debido a que éste se planifica considerando su seguridad y bienestar, constituyen una población cuidadosamente seleccionada con base en los criterios de inclusión y exclusión; y a partir de su participación en la investigación médica, se obtendrá la información requerida en el estudio (Sáenz & Tinoco, 1999).

B.3.2 Patrocinador

Es la parte (individuo o compañía) que asume toda la responsabilidad por el estudio (inicio, dirección y financiamiento) y la conformidad con las regulaciones pertinentes (ICH, 1996); es quien proporciona el protocolo de investigación y los lineamientos a seguir en el estudio clínico (Billstein, 1994).

B.3.3 Investigador

Es la persona responsable de la realización de un ensayo clínico en un centro de investigación específico; si el estudio lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal, los subinvestigadores son miembros del equipo, designados y supervisados por el investigador principal en el sitio del estudio para realizar procedimientos críticos relacionados con el ensayo y/o tomar decisiones importantes (ICH, 1996).

B.3.4 Monitor

Es el encargado de verificar el desarrollo de la investigación clínica siendo un puente de comunicación entre el investigador a cargo y el patrocinador del estudio, garantizando que los recursos disponibles sean óptimos; el monitor es de fundamental importancia durante todo el estudio clínico ya que es, en última instancia, el responsable de constatar el aseguramiento de la calidad del ensayo (ICH, 1996).

B.3.5 Comité Ético Científico

Es un cuerpo independiente constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un estudio clínico, así como dar garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando el protocolo de investigación, la adecuación del investigador, las instalaciones, el material y métodos a ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos participantes en el estudio (ICH, 1996).

B.4 Avances médicos demostrados en estudios clínicos

Son muchas las razones que motivan a investigar: el interés por el descubrimiento, el alcanzar la capacidad para dilucidar un fenómeno, especialmente biológico; el reconocimiento, la necesidad de publicación como medio para perpetuar la existencia; en fin, cualquiera que sea el motivo, los beneficios son siempre palpables y entre ellos se puede mencionar (Whimster, 1997):

1. Desarrollo de una actitud crítica o científica.
2. La oportunidad de estudiar un tema específico a profundidad.
3. Aprender a acceder la literatura médica de manera crítica.
4. Desarrollo de habilidades e intereses especiales.

La investigación clínica en seres humanos es relevante en la generación de nuevo conocimiento que conduzca a la toma de decisiones fundamentadas en hechos concretos; además, es indispensable en el progreso del conocimiento en la salud y en la detección y tratamiento de las enfermedades que afectan a los seres humanos (Drazen, 2003; Méndez *et al.*, 2002).

Bajo este pensamiento en el M.D Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, el investigador F. Khuri y sus colegas, están desarrollando una nueva terapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y de cuello, su trabajo se fundamenta en la utilización de un virus de la familia de los adenovirus, el cual es un patógeno específico para las células cuya reproducción es descontrolada, fenómeno característico de las células cancerosas (García-Cao & Blasco, 2003; Nanche, 2000).

En el estudio clínico efectuado por los investigadores se determinó que una inyección del virus ONYX 015 acompañada de quimioterapia clásica, produjo un retroceso de más del 50% de la masa tumoral en 19 de 30 pacientes; además en 8 pacientes la regresión fue total: tumores de 10 cm de diámetro desaparecieron (Nanche, 2000).

Otro ejemplo de cómo los estudios clínicos ayudan a establecer mejoras en la salud humana es el ensayo desarrollado por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento en Maryland, Estados Unidos, en este caso se incluyeron 252 pacientes con moderada intensidad de Alzheimer que fueron tratados en 32 centros clínicos en diferentes lugares del país, se observó que el uso de la droga memantina retardó la progresión de los síntomas de la enfermedad, sin afectar negativamente su estado mental, lo cual se reflejó en un menor deterioro en los pacientes tratados con respecto a los pacientes que recibieron placebo; además la droga demostró ser bien tolerada por los pacientes debido a que hubo muy pocos efectos secundarios en quienes la recibieron (Marx, 2000).

B.5 Carácter objetivo de los estudios clínicos

Los profesionales que se dedican a la investigación clínica deben poseer habilidad para evaluar los ensayos que están conduciendo, contemplando desde la planificación del estudio hasta el análisis de los resultados (Loke, 2003).

El proceso del estudio clínico es el método más objetivo jamás desarrollado para asegurar la eficacia de un tratamiento y es una prueba fundamental en nuevos medicamentos o procedimientos terapéuticos; éste proceso suele ser caro y lento, además de requerir constantes precisiones y vigilancia, sin embargo los resultados obtenidos son fiables (Zivin, 2000).

Su fiabilidad está muy relacionada con la calidad de vigilancia que se despliegue a lo largo de todo el proceso, debido a esto, aun cuando el desarrollo de nuevos, seguros y eficaces fármacos y medicamentos es uno de los objetivos principales de las investigaciones clínicas, éstos también son útiles al proveer información real sobre los eventos adversos que puedan surgir al experimentar un producto (Loke, 2003).

La rigurosa metodología de los estudios clínicos en seres humanos permite detectar a tiempo una complicación (aunque ya haya afectado a algunas personas) y corregirla antes de someter a muchas personas al medicamento; en caso de que se detecte una dificultad en la conducción de un ensayo clínico, es responsabilidad de cualquiera de los componentes de la investigación efectuar las diligencias precisas para reconducir el estudio o detenerlo (Loke, 2003).

Al respecto, cabe mencionar la suspensión en Estados Unidos y Europa, de un ensayo clínico de una nueva droga inmunoterapéutica contra el Alzheimer; debido a que 4 de los 360 participantes desarrollaron problemas potencialmente serios en el sistema nervioso; aún cuando no se comprobó una relación directa entre el fármaco y el evento adverso, la compañía manufacturera decidió suspender temporalmente el estudio mientras se investiga el problema (Check, 2002).

De manera similar la compañía Wyeth retiró del mercado en el año 1999, su vacuna oral contra el rotavirus infantil, la cual ya había sido aprobada por el FDA y comercializada en Estados Unidos desde 1998 (FDA, 2003; Cohen, 2001).

El retiro de la vacuna ocurrió porque muchos de los infantes que recibieron la dosis desarrollaron intususcepción, una condición en la cual el intestino se invagina sobre sí mismo y bloquea el paso de la sangre causando un daño irreparable a esa sección del intestino (Keen, 1999).

Recientemente, dada la implicación de la gastroenteritis causada por rotavirus en los niños de 0 a 4 años de edad, se ha retomado la formulación de la vacuna y muchas casas farmacéuticas se encuentran realizando importantes investigaciones en este campo (Cohen, 2001).

B.6 Relación de los estudios clínicos con la industria farmacéutica

Existe una relación directa entre la producción de nuevas drogas o medicamentos y la industria farmacéutica, la que se origina de dos razones fundamentales:

1. El proceso de investigación clínica es complejo, extenso y caro, lo que provoca el requerimiento de una estructura muy planificada, generalmente difícil o imposible de mantener por la mayoría de los gobiernos, principalmente los de los países en vías de desarrollo (Mata & Esquivel, 2000).
2. La industria farmacéutica que investiga y produce medicamentos es consciente de que el descubrimiento de novedades útiles constituye un gran éxito tanto en el mejoramiento de la salud pública como para su compañía, de manera que justifica la inversión (Zivin, 2000).

Sin embargo, aun cuando exista urgencia por parte de las compañías farmacéuticas por colocar una nueva droga en el mercado, las industrias deben apegarse a la rigurosa metodología expuesta en la sección anterior, y así garantizar la calidad de sus productos (Loke, 2003).

C. ANTECEDENTES DE LOS CÓDIGOS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE INVOLUCRA SERES HUMANOS

C.1 Concepto de ética y bioética

La ética puede ser definida como el campo de la filosofía que trata de la moral y de los hombres, sin embargo al aplicarla a la investigación científica, la ética debe ser asumida no como una moral sino como una perspectiva valorativa desde una dimensión racional, abierta, dialogada y axiológicamente creativa (Coronado, 2001).

Bioética es un concepto más reciente y se define como el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y de la atención de la salud, hasta donde esa conducta puede examinarse a la luz de los valores morales (Mata & Esquivel, 2000).

En cuanto a la legislación, cada país es responsable de la redacción de códigos propios que posean como base las pautas seguidas internacionalmente y los tratados de ética y bioética; en Costa Rica la regulación la realiza el Ministerio de Salud Pública, a través del Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) (Ministerio de Salud, Decreto Ejecutivo N° 31078-S, 2003 (Anexo 5)).

Dado el gran impacto que la tecnología ejerce sobre nuestro entorno social y natural; y los riesgos y posibilidades que entrañan algunos de sus despliegues, se torna urgente promulgar pautas amplias de concepción que guíen la investigación, la producción, la comercialización y la utilización de los avances tecnológicos; este enfoque supone y propugna un contexto mayor que el de la mera eficacia o el de la mera instrumentalidad, al que a menudo se reduce la tecnología (Ramírez, 1998).

La visión futurista de Ramírez (1998) previene acerca de lo que puede ser una situación real; sin embargo, en el caso de las investigaciones en seres humanos no hubo oportunidad de mirar al futuro, tal vez debido a que la mente humana puede ser, en condiciones normales, muy ingenua para pronosticar cierto tipo de atrocidades; en este caso, las pautas que regulan la investigación clínica en seres humanos no pueden ser clasificadas como provisorias, sino más bien como consecuencias de una serie de hechos inolvidables.

C.2 Cronología de las regulaciones internacionales para la investigación en seres humanos

C.2.1 Pure Food and Drug Act (1906)

A raíz de la novela La Jungla del autor Upton Sinclair, en la que hizo una descripción de las condiciones insalubres de los mataderos y empacadoras de carne de Chicago, se provocó el descontento de los pobladores estadounidenses y como consecuencia, el Congreso estadounidense aprobó la Ley conocida como Pure Food and Drug Act (Rodríguez, 1999).

Esta Ley estableció la FDA como una agencia encargada de regular la manufactura, transporte y venta de productos medicinales o alimentos, dentro de los Estados Unidos; su debilidad recayó en el hecho de que no prohibía la venta de productos no probados o tóxicos (Rodríguez, 1999).

C.2.2 Federal Food Drug and Cosmetic Act (Sulfas) (1938).

Surgió como medida del Congreso de los Estados Unidos para obligar a los fabricantes de productos farmacéuticos a aportar pruebas científicas de la seguridad de su producto antes de llevarlo al mercado.

La promulgación fue consecuencia de los hechos ocurridos en 1937 en Estados Unidos, en donde más de 100 personas murieron luego de haber ingerido un jarabe denominado Strep elixir; aún cuando el ingrediente activo del elixir, sulfanilamida, era usado con éxito (en forma de polvo o tabletas) en el tratamiento de infecciones por estreptococo, en su formulación en presentación líquida se empleó como vehículo el dietilenglicol, un anticongelante altamente tóxico para los seres humanos.

El nuevo producto fue probado por olor, color y apariencia, pero no fue analizada su seguridad antes de llevarlo al mercado (Rodríguez, 1999).

C.2.3 Código de Nüremberg (1947) (Anexo 2).

Destaca como el principio de las medidas adoptadas por la sociedad para protegerse de los abusos en la investigación con fines médicos; este primer código internacional de ética fue una respuesta a las atrocidades cometidas por los médicos investigadores nazis, reveladas en los juicios de Nüremberg sobre los crímenes de guerra.

En este código se establecen 10 principios básicos para llevar a cabo experimentos en seres humanos, dando especial énfasis al consentimiento voluntario de la persona (Tribunal Internacional de Nüremberg, 1946).

C.2.4 Enmienda Kefauver-Harris (1962).

Fue realizada por el Congreso de los Estados Unidos para exigir la presentación de pruebas científicas de eficacia y seguridad en todo producto nuevo que vaya a ser utilizado en seres humanos. Surge como consecuencia de la llamada tragedia de la talidomida; en esta ocasión, se registró entre los años 1950 y 1960, el nacimiento de niños con severas deformaciones, producto del consumo por parte de sus madres de un somnífero denominado comercialmente como Contergán; el producto, patentado en 1954 y registrado ante la Organización Mundial de la Salud (OMS) no mostró efecto tóxico en sus consumidores directos (Rodríguez, 1999).

C.2.5 Declaración de Helsinki (1964) (Anexo 1)

Fue adoptada por la Asociación Médica Mundial en su XVIII Asamblea como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos; desde entonces, esta declaración ha sido revisada y enmendada en forma periódica: Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996), Edimburgo (2000) y Washington (2002).

Su principal aporte es la introducción del Comité de Ética Independiente o Comité Ético Científico (CEC), como un órgano evaluador que vela por la seguridad de los sujetos participantes y que garantiza los principios éticos de la investigación (Asociación Médica Mundial, 2002).

C.2.6 Normas de Buena Práctica Clínica de la FDA (1977).

Se publicó el Código de Regulaciones Federales en los procedimientos de investigación en los Estados Unidos, con el fin de garantizar la calidad de los estudios en los que participan seres humanos; se incorporó el concepto de calidad de los datos obtenidos en las investigaciones (Rodríguez, 1999).

C.2.7 Informe Belmont (1979) (Anexo 4).

En Estados Unidos, la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento emitió un documento conocido como el Informe Belmont, en el que se establecen los tres principios éticos fundamentales en la ejecución de investigaciones clínicas:

C.2.7.1 Principio de Autonomía: implica que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, es decir, se valorarán sus opiniones y se respetarán sus acciones; para que puedan decidir sobre su participación en estudios biomédicos, se les deberá proporcionar y explicar la información necesaria; las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas (Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento, 1979).

C.2.7.2 Principio de Beneficiencia (no maleficiencia): El concepto de tratar a las personas de una manera ética, implica no sólo respetar sus decisiones y protegerlos de daños, sino también procurar su bienestar, para lo cual se siguen dos reglas generales:

1. No hacer daño.
2. Acrecentar al máximo los beneficios en salud y disminuir los daños físicos, psicológicos o materiales que puedan presentarse.

Es importante reconocer que aún el evitar el daño requiere saber qué es dañino y en el proceso de obtener esta información las personas pueden exponerse al riesgo de daño; el problema planteado por estas cuestiones está en decidir cuándo se justifica buscar ciertos beneficios a pesar de los riesgos involucrados y cuándo se deben ignorar los beneficios a causa de los riesgos (Mata & Esquivel, 2000; Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento, 1979).

C.2.7.3 Principio de Justicia: implica que los beneficios y las cargas de una investigación clínica deben estar equitativamente distribuidas; existen varias fórmulas aceptadas para distribuir las responsabilidades y los beneficios de una investigación biomédica; estas fórmulas pueden encontrarse en el Informe Belmont y se fundamentan en proporcionar a todos los sujetos participantes de una investigación en salud, las mismas condiciones, facilidades y limitantes (si las hubiera) (Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento, 1979).

C.2.8 Guías Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica (1992) (Anexo 3)

Considerando las circunstancias especiales de los países en desarrollo con respecto a la aplicabilidad del Código de Nüremberg y de la Declaración de Helsinki, el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron en 1982 las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos.

En 1991 el CIOMS publicó las Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos, cuya preparación contribuyó materialmente a la revisión de las pautas originales de 1982.

La nueva versión de las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (1992) refleja la inquietud ética primordial por mantenerse vigilantes en la protección de los derechos y bienestar de las personas en las que se realiza investigación y de las personas o grupos vulnerables a los que se considere posibles objetos de investigación científica.

Al igual que las pautas de 1982, el objetivo de la versión de 1992 es que puedan usarse, especialmente en los países en desarrollo, en la definición de políticas nacionales sobre los principios éticos de la investigación biomédica, en la aplicación de las normas éticas a circunstancias locales, y en el establecimiento o redefinición de los mecanismos adecuados en el análisis ético de la investigación o experimentación en seres humanos (CIOMS, 1992).

C.2.9 Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (1996)

Representantes de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos se reunieron en la Conferencia Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso en Humanos, y como resultado se redactó una Guía de "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC) cuyo objetivo es proveer de una norma unificada a la Unión Europea, Japón y a los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

Las normas de BPC, son un conjunto de obligaciones de los promotores, monitores e investigadores que participan en la realización de los estudios clínicos y que están orientadas a garantizar que los sujetos de una investigación clínica mantienen íntegros sus derechos durante su participación en el estudio (ICH, 1996).

C.2.9.1 Estructura de la Guía ICH de BPC

- a. Glosario
- b. Principios de las BPC de la ICH
- c. Consejo institucional de revisión / Comité Ético Independiente.
- d. Investigador
- e. Promotor o Patrocinador
- f. Protocolo de Ensayo Clínico / Enmiendas
- g. Manual del investigador

C.3 Ética del uso de placebo en los estudios clínicos que involucran sujetos humanos

El uso de placebo en los estudios clínicos que involucran sujetos humanos es un tema controversial especialmente en pacientes que debido a su enfermedad requieren de un tratamiento específico y continuo (como por ejemplo en el caso de las dolencias mentales y el Alzheimer) y que como resultado no pueden suprimir su medicamento para participar en un estudio clínico, bajo la posibilidad de recibir placebo en lugar del medicamento requerido (Vieira, 2002; Weijer & Cranley, 2002).

Se ha observado que el efecto del placebo no en todos los casos es inerte, sino más bien puede funcionar como un elicitador provocando cambios o un ambiguo resultado en los efectos del tratamiento, esto suele ocurrir cuando el paciente, debido a su

enfermedad, en el pasado ha recibido tratamiento activo (una droga diferente o similar a la que se está probando) y por tanto, puede ser desarrollada una respuesta anticipada y condicionada a la droga, la cual subsecuentemente puede ser elicitada por la administración de placebo (Ramsay & Woods, 2001).

Ciertamente, también ha ocurrido que se observa en un individuo un efecto asociado al placebo aún cuando éste nunca había tomado un tratamiento previo, lo cual se basa presumiblemente, en la expectativa del paciente por participar en la investigación (De la Fuente & Stoessl, 2001).

A pesar de las posibles interacciones que pueda acarrear el uso de placebo en un estudio médico, hay quienes insisten en que los estudios clínicos controlados con placebo son el único camino científicamente válido para probar la eficacia de la mayoría de las drogas psiquiátricas y de los nuevos productos en general (Enserin, 2000). De acuerdo con este punto de vista, el uso del placebo puede ser ético aún cuando exista un tratamiento disponible si se cumple que (Al-Khatib *et al.*, 2001):

- a. La suspensión del tratamiento efectivo disponible no provoca un efecto serio en el paciente.
- b. Si el paciente es completamente informado acerca de la terapia disponible y de las consecuencias de suspender dicho tratamiento.

Algunas razones por las que se prefiere el uso de placebo al uso de tratamientos activos como patrón de comparación en los estudios clínicos son las siguientes (Al-Khatib *et al.*, 2001):

- a. Los estudios controlados con placebo poseen evidencia interna de la sensibilidad del ensayo y no depende de información externa para soportar sus conclusiones de efectividad.
- b. Cuando se emplea placebo, se requiere un tamaño de muestra menor para alcanzar la significancia estadística, por lo que el estudio puede ser conducido más rápidamente, tiene un menor costo y son menos las personas expuestas a un riesgo potencial con la terapia experimental.

D. INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COSTA RICA

La investigación médica en Costa Rica cuenta con una tradición que ronda los 100 años, en sus primeros pasos fue labor de personas destacadas y posteriormente ha ido

progresando hacia la organización de instituciones y centros de educación superior, los cuales se dedican a la producción de sueros antiofídicos, el estudio de las enfermedades infecciosas y parasitarias, aspectos nutricionales y padecimientos pediátricos, entre otras (Rodríguez, 2001).

Sin embargo en el país existen serias limitantes para la actividad investigativa del sector salud originadas en una inadecuada estructura normativa, consecuencia de la falta de decisión política, planificación y coordinación de las instituciones involucradas.

Actualmente, la investigación en seres humanos está regulada por el Decreto Ejecutivo N° 31078-S (Anexo 5), sin embargo no se ha podido unificar una propuesta que contemple la potestad del Ministro y Ministerio de Salud y la conservación de la autonomía administrativa del Seguro Social (Academia Nacional de Medicina de Costa Rica, 2001).

En tanto se establece una nueva reglamentación que unifique criterios, se continúa el desarrollo de investigaciones médicas en el país bajo circunstancias desiguales en la investigación patrocinada por empresas privadas y la investigación en salud pública*. Estas desventajas se ven favorecidas por el hecho de que las industrias farmacéuticas realizan predominantemente investigación experimental, mientras que en las instituciones de investigación del Estado la mayoría de los estudios son de tipo observacional, los cuales son más sencillos y no requieren de cuidadosas metodologías como en el caso de los estudios experimentales.

Otra dificultad que se debe atravesar es el escaso apoyo, principalmente económico, que reciben los centros del Estado que realizan investigación, ésta limitante se ve reflejada en la poca disponibilidad de científicos dedicados exclusivamente a investigar, las remuneraciones inadecuadas y el bajo número de publicaciones científicas (Orlich, 2001; Salom, 2001).

* Chávez, O. 2003. Situación de la Legislación en la investigación clínica en Costa Rica (Comunicación personal).

En Costa Rica, la enseñanza de la medicina en las universidades y otras instituciones está orientada fundamentalmente al aprendizaje de las causas y tratamiento de la enfermedad; sin embargo, no parece existir una estructura de investigación científica donde los estudiantes tengan la oportunidad de aprender la importancia de la investigación, lo cual dificulta el crear en ellos una mentalidad de investigadores biomédicos (Jaramillo, 2001).

Las alianzas estratégicas con las industrias farmacéuticas deben contemplarse como una oportunidad para fortalecer el conocimiento científico de la problemática nacional en salud y el desarrollo tecnológico (Salom, 2001); lo cual difícilmente puede alcanzarse con los recursos económicos que el Estado destina a la investigación en salud, siendo que en 1999 el país gastó en investigación en general, el 0.5% del PIB, cifra lejana al 1.5% del PIB recomendado por la UNESCO (Orlich, 2001).

A pesar de las evidentes barreras, el país cuenta con el potencial de recurso humano para destacar en la investigación científica, solamente se requiere establecer como prioridad nacional el desarrollo de investigaciones en salud, y como tal, promover su expansión (Orlich, 2001, Salom, 2001).

En Costa Rica, se han definido como áreas de interés destacado en la investigación en salud las siguientes (Colegio de Enfermeras de Costa Rica, 1987):

1. Genética y afines
2. Enfermedades por carencia y nutricionales
3. Enfermedades crónicas
4. Enfermedades del sistema inmunológico y afines
5. Contaminación ambiental
6. Enfermedades infectocontagiosas y parasitarias

III. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL:

Desarrollar una Guía de procedimientos en Investigación Clínica en seres humanos a partir de la observación directa de las actividades realizadas por el patrocinador, el monitor y el investigador en un estudio clínico en GlaxoSmithKline (GSK), Costa Rica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer las funciones específicas del investigador, el monitor y el patrocinador, durante la ejecución de un estudio clínico financiado por la empresa.
2. Identificar la secuencia de procedimientos que deben ser cumplidos en una investigación clínica que involucra seres humanos.
3. Averiguar la existencia de debilidades en la formación académica a nivel de grado, sobre temas relacionados con la investigación clínica, de los profesionales que se desenvuelven en el área de la investigación en salud. Se pretende cubrir esas debilidades en la Guía de procedimientos elaborada en este trabajo.
4. Verificar la disponibilidad de referencias bibliográficas de origen nacional y extranjero para el fomento de la educación y el criterio profesional del personal que labora en el área de la investigación clínica.
5. Conocer e incorporar a la Guía de procedimientos, las pautas éticas y los códigos internacionales y nacionales que regulan los estudios clínicos en seres humanos.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Ubicación del proyecto

El trabajo se desarrolló en GlaxoSmithkline, compañía farmacéutica líder mundial, basada en la investigación y el cuidado de la salud, cuyo fin es mejorar la calidad de vida de las personas, haciendo posible que la gente tenga más vitalidad, se sienta mejor y viva más tiempo (GSK, 2003).

En sus orígenes, la compañía se dedicó a la comercialización de leche en polvo y posteriormente incursionó en la investigación y el desarrollo de productos como antivirales, antiinflamatorios, vacunas, productos alimenticios y veterinarios, entre otros; sin embargo actualmente se ha enfocado a la producción de medicamentos y nuevas terapias médicas para el uso por seres humanos.

Hoy es una empresa con alrededor de 100 000 empleados a nivel mundial, de los cuales cerca de 40 000 se dedican al área de ventas y mercadeo, aproximadamente 42 000 empleados se desempeñan en el campo productivo en 99 plantas de manufactura distribuidas en 39 países y cerca de 16 000 empleados laboran en el área de investigación y desarrollo (GSK, 2003).

GlaxoSmithKline está estructurada en diferentes secciones que se ocupan de actividades como producción, mercadeo, ventas e investigación y desarrollo; a esta última pertenece el Área de Biológicos, la cual se dedica a la investigación y desarrollo de nuevos productos médicos, específicamente vacunas y es en la que se llevó a cabo el trabajo.

El tema que ocupa este trabajo fue sugerido por la empresa como herramienta para proporcionar a los profesionales interesados en incursionar en el área de los estudios clínicos, específicamente en el monitoreo clínico, una referencia bibliográfica para su capacitación.

Reconocimiento e inducción al área de Biológicos de GSK

Se realizaron entrevistas no dirigidas, es decir aquellas en las que el entrevistador permite que el entrevistado narre sus experiencias y sus puntos de vista, al personal que labora en Biológicos de GSK (Fig. 4.1) (Barrantes, 2000). Específicamente se le

consultó a los monitores sobre las características de su trabajo: qué es, cómo, cuándo, dónde y para qué se hace. Las respuestas a estas interrogantes sirvieron como base en el desarrollo de la Guía de procedimientos contenida en este trabajo.

Se recibieron varias sesiones de capacitación impartidas por los monitores y consejeros médicos de GSK, en temas como: el proceso de monitoreo clínico, "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC), Comités Éticos Científicos (CEC) y los antecedentes de la investigación clínica en seres humanos.

Mediante reflexiones y discusiones con los monitores clínicos se reconoció el papel que desempeñan las industrias farmacéuticas en el desarrollo de nuevos productos y terapias médicas para el uso en seres humanos.

Búsqueda en fuentes bibliográficas de la información que sustenta el proyecto

Al concluir el período de inducción al Área de Biológicos de la empresa, se hizo una búsqueda exhaustiva de material bibliográfico para sustentar, justificar y desarrollar el tema propuesto, por lo que se acudió a bibliotecas especializadas en temas de la salud (Biblioteca de Salud de la Universidad de Costa Rica (UCR); Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), Biblioteca del Ministerio de Salud, entre otras) y a búsquedas en Internet (Fig. 4.1).

Se obtuvo referencias, en su mayoría en inglés, que facilitaron la comprensión de los estudios clínicos y sus implicaciones, ampliaron el conocimiento en temas relacionados con ética y bioética, y las regulaciones internacionales y nacionales en el desarrollo de estudios clínicos que involucran seres humanos.

Los aspectos éticos y bioéticos fueron enriquecidos por medio de entrevistas no dirigidas a la Dra. Olga Arguedas, de la Unidad de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños (HNN), y al Dr. Javier Moya, presidente del Comité Ético Científico de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), quien a su vez explicó detalladamente qué es, cómo funciona, para qué se creó y qué responsabilidades tiene un Comité Ético Científico.

Debido a la escasez de referencias bibliográficas en el tema de monitoreo clínico, se realizaron entrevistas dirigidas, es decir aquellas en las que previamente el

entrevistador elabora un cuestionario o guía de las preguntas que le interesa que el entrevistado le responda, al equipo de monitores de la empresa (Barrantes, 2000).

En las entrevistas se consultó a los monitores sobre su formación académica, en tres aspectos básicos:

1. ¿Cuál es su profesión y qué relación tiene con el monitoreo clínico?
2. ¿Recibió algún curso específico sobre investigación clínica en su formación a nivel de grado?
3. ¿Qué dificultades atravesó en su capacitación en monitoreo de estudios clínicos?

Como estrategia para ampliar el conocimiento en cuanto a la formación curricular a nivel de grado de los profesionales dedicados a labores de investigación clínica, especialmente al monitoreo de estudios clínicos, se entrevistó al Dr. José María Gutiérrez de la Facultad de Microbiología de la UCR quien cuenta con una reconocida experiencia en la investigación de nuevos sueros antiofídicos en el Instituto Clodomiro Picado, y quien aportó sus apreciaciones con respecto al desarrollo de investigaciones clínicas en el país y la labor que deben realizar los investigadores y los monitores clínicos en el aseguramiento de la calidad y de la ética de los estudios médicos.

Observación de la conducta de un monitor clínico en GSK y del equipo de investigación que desarrolla el estudio clínico

En el análisis de la conducta de un monitor clínico en GSK y del equipo de investigación que desarrolla el estudio clínico, se llevó a cabo una observación de tipo participativa, es decir, se tuvo la oportunidad de participar en las actividades que se estaban analizando (Fig. 4.1) (Barrantes, 2000).

Se observó en detalle el equipo de monitores de GlaxoSmithKline durante la ejecución de su labor, se realizaron anotaciones sobre la secuencia de actividades que debían ser llevadas a cabo en cada visita y la metodología practicada para resolver cada situación en el monitoreo de los estudios de investigación.

En cuanto al equipo de investigación, se analizó su comportamiento durante las visitas de monitoreo, principalmente se verificó la disponibilidad de los miembros del equipo investigador para proporcionar al monitor, los documentos específicos del estudio en ejecución que debían ser revisados.

La observación de los monitores y del personal de investigación, fue la materia prima para la clasificación de las etapas de un estudio clínico y de las labores específicas por etapa para cada grupo de trabajadores (equipo de investigación y equipo de monitoreo).

Con la información obtenida se elaboró el flujograma de actividades que sustenta la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos, desarrollada durante este proyecto (Fig. 5.7). La simbología empleada en el flujograma de actividades fue consultada del libro de Pérez-Lemaur (1991).

Análisis de la situación actual de los estudios clínicos en Costa Rica

La importancia para el país, de elaborar una Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos, se demostró mediante un análisis de la situación actual, que incluyó aspectos como (Fig. 4.1):

1. Marco Legal en la regulación de la investigación en que participan seres humanos.
2. Experiencia nacional en investigación en salud.
3. Capacitación profesional que recibe el personal que destaca en el área de la investigación en salud.
4. Acceso a referencias bibliográficas nacionales para capacitación del personal que realiza estudios clínicos.

La información para el análisis del Marco Legal vigente en el país fue adquirida por medio de entrevistas con la MSc. Odette Chávez (Presidenta del Colegio de Enfermeras de Costa Rica), el personal del CEC-UCIMED, del CONIS y de referencias bibliográficas consultadas.

El análisis de la experiencia nacional en investigación en salud, la capacitación profesional del personal del área de la investigación en salud y del acceso a referencias bibliográficas nacionales sobre los estudios clínicos, fue realizado

mediante la aplicación de una encuesta (Apéndice 1) al personal que labora en las siguientes áreas:

1. Industrias farmacéuticas (GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme, Pfizer y Roche)
2. Centros de investigación clínica privados (Neeman ICIC; IAP)
3. Centros del Estado dedicados a la investigación en salud (Clodomiro Picado, INISA, INCIENSA)
4. Comité Ético Científico tanto del estado como privado (CONIS, CEC-UCIMED)

La presentación de la encuesta se hizo por tres diferentes vías: telefónica, correo electrónico y personal, a un total de 40 personas, todas debidamente vinculadas con el tema.

Los datos obtenidos en la encuesta fueron analizados por medio de la hoja de cálculo Excel.

Documentación de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos

En la documentación de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos se ejecutaron las siguientes actividades (Fig. 4.1):

1. Se entrevistó a personal del patrocinador, del equipo de monitoreo y del equipo investigador sobre las actividades específicas de cada grupo, que se deben desarrollar en la planificación, ejecución y conclusión de un estudio clínico.
2. Se consultó sobre aspectos relevantes del proceso de investigación que deben ser tratados con una cautela particular para garantizar la buena calidad del estudio clínico y de la información derivada del mismo. Con base en esta información se definieron los aspectos críticos durante la programación, ejecución y conclusión de una investigación clínica, como por ejemplo: la firma de los Acuerdos de confidencialidad, la firma del Consentimiento informado, la Autorización del CEC antes de iniciar el estudio clínico, entre otros.

3. Se solicitaron recomendaciones del personal involucrado en la investigación sobre disposiciones que ellos tomarían para mejorar la eficacia y efectividad de su trabajo.
4. Se acopló el conocimiento adquirido durante el desarrollo de la Práctica de Graduación y la información recopilada en los puntos anteriores, para la redacción del cuerpo de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos. En esta documentación se dio un enfoque basado en la teoría pero de carácter práctico, es decir, se expuso el día a día de las actividades de la investigación clínica.

Validación de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos

La Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos fue validada con el apoyo del Dr. Arturo Abdelnour, consejero médico de GlaxoSmithKline, de la Dra. Vilma Morán, monitora de GlaxoSmithKline, del Dr. Marco Antonio Molina, asesor de práctica del Instituto Tecnológico de Costa Rica (ITCR) y por personal del equipo investigador (Fig. 4.1).

Elaboración del informe final de Práctica de Especialidad

El informe de Práctica de Especialidad fue desarrollado de forma paralela a los eventos que componen la metodología de este trabajo. Una vez concluido el análisis de la situación actual y la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos, se elaboró la discusión, conclusiones y recomendaciones para finalizar el informe y presentarlo ante el Tribunal Evaluador de Práctica de Especialidad, como requisito parcial para optar al grado de Bachiller en Ingeniería en Biotecnología del Instituto Tecnológico de Costa Rica (Fig. 4.1).

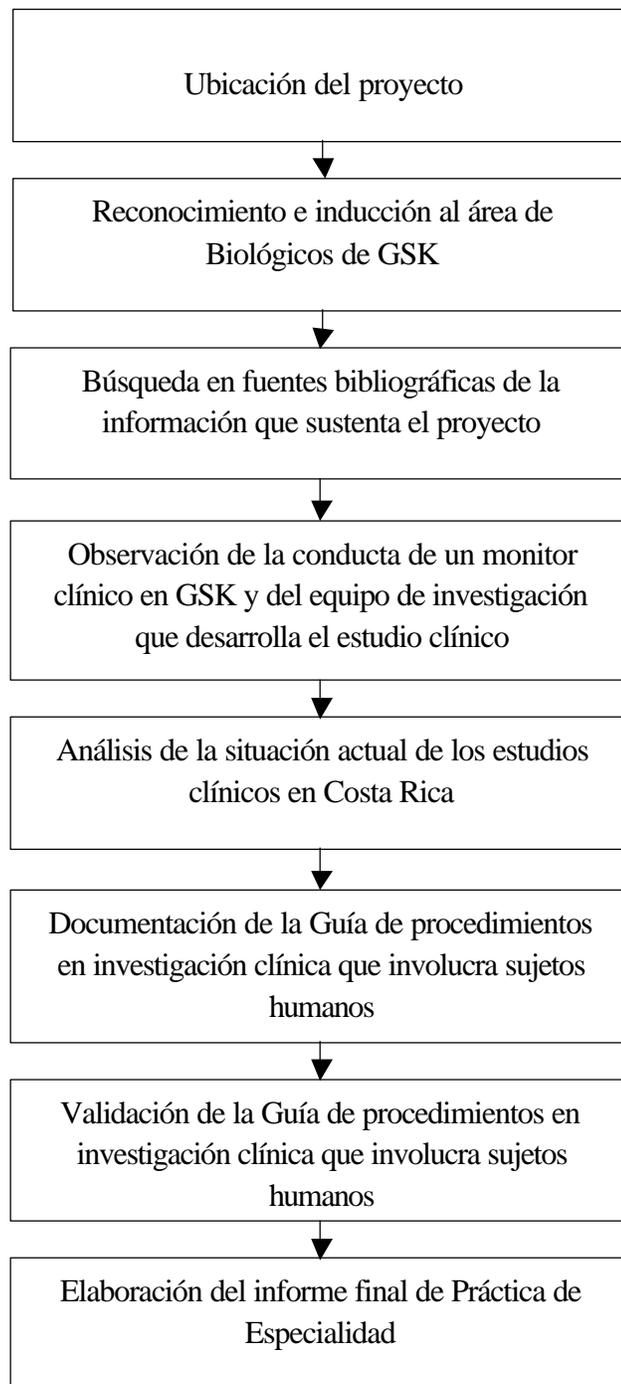


Fig. 4.1 Metodología aplicada en el desarrollo de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos y en la elaboración del informe final de práctica de especialidad.

V. RESULTADOS

A. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL

A.1. Escenario de la investigación biomédica y clínica en seres humanos en Costa Rica

A.1.1 Marco Legal

En Costa Rica la investigación clínica está regulada en el Decreto Ejecutivo N° 31078-S del año 2003, en éste se crea al Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) como órgano asesor del Ministro de Salud en materia de investigación en que participan seres humanos.

El CONIS es el encargado de promover, acreditar y supervisar el funcionamiento de los Comités Éticos Científicos públicos y privados que auditan la ejecución de investigaciones clínicas realizadas por el Estado o por patrocinadores privados. El CONIS debe autorizar los protocolos de investigación en Fase I y II previamente aprobados por los CEC; en el caso de estudios en Fase III y IV, el CEC institucional lo aprueba pero no debe ser sometido a aprobación directa por el CONIS.

En las investigaciones en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), existe un reglamento individual para la regulación de las investigaciones clínicas, en el que se faculta al Comité Ético Científico Institucional (CECI) como ente que regula la investigación en pacientes de la CCSS (CCSS, 2003).

A.1.2 Experiencia en investigación clínica

La tradición en investigación en salud ha vinculado en el país instituciones de gran prestigio como lo son el INISA, CIHATA, INCIENSA, Instituto Clodomiro Picado, facultades de universidades públicas y privadas, y centros privados de investigación dentro de los que destacan el Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas (Neeman ICIC) y el Instituto de Atención Pediátrica (IAP). A nivel de los hospitales de la CCSS también se han desarrollado protocolos de estudios en salud (Cuadro 5.1).

CUADRO 5.1 PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN APROBADOS EN LOS HOSPITALES DE LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL (CCSS).*

Centro médico	Número de investigaciones
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”	44
Hospital México	3
Hospital Nacional Psiquiátrico	4
Hospital San Juan de Dios	23
TOTAL	74

Fuente: Salom. 2001. Propuesta de Reglamento para la Investigación Clínica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

Del total de las investigaciones en salud que han sido practicadas en los hospitales de la CCSS destaca la participación del Hospital Nacional de Niños en donde se han realizado el 59.46% de las investigaciones, seguido del Hospital San Juan de Dios con un 31.08% (Cuadro 5.1).

En el año 2000, en el Hospital Nacional de Niños se realizaron 52 estudios en salud, de los cuales el 69% correspondió a ensayos clínicos controlados, en los que se aplicó un tratamiento experimental y se analizó la respuesta evidenciada en los pacientes. El restante 31% correspondió a estudios observacionales en los que no se aplicó un nuevo tratamiento a los pacientes, sino que se observaron las características de la enfermedad analizada (Fig. 5.1).

* Información reproducida con autorización de la Comisión Editorial de la revista Gaceta Médica de Costa Rica y del autor.



Fig. 5.1 Protocolos de investigación en salud que se analizaron en la Unidad de Bioética e Investigación del HNN durante el año 2000.

Fuente: Arguedas, 2001. La experiencia del Hospital Nacional de Niños*.

A.1.3 Capacitación profesional que recibe el personal que destaca en el área de la investigación en salud

En Costa Rica, la mayoría de los profesionales que se dedican a la investigación en salud son médicos, sin embargo debe considerarse que la investigación es multidisciplinaria por lo que requiere del aporte de profesionales en otras áreas como lo son la microbiología y la farmacia. Este personal se ha destacado tanto en su campo de trabajo como en labores de monitoreo de estudios clínicos*

La encuesta reveló que el personal dedicado al monitoreo clínico de la investigación en salud cuenta con la menor experiencia laboral, comparado con los investigadores y los integrantes de los CEC; evidenciando que el esquema de investigación clínica de

* Información reproducida con autorización de la Comisión Editorial de la revista Gaceta Médica de Costa Rica y de la autora.

* Información derivada de las entrevistas dirigidas a los monitores clínicos.

las casas farmacéuticas, el cual emplea a los monitores clínicos como mediadores entre los investigadores y el patrocinador, es muy reciente en el país (Cuadro 5.2).

CUADRO 5.2 EXPERIENCIA PROFESIONAL DEL PERSONAL EN INVESTIGACIÓN EN SALUD SEGÚN SU PUESTO LABORAL: INVESTIGADOR, MONITOR, PATROCINADOR O CEC.

Profesional en investigación en salud	Tiempo de experiencia (años)				
	0-5	5-10	10-15	15-20	> 20
Patrociadores	1	1	0	0	0
Comité Ético Científico	3	0	2	0	2
Equipo investigador	7	3	2	1	2
Monitor	8	2	0	0	0
Total	19	6	4	1	4

Fuente: Encuesta realizada (Apéndice 1).

El monitor clínico destaca particularmente en estudios patrocinados por industrias farmacéuticas y no tanto en estudios observacionales del Estado, esto se evidenció en la encuesta ya que el 10% de los entrevistados que no conocen la labor de un monitor clínico (Fig. 5.2) se dedica a la investigación en salud en instituciones del Estado, las cuales siguen un procedimiento de investigación estructuralmente más simple que el análogo de las industrias farmacéuticas, porque sólo involucra la relación investigador-sujeto participante del estudio.

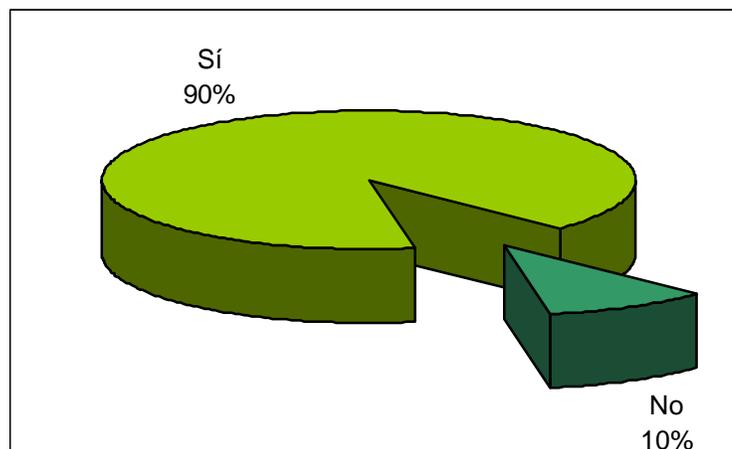


Fig. 5.2 Nivel de conocimiento del personal dedicado a la investigación en salud que participó en la encuesta, sobre las funciones de un monitor clínico.

Fuente: Encuesta realizada (Apéndice 1).

En el país la investigación clínica está siendo desarrollada por médicos, microbiólogos y farmacéuticos, sin embargo, considerando la información derivada de la encuesta y entrevistas realizadas a profesionales en esas áreas, se observó que existe una deficiencia en la formación a nivel de grado, sobre la temática de la investigación clínica. Si bien es cierto, todas las facultades universitarias relacionadas con el área de la salud imparten cursos de investigación, éstos no cubren satisfactoriamente los requisitos de conocimiento necesarios en el desarrollo de un ensayo clínico (Fig. 5.3).

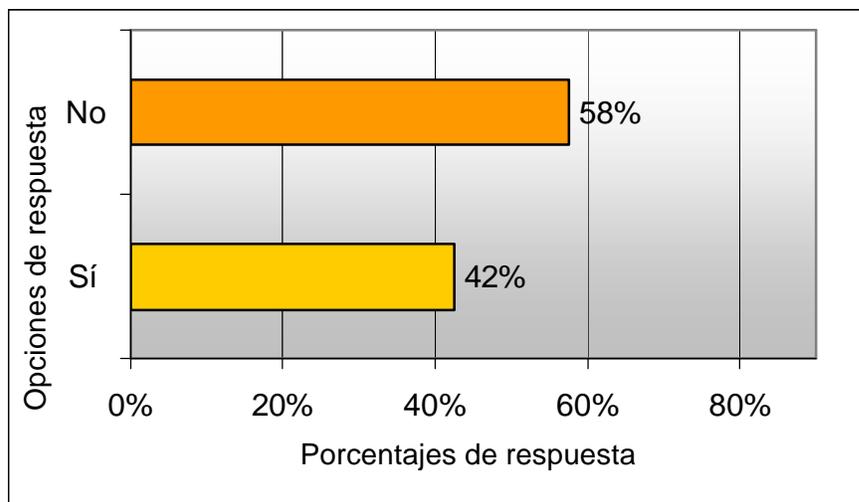


Fig. 5.3 Formación en investigación clínica, a nivel de grado, de los profesionales en investigación en salud.

Pregunta: ¿Recibió formación en Investigación Clínica en su carrera? () Sí () No

Fuente: Encuesta realizada (Apéndice 1).

A.1.4 Acceso a referencias bibliográficas nacionales que capacitan al personal que realiza estudios clínicos

Durante la formación profesional universitaria a nivel de grado y de postgrado, los encuestados utilizaron en su mayoría referencias bibliográficas de origen extranjero, lo cual sugiere que existe poca disponibilidad de material bibliográfico nacional que satisfaga las necesidades de conocimiento de los estudiantes del área de salud. Esta situación es especialmente evidente en el caso de la bibliografía de origen nacional en la formación de monitores clínicos (Fig.5.4).

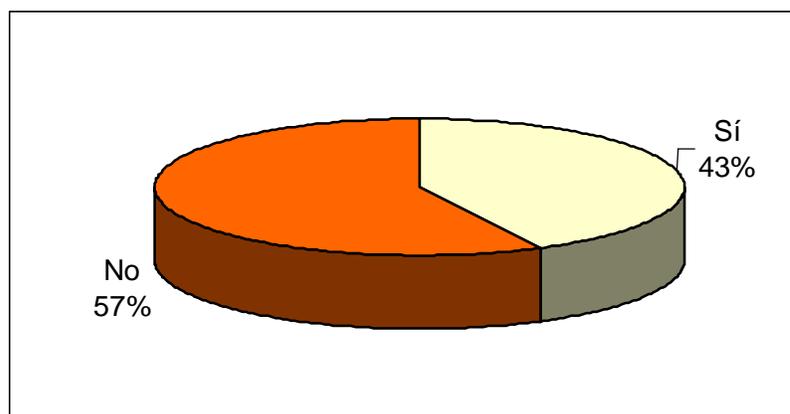


Fig. 5.4 Disponibilidad de referencias bibliográficas nacionales en la capacitación de monitores clínicos.

Pregunta: Conoce usted alguna referencia bibliográfica nacional que se utilice en los cursos para entrenar monitores clínicos? () Sí () No

Fuente: Encuesta realizada (Apéndice 1).

De los encuestados que afirmaron conocer bibliografía nacional en el entrenamiento de monitores clínicos (43%), solamente el 20% considera que ésta es realmente útil en ese fin (Fig. 5.5).

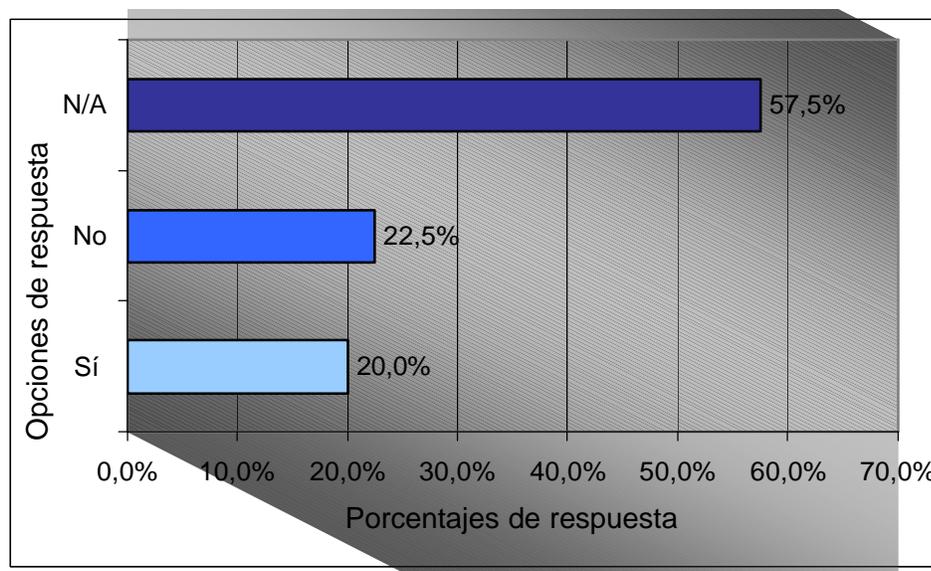


Fig. 5.5 Opinión sobre el carácter práctico/útil de las fuentes bibliográficas nacionales en el entrenamiento de monitores clínicos.

Pregunta: En caso afirmativo, el material consultado fue lo suficientemente práctico/útil para utilizarse como referencia en la capacitación de monitores clínicos? () Sí () No

Fuente: Encuesta realizada (Apéndice 1).

La confirmativa de la necesidad de elaborar una Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos fue evidenciada en la última pregunta de la encuesta, en la que la totalidad de los participantes opinó que sería de utilidad una Guía de Procedimientos en Investigación Clínica en Seres Humanos (Fig.5.6) y además sugirieron que su contenido fuese teórico-práctico.

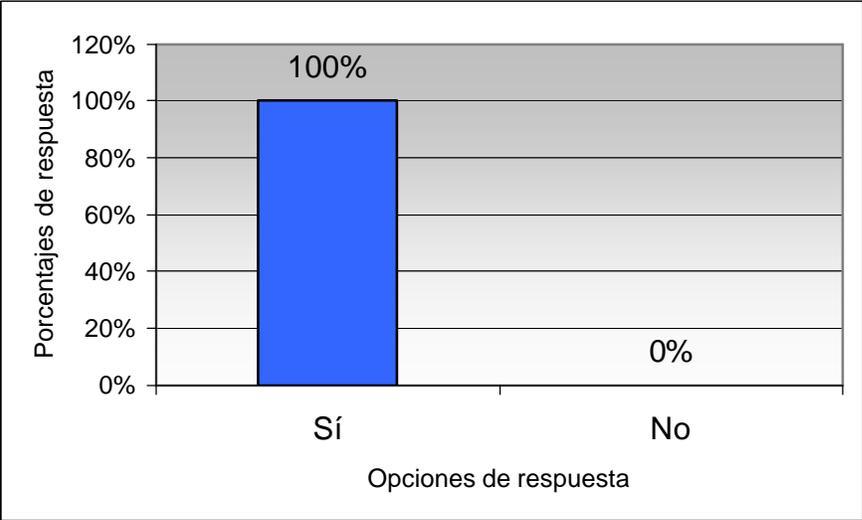


Fig. 5.6 Opinión sobre la utilidad de una Guía de procedimientos en investigación clínica que involucra sujetos humanos.

Pregunta: Cree usted que sería de utilidad una Guía de Procedimientos en Investigación Clínica que involucra Sujetos Humanos? ()Sí ()No

Fuente: Encuesta realizada (Apéndice 1)

B. GUÍA DE PROCEDIMIENTOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS

PRESENTACIÓN

La Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos es un documento desarrollado para ser utilizado en la capacitación del personal en investigación en salud, principalmente en el monitoreo clínico.

La Guía está basada en la Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica (BPC), la Declaración de Helsinki, el Código de Núremberg, las Pautas Éticas de la Comisión Internacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento, los Procedimientos Internos de Operación de GlaxoSmithKline y el Decreto Ejecutivo N° 31078-S "Reglamento para las Investigaciones en que participan Seres Humanos".

Para el desarrollo de cada uno de los procedimientos evaluados en la presente guía se tomó como referencia los Procedimientos Internos de Operación de GlaxoSmithKline, los cuales se fundamentan en la Guía ICH de BPC y se mantienen a disposición del personal del Área de Biológicos de la compañía.

Estructuralmente, la guía posee un flujograma de actividades que resume los procedimientos específicos a realizar por el personal encargado: investigador, monitor o patrocinador, en cada etapa de la ejecución de un estudio clínico (Fig. 5.7). La explicación de cada procedimiento evidenciado en el flujograma se encuentra en la documentación de la Guía de procedimientos.

La estructura se rige por una simbología de colores para cada etapa del estudio: celeste para planificación, naranja para la ejecución y rosado para la conclusión; además, la posición horizontal de los participantes también está codificada: el monitor en el extremo izquierdo, el patrocinador al centro y el investigador en el extremo derecho.

La documentación de la Guía de procedimientos en investigación clínica que involucra sujetos humanos mantiene la relación de posición y colores que se evidencia en el flujograma (Fig. 5.7).

PATROCINADOR

Análisis del entorno, identificación de un problema de salud, propuesta de estudio de investigación (redacción, revisión y aprobación de protocolo), planificación del estudio

Seleccionar equipo de trabajo

Coordinar ejecución del estudio

Obtener suministros

Aprobación del protocolo por parte del investigador/institución investigadora

Evaluación del sitio de investigación
Gestión de aprobación del proyecto ante Comité Ético Científico (CEC) y Autoridades Sanitarias Locales

Planificación y verificación de la metodología a seguir en la ejecución del estudio

Conducción de la visita de pre-inicio del estudio
Solicitud de suministros del estudio clínico

MONITOR

Conocer en detalle el protocolo y sus enmiendas
Constituir un medio de comunicación entre el patrocinador y el investigador
Esperar tiempo prudencial mientras investigador revisa documentación

Verificar cualidades y capacidad del centro de investigación en recursos humanos y materiales

Aportar al investigador los requisitos para redacción de Procedimientos Internos de Operación (PIO)
Verificar que PIO propuesto por investigador cumple con la guía del patrocinador

Planificar y conducir la visita de pre-inicio
Capacitar al grupo investigador sobre tópicos de interés para el desarrollo del estudio
Asegurar que el sitio de investigación está listo para comenzar la ejecución del estudio
Solicitar al patrocinador el envío de los suministros al centro de investigación

INVESTIGADOR

Revisar Protocolo, Manual del Investigador y otros documentos
Firmar Protocolo si se está de acuerdo en realizar estudio
Proporcionar documentos solicitados por patrocinador
Verificar indemnizaciones y compensaciones para pacientes
Establecer acuerdo financiero con patrocinador
Formalizar y firmar el contrato

Programar cita con CEC para solicitar aprobación de estudio
Presentar documentación solicitada por CEC
Resolver dudas y modificaciones planteadas por CEC
Comunicar al patrocinador la decisión del CEC

Un proyecto de investigación JAMÁS puede iniciarse sin aprobación del CEC

Redactar, de acuerdo con requisitos del patrocinador, los Procedimientos Internos de Operación para el estudio específico

Garantizar disponibilidad del grupo de investigación para recibir capacitación del patrocinador o el investigador

Solicitar suministros del estudio al monitor

Sólo después de verificada la aprobación del CEC

PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO

Visita de inicio del estudio

Control de la calidad del estudio clínico

Conducción de las visitas de monitoreo

¿Toma de muestras biológicas?

Control de la documentación generada durante la investigación

Visita de cierre del estudio

Análisis de resultados y conclusión del estudio

Recibir, inventariar y almacenar adecuadamente los suministros

Garantizar que el equipo de investigación está listo para desarrollar correctamente el estudio
Dar inicio a las estrategias de reclutamiento y a la conducción del estudio clínico

Garantizar cumplimiento del protocolo
Satisfacer tasa de enrolamiento, verificar criterios de inclusión y de exclusión
Presentar correctamente el Consentimiento Informado
Asegurar la calidad del estudio clínico y verificar la documentación generada durante el estudio

Proporcionar la información que el monitor solicite y resolver sus consultas

Garantizar las condiciones y facilidades óptimas para la labor del monitor

Asegurar la veracidad e integridad de la documentación

Mantener el orden, limpieza y buena presentación de los expedientes clínicos

Fiscalización de la toma de muestras biológicas y procesos de laboratorio
Asegurar que la toma y manipulación de las muestras se hace de acuerdo con el protocolo
Evidenciar los análisis y resultados del laboratorio

Garantizar que la información refleja la realidad de los sujetos y que se mantiene en confidencialidad
Velar porque la información generada sea introducida eficientemente en el formato electrónico
Someter la información generada, enmiendas o nuevos formatos de consentimiento informado al CEC
Solventar satisfactoriamente las dudas del patrocinador

EJECUCIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO

Organizar y conducir la visita de inicio del estudio
Inventariar y entregar suministros al investigador

Resolver dudas del grupo investigador
Declarar el inicio del estudio

Supervisar el estricto apego al protocolo
Actualizar el Manual del Investigador
Efectuar constantes visitas de monitoreo de acuerdo con los PIO de la empresa
Corroborar la información contenida en el Archivo del Investigador

Monitorear enrolamiento, randomización, registros de sujetos, consentimiento informado, contraindicaciones, eventos adversos, medicación concomitante y períodos de ventana entre visitas

Corroborar el mantenimiento de condiciones óptimas durante todo el estudio
Verificar manipulación y almacenamiento del producto en estudio y otros suministros
Redactar reportes para patrocinador, incluir hallazgos, acciones correctivas y seguimientos

Comentar con el investigador los hallazgos y posibles medidas de corrección

Monitorear correcta toma, embalaje, etiquetado, almacenamiento y envío de muestras

Verificar la manipulación de las muestras en laboratorio y la coherencia de resultados
Verificar los rangos de trabajo del laboratorio

Verificar que el traslado de información al formato electrónico sea íntegro, fidedigno y espejo del expediente clínico

Inspeccionar manejo confidencial de toda la documentación generada

Resolver las dudas planteadas por el patrocinador (queries) consultando con la persona oportuna del equipo investigador

Asegurar que los suministros se han inventariado, y que su disposición final cumple con el protocolo

Verificar calidad, integridad y veracidad de la información final del estudio. Monitorear el almacenaje de la información

Notificar a investigador de la conclusión del estudio

Redactar informe final del estudio para retroalimentación del monitor e investigador

Enviar al investigador el informe final del estudio del patrocinador (resultados)

Entregar inventario de suministros no utilizados

Facilitar documentación resultante del estudio
Garantizar disposición segura de la información generada y el manejo confidencial de datos
Notificar a los sujetos la conclusión del estudio

Recibir del patrocinador y analizar el informe final del estudio

Enviar informe final de estadísticas y resultados del CEC

CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO

Fig. 5.7 Flujoograma de actividades de la Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos

B.1 IDENTIFICACIÓN DE UN PROBLEMA DE SALUD, PROPUESTA DE IDEA DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN NUEVO PRODUCTO MÉDICO

PATROCINADOR¹

Todos los estudios clínicos que se realizan en la determinación de la seguridad y eficacia de un nuevo producto médico tienen un origen en común: la generación de una idea de investigación.

La idea surge como consecuencia del análisis por parte del equipo científico del patrocinador del estudio, de los aspectos que caracterizan a la población meta² del nuevo producto médico: los índices estadísticos de salud, epidemiología y condiciones regionales: factor climatológico, situación social; entre otros.

Una vez que el equipo científico de la casa patrocinadora del estudio, identifica una oportunidad para mejorar la calidad de vida de la población, debe someter su idea a una exhaustiva revisión bibliográfica para garantizar que se amerita la inversión del patrocinador en el desarrollo del nuevo producto médico; de ser así, se deben realizar una serie de procedimientos de índole administrativo antes de la ejecución del estudio clínico (Fig. 5.8).

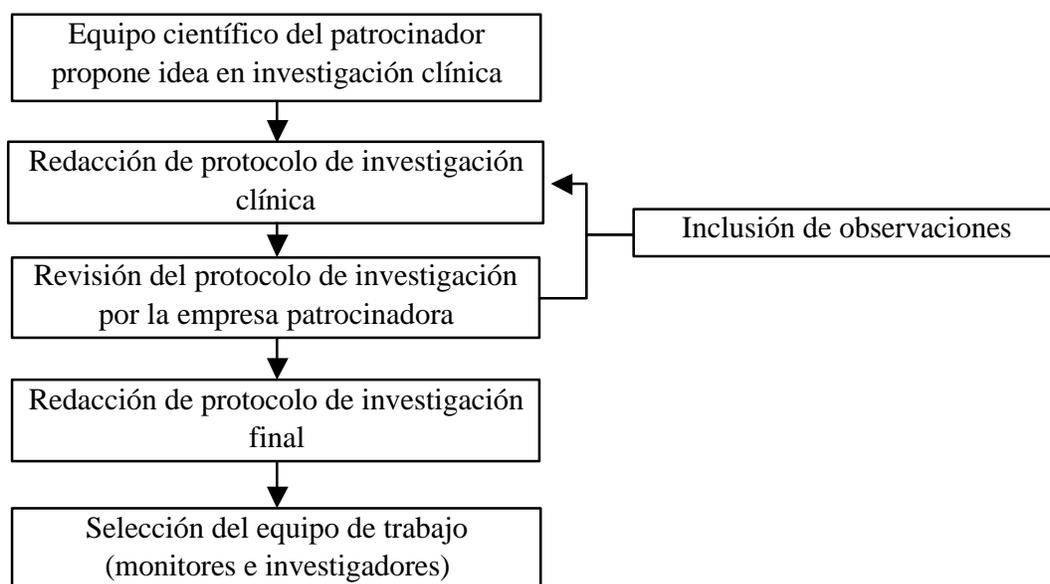


Fig. 5.8 Metodología desarrollada por el patrocinador en la planificación, revisión y aprobación de estudios clínicos.

¹ El patrocinador de una investigación clínica puede ser un individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiamiento de un estudio clínico (ICH, 1996).

² Como población meta debe entenderse aquella que, independientemente del lugar geográfico en el que se desenvuelva, sufre las condiciones que esperan ser tratadas con el nuevo medicamento.

B.2 REDACCIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PATROCINADOR

El protocolo de investigación (incluidas todas sus enmiendas) es un documento formal que describe los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización del estudio clínico. Corresponde a la versión escrita del plan propuesto para estudiar e investigar el tema de interés (Tinoco & Sáenz, 1999). Usualmente, también proporciona los antecedentes y la justificación de la investigación, aunque ambos pueden ser explicados en otros documentos a los que haga referencia el protocolo (ICH, 1996).

Las enmiendas de un protocolo de investigación clínica son todos aquellos cambios que se han planteado por el patrocinador y que afectan la seguridad de los sujetos y el alcance, diseño o validación científica de la investigación. Por ejemplo, cambios en las dosis, duración del tratamiento, número de sujetos participantes en el estudio.

Todas las enmiendas del protocolo de investigación DEBEN ser aprobadas por el Comité Ético Científico³ (CEC). En caso de que sólo sean modificaciones del protocolo (es decir, que no afectan a los sujetos ni al estudio en general), se someten al CEC sólo para su información.

El protocolo de investigación debe incluir los siguientes aspectos (Procedimientos Internos de Operación de GSK, 2003; Ministerio de Salud, 2003; Tinoco & Sáenz, 1999; Rodríguez, 1999; ICH, 1996):

B.2.1 Título del estudio:

El título de un protocolo de investigación debe evidenciar los alcances y características más importantes del estudio que representa, debe poseer un número de identificación y fecha de la última versión aprobada. Cualquier enmienda debe llevar también el número de la misma y la fecha. En caso de ser un estudio multicéntrico⁴ se debe indicar la lista de países y sitios donde se está realizando la investigación.

B.2.2 Resumen:

Es la carta de presentación de la investigación, debe ser escrito en un lenguaje común, ni técnico ni legal. En este apartado debe consignarse la identificación de los investigadores y los patrocinadores, la descripción del estudio incluyendo ubicación temporal y espacial, objetivos, diseño, metodología, muestra, intervenciones y los posibles análisis que se vayan a realizar.

³ Comité Ético Científico: cuerpo independiente que supervisa el desarrollo de un estudio clínico en particular, para garantizar que se cumple con la protección a los sujetos participantes y con las BPC.

⁴ Un estudio multicéntrico es aquél que se realiza de acuerdo con un único protocolo, pero en más de un centro (país) y por lo tanto, es conducido por más de un investigador.

B.2.3 Índice:

Permite ubicar al lector del protocolo de investigación.

B.2.4 Información general:

Se incluye el nombre y dirección del patrocinador y de los monitores⁵ del estudio clínico; nombre, título, dirección y número telefónico de los expertos médicos del patrocinador del estudio y del médico calificado responsable en el sitio de investigación; nombre y título de la persona autorizada por el patrocinador para firmar el protocolo y sus enmiendas, nombre y título del investigador⁶ responsable de la realización del estudio y de sus coordinadores clínicos, así como la dirección y número de teléfono del lugar donde se realiza la investigación.

Finalmente, debe incluir el nombre y dirección del laboratorio clínico y otros departamentos médicos o técnicos y de instituciones contrapartes del estudio. Además se incluye un listado de las abreviaturas y glosario de términos del estudio en específico.

B.2.5 Antecedentes, fundamentos para el estudio:

Se destaca el nombre y la descripción del producto en investigación.

Se incluye una justificación, validada en los antecedentes, para el desarrollo del estudio. Ésta debe evidenciar la importancia en relación con la satisfacción de las necesidades del país o de la población en la cual se va a realizar el estudio.

Además, debe contener un resumen de riesgos y beneficios potenciales, descripción y justificación de la vía de administración, dosificación y períodos de tratamiento, descripción de la población a ser estudiada, referencias literarias y datos importantes para el estudio, y finalmente, el compromiso de que se trabajará de acuerdo con las "Buenas Prácticas Clínicas" y los requisitos reguladores pertinentes (Es conveniente consultar artículos 1 y 2 del Decreto Ejecutivo N° 31078-S).

B.2.6 Objetivos:

Consisten en una descripción detallada de lo que se espera obtener de la investigación. Éstos deben cumplir con características como: ser concretos, concisos, medibles y alcanzables. Se debe recordar que un objetivo es la descripción concreta de una tarea por cumplir.

B.2.7 Estructuración del estudio clínico:

La integridad científica del estudio y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen sustancialmente de su estructura. En esta sección se debe incluir:

⁵ Monitor: individuo asignado por la empresa patrocinadora del estudio para verificar que la investigación se haga de acuerdo con las BPC, el protocolo de investigación y las regulaciones nacionales del lugar donde se esté ejecutando el estudio (ICH,1996).

⁶ Investigador: es la persona responsable de la realización de un estudio clínico en un sitio de investigación (ICH, 1996).

B.2.7.1 Estructura del estudio: básicamente describe el tipo de ensayo que se va a realizar (Ej: tipo de enmascaramiento⁷, si es controlado con placebo⁸, esquema de intervención⁹). Además incluye un esquema de la estructura del ensayo, procedimientos y fases; éste permite visualizar con mayor facilidad el estudio durante la ejecución de cada una de sus etapas.

Debe considerar las medidas tomadas para minimizar/evitar el sesgo estadístico al seleccionar la población participante en el estudio y una descripción de las intervenciones a que se someterán los pacientes, incluyendo la dosis, las vías de administración, la presentación del producto experimental y la duración de los tratamientos.

También se consideran los criterios de finalización del estudio o de la exclusión prematura de pacientes individuales.

B.2.7.2 Instrumentos de recolección de datos: el éxito del estudio está muy relacionado con la información que pueda derivar, por ello, la definición de los documentos fuente es fundamental.

Como documento fuente debe entenderse el primer documento en el que se registra una información proveniente de un sujeto participante en el estudio clínico. Un documento fuente puede ser el expediente clínico del paciente en el hospital (en caso de que la investigación se conduzca en coordinación con un hospital o que el sujeto haya sido hospitalizado durante su estadía en el estudio), el expediente clínico del sitio de investigación¹⁰, una hoja de registro de toma de muestras, certificados de resultados de laboratorio, en fin, cualquier documento en el que se registre por primera vez la información de un paciente independientemente de la circunstancia.

Como los documentos fuente pueden no ser archivados en el sitio donde se realiza el estudio, la estructuración del expediente clínico del sitio de investigación (el expediente clínico lo elabora el investigador) debe

⁷ Tipos de enmascaramiento para la asignación de tratamientos:

Abiertos o no ciegos: paciente e investigador conocen el tratamiento administrado.

Simple ciego: Sujeto o investigador desconoce el grupo de tratamiento en que se encuentra el sujeto.

Doble ciego: Sujeto, investigador, monitor y personal de estadística desconocen el tratamiento que se está administrando (Sáenz & Tinoco, 1999).

⁸ Placebo: constituye el tratamiento aplicado al grupo control en los estudios controlados con placebo. Contiene la misma formulación que el producto bajo estudio a excepción del compuesto específico que se está ensayando.

⁹ El esquema de intervención que recibirán los grupos participantes, se puede clasificar en dos:

Estudio cruzado: el mismo grupo de sujetos pasa por todos los tratamientos (incluso el control) a diferentes tiempos experimentales. Esto disminuye el tamaño de la muestra y la variabilidad.

Estudio en paralelo: se aplica a un mínimo de 2 grupos donde cada uno tiene una intervención diferente (uno puede ser el control), no se comparten ni intercambian los tratamientos ni los sujetos entre los grupos (Sáenz & Tinoco, 1999).

¹⁰ Un sitio de investigación es un lugar específico en el que se está conduciendo un estudio clínico. Un centro de investigación es un país sede de un estudio clínico; por lo tanto, para un mismo centro de investigación puede haber muchos sitios (lugares diferentes donde se está desarrollando el estudio clínico).

prever la posibilidad de incorporar datos que haya que copiar de los documentos fuente de la información.

El patrocinador del estudio deberá proveer al sitio de investigación los Formatos de Reporte de Caso (FRC). Éstos son documentos impresos, ópticos o electrónicos planificados para recoger y transmitir al patrocinador toda la información requerida en el protocolo de la investigación, para cada sujeto del estudio clínico (puede ser muy común encontrar las siglas CRF del inglés Case Report Form)

Es conveniente que el grupo investigador tenga acceso al FRC del patrocinador previo al diseño del expediente clínico del estudio para que el expediente clínico pueda ser planificado con la misma secuencia de datos del FRC; de esta manera se facilita el traslado de la información desde el expediente clínico hasta el formato de reporte de caso. El protocolo debe proporcionar muestras de los formularios para el reporte de casos.

B.2.8 Muestra del estudio:

La población objeto de estudio se define con base en los objetivos de la investigación. La meta total de reclutamiento (comúnmente empleado el término anglosajón enrolamiento) es determinada considerando el costo del estudio y la información estadística que ayuda a estipular el tamaño de la muestra que deberá ser analizada para eliminar el error muestral.

El protocolo debe incluir, en caso de estudios multicéntricos el número total de sujetos que participarán en el estudio y la cantidad específica en cada país.

En esta sección se informa (si aplica) la inclusión de personas con capacidades limitadas para dar el consentimiento informado, o pertenecientes a grupos sociales vulnerables y se realiza una descripción de las medidas especiales a considerar en la minimización de los riesgos y disconformidades de tales personas, así como del procedimiento a seguir en la obtención del consentimiento de un representante legal.

Si la persona participante en el estudio es menor de edad, pero lo suficientemente maduro (en Costa Rica se considera de 12 años en adelante) para entender las implicaciones de su participación en el estudio clínico, se deberá obtener su asentimiento además del consentimiento de su representante legal.

B.2.9 Selección de sujetos:

En este apartado del protocolo se describen los criterios de inclusión y de exclusión de sujetos. Los criterios de inclusión enmarcan la población diana y los criterios de exclusión delimitan esta población porque excluyen a los sujetos cuyas características particulares podrían alterar los resultados de la investigación; también se pueden contemplar los criterios de eliminación¹¹ de sujetos.

¹¹ La diferencia entre criterios de exclusión y de eliminación de sujetos consiste en que los criterios de exclusión no permiten el enrolamiento del sujeto en el estudio, en cambio, los criterios de eliminación aplican una vez que el sujeto ya ha sido enrolado, ha recibido el tratamiento y ha quebrantado alguno

B.2.10 Producto bajo investigación y su administración (Tratamiento de los sujetos):

Se especifica el tratamiento que se administrará incluyendo el nombre de todos los productos, la dosis, el esquema de administración, la vía de administración y período de tratamiento y de seguimiento clínico de los sujetos.

Además, se debe aclarar la posibilidad de contraindicaciones y en ese caso, la medicación permitida (incluyendo la de rescate) y la no permitida antes y/o durante el estudio.

El protocolo debe exponer detalladamente las condiciones de almacenamiento y manipulación del producto bajo investigación.

Se debe explicar el procedimiento a seguir en la asignación aleatoria¹² (comúnmente llamado randomización por el término anglosajón) del tratamiento a los sujetos participantes del estudio. Asimismo, en caso de tratarse de un estudio simple o doble ciego, se especificará la metodología seguida para el ciego, rompimiento de ciego y en el inventario de suministros.

B.2.11 Evaluación de seguridad y eficacia:

Se especifican los parámetros de eficacia y de seguridad y los métodos y calendario para evaluar, recoger y analizar estos parámetros. Se detallan procedimientos específicos del patrocinador y del protocolo de investigación para obtener informes, registrar y reportar los eventos adversos¹³ y las enfermedades intercurrentes; y los tipos y duración del seguimiento a los sujetos después de los eventos adversos.

Se comunican los planes en el monitoreo de la seguridad y eficacia del producto en investigación. Se especifica si existe un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD), cuya responsabilidad es supervisar los aspectos de seguridad del desarrollo clínico del producto en investigación. La organización de un CIMD depende del tipo de estudio clínico y del patrocinador del mismo.

B.2.12 Conducción del estudio:

Se incluye en esta sección un perfil de los procedimientos específicos del estudio clínico: reclutamiento, obtención del consentimiento informado, visitas de seguimiento de los sujetos, visitas de monitoreo clínico, intervalos de visita, toma de

de los criterios de eliminación, lo cual podría traer como consecuencia que sea eliminado del estudio o que el grado de evaluación sea distinto.

¹² Aleatorización (Randomización): proceso de asignación de los sujetos a un tratamiento o grupo control utilizando un elemento de probabilidad para determinar las asignaciones con el fin de reducir sesgos.

¹³ Eventos adversos: cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un sujeto de estudio clínico al que se le administra un producto bajo investigación, y el cual no tiene necesariamente una relación causal con ese tratamiento.

Evento Adverso Serio (SAE por sus siglas en inglés): cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis: produce la muerte del paciente, amenaza la vida del paciente, requiere hospitalización o prolongación de una hospitalización existente, produce incapacidad/invalidez significativa o persistente, produce un defecto de nacimiento o anomalía congénita.

muestras (en caso que amerite) y una descripción detallada de los exámenes médicos o de laboratorio que deban ser realizados.

B.2.13 Evaluación de datos:

Describe los aspectos por evaluar, los métodos estadísticos que se emplearán, el nivel de significado estadístico, los procedimientos para justificar datos perdidos o inusuales y los procedimientos para informar cualquier desviación del plan estadístico original.

B.2.14 Aspectos éticos y de calidad:

Se deben contemplar todas las consideraciones éticas relacionadas con el estudio y las medidas establecidas por el investigador para garantizar la calidad del proyecto. El investigador se debe comprometer mediante un documento firmado, a no ofrecer ningún pago o beneficio que pueda inducir al sujeto a participar en el estudio clínico. Dentro de las consideraciones éticas, cabe mencionar:

1. Guía de "Buenas Prácticas Clínicas" (ICH, 1996).
2. Declaraciones internacionales (Helsinki, CIOMS, Nüremberg, Informe Belmont).
3. Regulaciones locales del país (Refiérase a Decreto Ejecutivo N° 31078-S).
4. Comité Ético Científico nacional e institucional (Refiérase a sección B.4.3).
5. Consentimiento Informado (Refiérase a sección B.2.19.5).

B.2.15 Manejo de los datos y mantenimiento de registros:

El protocolo debe especificar qué datos deben ser anotados durante el estudio, a quién le corresponde la toma de datos y en dónde se van a registrar esas informaciones.

Las observaciones y datos que se vayan a tomar dependen de los objetivos del estudio clínico que se realice.

El protocolo incluye también una descripción de los planes para comunicar a las personas participantes del estudio sobre la información producida durante la investigación; los participantes del estudio tienen el derecho de ser informados constantemente de cualquier dato generado durante su estadía en la investigación, con el objetivo de que puedan juzgar si se mantienen participando.

Se debe explicar cuándo y dónde se hará la comunicación final de los resultados de la investigación clínica.

B.2.16 Financiación y seguro:

Pueden estar incluidos en un documento aparte, según las disposiciones del patrocinador y en cumplimiento con las BPC.

B.2.17 Política de publicaciones:

El protocolo debe establecer una provisión en la política de publicación que se seguirá una vez concluido el estudio o cada vez que se produzca un resultado que lo amerite. La primera publicación o divulgación usualmente la realiza el patrocinador, y cualquier publicación secundaria debe contemplarla como referencia.

En el caso de un resultado negativo del estudio, se debe asegurar que los resultados estarán disponibles por medio de una publicación y que éstos serán reportados a la autoridad de registro de medicamentos e insumos médicos que corresponda.

B.2.18 Bibliografía:

Incluye una lista de referencias bibliográficas que soporten la información expuesta en el protocolo de investigación y que pueda ser consultada por cualquier persona que tenga acceso al documento y quiera ampliar sus conocimientos en la temática respectiva.

B.2.19 Anexos y apéndices:

Se adjuntan documentos que complementan la información expuesta en el protocolo de investigación:

B.2.19.1 Formulario o cuaderno para toma de datos (Otras denominaciones para el FRC)

B.2.19.2 Cuadro con la distribución de grupos de pacientes según la estructura del estudio clínico.

B.2.19.3 Descripción de las técnicas o metodologías operativas o analíticas que se vayan a desarrollar en la ejecución del estudio y el posterior análisis de las variables planteadas como objetivo del estudio.

B.2.19.4 Certificación extendida por el laboratorio fabricante del producto experimental, que haga constar su contenido en principios activos y la calidad de este producto para ser usado en experimentación.

B.2.19.5 Formulario de Consentimiento Informado: es un documento que reúne la información sobre los aspectos del estudio que son relevantes para que el sujeto decida sobre su participación voluntaria en el estudio. Su validez depende de que el sujeto, después de analizar el consentimiento informado, lo firme y lo feche.

B.2.19.5.1 Elementos Básicos del Consentimiento Informado (ICH, 1996):

- a. Nombre de la investigación, propósito, tiempo de duración y una descripción de los procedimientos (experimental o no).
- b. Descripción de cualquier riesgo o malestar previsible.
- c. Descripción de los beneficios esperados (directos e indirectos).

- d. Declaración de los procedimientos alternativos o regímenes de tratamiento que pueden ser ventajosos para el sujeto.
- e. Los anexos referentes a la confidencialidad de los expedientes, identificaciones de los sujetos. Estos documentos pueden ser auditados.
- f. Compensaciones/ Tratamientos por eventos adversos. En qué consisten los eventos adversos.
- g. Contactos. Se debe presentar al investigador y a sus coordinadores clínicos y aclarar a quién contactar en caso de consultas sobre la investigación.
- h. Participación es voluntaria. El rehusar no involucra penalidad o pérdida de beneficios. Se puede retirar en el momento que lo desee.

B.2.19.5.2 Elementos adicionales del Consentimiento Informado (ICH, 1996):

- a. Datos particulares del estudio. Efectos en caso de embarazo.
- b. Anticipar circunstancias en las que el sujeto o el investigador interrumpirá el estudio.
- c. Costos adicionales en los que pueda incurrir el individuo por su participación en el estudio.
- d. Consecuencias de la decisión del retiro del estudio y procedimientos a seguir.
- e. En caso de hallazgos nuevos durante el estudio, su derecho a ser informado y a decidir si continua en el estudio.
- f. Número aproximado de sujetos y de centros que participan en la investigación.

B.2.19.6 Manual del investigador: es una recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes en su aplicación en seres humanos. Su propósito es suministrar a los investigadores y a otros individuos contraparte del estudio, la información que facilite la comprensión de las características de la investigación clínica.

También facilita un mayor soporte del conocimiento requerido en el manejo clínico de los sujetos durante la ejecución del estudio.

El Manual del Investigador debe ser constantemente actualizado por el patrocinador y según las "Buenas Prácticas Clínicas" (ICH, 1996) debe contener:

- a. Consideraciones generales: título, declaración de confidencialidad
- b. Índice
- c. Resumen
- d. Introducción
- e. Propiedades Físicas, Químicas , Farmacéuticas y Formulación del Producto en Investigación

- f. Estudios no clínicos: farmacología no clínica, farmacocinética y metabolismo del producto en animales, toxicología
- g. Efectos en humanos: farmacocinética y metabolismo del producto en humanos, eficacia y seguridad, experiencia comercial.
- h. Resumen de datos y orientación para el investigador.

B.3 SELECCIÓN DEL EQUIPO DE TRABAJO

PATROCINADOR

B.3.1 Selección del investigador:

El patrocinador es responsable de la selección del investigador o institución investigadora. Cada investigador debe estar calificado por formación académica y experiencia en el área que corresponda según los objetivos del estudio clínico. Además es imprescindible que cuente con los recursos materiales, humanos y de infraestructura para conducir el estudio que se le ha asignado. En caso de que se trate de una institución investigadora, debe existir un investigador principal, quien es el responsable directo de la conducción del estudio en un centro específico.

El investigador principal o equipo investigador debe velar por el apego a los principios de BPC tanto en aspectos clínicos como regulatorios, establecidos por las normas éticas internacionales y las regulaciones nacionales de cada país en específico. En Costa Rica, refiérase al Decreto Ejecutivo N° 31078-S del Ministerio de Salud.

Los coordinadores o subinvestigadores son designados y supervisados por el investigador principal para realizar procedimientos o tomar decisiones críticas relacionadas con el estudio: prescripción del medicamento en estudio, realización de procedimientos invasivos, la obtención del consentimiento informado, entre otros (ICH,1996).

El equipo investigador será constituido de acuerdo con el protocolo, sin embargo como personal indispensable se puede mencionar: investigador, coordinadores, personal de laboratorio, farmacia, secretarías, asistentes, entre otros. Es importante destacar que la delegación de funciones debe ser hecha por escrito y que no exime al investigador principal de su responsabilidad de fiscalizar a sus colaboradores en el cumplimiento de sus actividades (Rodríguez, 1999).

B.3.1.1 Calificaciones y acuerdos del investigador

- a. Estar calificado profesionalmente de acuerdo con su formación académica y su experiencia laboral en el área requerida por el protocolo de investigación, para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del estudio clínico.
- b. Reunir las condiciones especificadas por los requisitos reguladores pertinentes (Decreto Ejecutivo 31078-S (Anexo 5)).

- c. Facilitar al patrocinador un *Curriculum vitae* actualizado, con fotografía reciente y copia de la licencia médica, del investigador y subinvestigadores.
- d. Debe estar ampliamente familiarizado con el uso correcto del producto en investigación tal como está descrito en el protocolo, en la información del producto experimental, en el Manual del Investigador y en otras fuentes de información entregadas por el patrocinador.
- e. Debe conocer y cumplir las "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.
- f. Debe permitir la monitorización y auditoría por parte del patrocinador así como la inspección por parte de las instituciones reguladoras.
- g. Debe mantener una lista de las personas debidamente calificadas en las que hubiera delegado alguno de los deberes significativos relacionados con el estudio.

B.3.1.2 Recursos humanos, materiales y de infraestructura que el investigador debe poseer para ser contratado por el patrocinador para que conduzca un estudio clínico.

- a. El investigador debe demostrar su capacidad en reclutar el número de sujetos requerido por el protocolo de investigación, en el plazo acordado con el patrocinador (Es importante considerar datos retrospectivos).
- b. El equipo de investigación debe dedicar al estudio el tiempo necesario para que se ejecute en las condiciones y período establecido con el patrocinador.
- c. El investigador debe garantizar la disponibilidad de personal calificado profesionalmente, de las instalaciones físicas y de recursos materiales requeridos para el desarrollo del estudio, durante el tiempo previsto para la investigación.
- d. El investigador debe tener certeza de que su personal está informado del contenido del protocolo de investigación, del producto experimental y de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio clínico.

B.3.2 Selección y calidad de los monitores:

El monitor, de acuerdo con los requerimientos del patrocinador, debe avalar que el estudio se realice y se documente de acuerdo con los procedimientos estipulados en el protocolo de investigación y en las enmiendas aprobadas. Fundamentalmente, debe garantizar que los derechos y seguridad de los sujetos involucrados en la investigación clínica sean protegidos, para ello debe cumplir con las siguientes características:

1. Debe estar profesionalmente capacitado y poseer el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar el estudio clínico.

2. El monitor debe estar ampliamente familiarizado con el producto experimental, el protocolo de investigación, la hoja de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los Procedimientos Estándar de Operación (PIO) del patrocinador, las BPC y los requisitos reguladores pertinentes (Anexo 5).

El monitor debe ser el principal medio de comunicación entre el patrocinador y el investigador. Debe asegurar que éste último conozca las regulaciones éticas del país, las regulaciones nacionales de investigación y el protocolo de investigación.

B.4. COORDINACIÓN DE LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO

PATROCINADOR

La industria patrocinadora, a través de la selección del equipo de trabajo, delega las actividades que se deben cumplir como requisito durante la ejecución del estudio clínico. En el desarrollo de la investigación, el patrocinador fungirá como ente dinamizador y supervisor, pero mayoritariamente, las actividades serán realizadas por el monitor y el investigador.

MONITOR

Durante la planificación del estudio clínico, el monitor debe analizar detalladamente el protocolo de investigación clínica, conocerlo y saber interpretarlo. Lo anterior es fundamental ya que el monitor es responsable de capacitar al grupo investigador en los procedimientos descritos en el protocolo de investigación y las características del estudio (manejo de muestras biológicas, transporte, almacenamiento y manipulación de suministros, toma de datos y mantenimiento de registros, entre otros) así como de ayudar en la solución de cuestionamientos o dudas del equipo investigador, cuando éstas se presenten.

B.4.1 Aprobación del protocolo por parte del Investigador o Institución Investigadora

PATROCINADOR

Antes de llegar a un acuerdo con el investigador o institución investigadora que realizará el estudio, el patrocinador debe facilitar al investigador/institución los documentos especificados en el cuadro 5.3, sin embargo la entrega de esta información se hace después de que el investigador haya firmado un Acuerdo de Confidencialidad.

Un vez que el patrocinador tiene el Acuerdo de Confidencialidad del investigador, le facilita la documentación ya mencionada (puede ser mediante el monitor o personalmente) y espera aproximadamente dos semanas, para que el investigador revise el protocolo de investigación y la información adjunta.

CUADRO 5.3 DOCUMENTOS QUE DEBE PROPORCIONAR EL PATROCINADOR AL INVESTIGADOR PARA LA APROBACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO

- a. Manual del Investigador
- b. Protocolo de investigación y enmiendas (última versión aprobada)
- c. Ejemplar del Formato de Reporte de Caso (FRC)
- d. Formato de Consentimiento Informado
- e. Formato de Asentimiento para menores (si aplica)
- f. Número Investigational New Drug (IND) del producto en estudio para estudios Fases I a III que serán sometidos a FDA
- g. Declaración de seguro (en Costa Rica es obligatorio)¹⁴
- h. Información o anuncios que serán presentados a los sujetos
- i. Toda la documentación que vaya a ser utilizada por el sujeto durante el estudio (tarjetas de diario, cuestionarios)
- j. Carta de compromiso del patrocinador sobre seguros y compensaciones (Refiérase a Decreto Ejecutivo N° 31078-S)
- k. Contrato del estudio
- l. Comprobante de cancelación de arancel al Ministerio de Salud indistintamente si el protocolo se someterá a evaluación por un CEC institucional o por el CONIS¹⁵

Fuente: Guía ICH-BPC, 1996; Decreto Ejecutivo N° 31078-S (Anexo 5).

INVESTIGADOR

Es imprescindible que el investigador y su equipo de trabajo se reúnan y analicen detalladamente el protocolo, el Manual del Investigador y toda la documentación proporcionada por el patrocinador. Durante esta exploración, se debe prestar atención especial a los criterios de inclusión y exclusión de sujetos para establecer si se está en capacidad de cumplir con la tasa de reclutamiento de los sujetos.

Antes de aceptar la ejecución de un estudio clínico, el investigador tiene la responsabilidad de analizar sus posibilidades reales de participar en el estudio que se va a realizar. Esta observación debe hacerse porque si el investigador firma un contrato en el que se compromete a desarrollar el estudio de acuerdo con el protocolo de investigación, y luego no cumpliera con éste, se estaría afectando la imagen del investigador y los intereses del patrocinador. Si el investigador decide aceptar el protocolo de investigación y toda la información relacionada, debe proporcionar al monitor (patrocinador) la documentación que lo compromete a ejecutar el estudio clínico (Cuadro 5.4).

¹⁴ Decreto Ejecutivo N°31078-S.

¹⁵ CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud. Corresponde al órgano asesor y de consulta del Ministerio de Salud de Costa Rica en materia de investigación en que participan seres humanos.

CUADRO 5.4 DOCUMENTOS QUE EL INVESTIGADOR DEBE FACILITAR AL MONITOR PARA FORMALIZAR EL COMPROMISO DE EJECUTAR EL ESTUDIO CLÍNICO

- a. Acuerdo de confidencialidad firmado
- b. La hoja de acuerdo del protocolo fechada y firmada por el investigador principal
- c. Carta de compromiso del investigador y de su equipo de dirigir el estudio de acuerdo con las BPC, las regulaciones nacionales y el protocolo
- d. Consentimiento informado revisado y adaptado de acuerdo con las regulaciones locales
- e. *Curriculum vitae* (firmado) del investigador y colaboradores. Fotocopia de sus documentos de identidad y de las respectivas licencias de los diferentes colegios profesionales
- f. Certificación o acreditación de la competencia o facilidad del investigador para realizar los exámenes médicos de laboratorio o técnicos requeridos por el protocolo
- g. Certificación extendida por el laboratorio designado para realizar las pruebas del protocolo de investigación, que contemple permiso de funcionamiento, el tipo de pruebas que puede realizar y los ámbitos normales del laboratorio en los procedimientos médicos que evaluarán las muestras del estudio. *Curriculum vitae* del jefe de laboratorio.
- h. Fórmula 1572 debidamente llena y firmada por el investigador principal (únicamente en estudios Fases I a III que van a ser sometidos a The U.S Food and Drug Administration (FDA) para un New Drug Application (NDA)
- i. Presupuesto del estudio (requiere de la aprobación del patrocinador para hacer válido el contrato)
- j. Financial disclosure: fórmula en la cual el investigador y su equipo certifican que no tienen ningún nexo de tipo económico con el patrocinador que pueda originar un conflicto de interés en la conducción del estudio
- k. Composición del Comité Ético Científico (CEC) que revisará el estudio
- l. Carta de aprobación del protocolo de investigación extendida por el CEC
- m. Si requiere, autorización del protocolo por las autoridades reguladoras locales (Refiérase al Decreto Ejecutivo N° 31078-S)

Fuente: Guía ICH-BPC, 1996; Decreto Ejecutivo N° 31078-5 (Anexo 5).

El acuerdo financiero (financial agreement) es un documento que especifica la metodología de pago aplicada al investigador por sus servicios. Incluye los plazos de pago, los montos desglosados según el presupuesto, es decir, lo acordado según el contrato por el patrocinador y el investigador. Debe existir un acuerdo similar (contrato) entre el patrocinador y el monitor, en caso de que éste sea externo a la empresa patrocinadora.

En lo que respecta a indemnizaciones para los sujetos e investigadores, si lo establecen los requisitos reguladores pertinentes (pueden diferir de un país a otro, pero en Costa Rica es obligatorio), el patrocinador debe asegurar o indemnizar (cobertura legal y financiera) al investigador/institución contra demandas surgidas como consecuencia del estudio, excepto aquellos que surjan por negligencia o mala práctica.

Las pólizas y procedimientos del patrocinador deben cubrir los costos del tratamiento de los sujetos en caso de producirse daños derivados de su participación en la investigación, de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes (Decreto Ejecutivo N° 31078-S).

En caso de que la investigación sea patrocinada por una industria transnacional, las cuales cuentan con seguro médico internacional, el Instituto Nacional de Seguros (INS) cumple con una función de re-asegurador, avalando el seguro internacional y haciéndolo accesible a los beneficiarios respectivos de acuerdo con las normas nacionales.

Cuando los sujetos del estudio reciban indemnización, el método y la forma de compensación debe cumplir con los requisitos reguladores pertinentes (ICH, 1996).

B.4.2 Evaluación del sitio de investigación por parte del patrocinador

MONITOR

Antes de aceptar un sitio de investigación para participar en un estudio multicéntrico, el patrocinador debe realizar una visita de evaluación (previa al inicio), con el objetivo de valorar la capacidad del sitio en conducir el estudio clínico.

Usualmente corresponde al monitor la validación del sitio de investigación, para ello se debe practicar una observación objetiva considerando, entre otros, los siguientes puntos:

- a. La infraestructura: el centro de investigación debe ser seguro, cumplir con los requisitos especificados en el protocolo, ser accesible a los sujetos, los monitores, patrocinador y auditores. Debe garantizar un almacenaje adecuado de los registros que contienen información confidencial. Además, es valioso observar que exista un lugar acondicionado para el trabajo del monitor, que sea cómodo y satisfaga condiciones básicas como luminosidad, tranquilidad y privacidad.

Se debe verificar la infraestructura de los laboratorios que harán las pruebas del estudio clínico y garantizar que éstos cumplen con las características ideales para el estudio y que cuentan con un sistema confiable en el mantenimiento de las muestras.

- b. Los recursos materiales como por ejemplo el equipo de cómputo, los sistemas de comunicación, el transporte de las muestras y suministros en general, entre otros, deben estar siempre disponibles y solventar las necesidades del estudio, y deben conservar las mismas condiciones que fueron ofrecidas al inicio del estudio, es decir, la calidad de los recursos materiales no puede disminuir con el desarrollo de la investigación.
- c. Los recursos humanos, primordiales en el éxito de cualquier proyecto independientemente del tipo que sea, deben ser cuidadosamente valorados. El monitor debe verificar que el personal investigador cuenta no sólo con el conocimiento y experiencia profesional, sino que también impera en el equipo investigador un ambiente de interés y disposición EN desarrollar el estudio clínico garantizando su calidad.
- d. Se debe revisar que, de acuerdo con la estrategia del investigador y con las condiciones del país en donde sea lleva a cabo el estudio, exista una verdadera disponibilidad de sujetos con la patología analizada.

Una evaluación superficial podría provocar que se sobreestime la capacidad del sitio para cumplir con los requisitos del estudio, lo cual puede impedir la ejecución satisfactoria de la investigación.

B.4.3 Gestión de aprobación del proyecto ante el CEC y Autoridades sanitarias locales

INVESTIGADOR

El CEC es un cuerpo independiente (consejo de revisión o comité institucional, regional, nacional o supranacional) constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/ no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos involucrados en un estudio clínico, así como dar garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando (concediendo opinión favorable) al protocolo de investigación, las instalaciones, los métodos y materiales a ser utilizados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos del estudio (ICH, 1996).

La posición legal, composición, función, operaciones y normas reguladoras referentes a los CEC pueden variar de un país a otro, pero deben permitir que el CEC actúe de acuerdo con las BPC (ICH, 1996).

Un estudio clínico **NUNCA** puede iniciarse sin haber obtenido la aprobación por escrito, fechada y sellada, del Comité Ético Científico (CEC) que está avalando el estudio clínico. Las aprobaciones deberán especificar claramente: el nombre del

protocolo aprobado, su versión, el nombre del investigador principal y de cada uno de sus co-investigadores, el consentimiento informado que se aprueba, los establecimientos autorizados para realizar el estudio y el período de vigencia de la aprobación.

De acuerdo con las pautas internacionales, los CEC deben estar conformados por al menos cinco miembros de diferente ocupación que puedan aportar conocimiento científico y que posean sentido de los valores comunitarios al evaluar los protocolos de investigación que les sean sometidos.

Al menos un miembro del CEC debe tener un área de interés principal que no sea la científica, al menos uno de los miembros debe ser independiente de la institución a la que pertenece el comité y no podrán ser todos del mismo sexo o profesión.

Las funciones del Comité Ético Científico se pueden diferenciar en consultivas, educativas y normativas. Las funciones consultivas abarcan los aspectos que se deben cumplir para salvaguardar los derechos de los sujetos, entre éstas destacan:

- a. Evaluar los aspectos éticos y científicos del protocolo de investigación.
- b. Evaluar la competencia del equipo investigador.
- c. Evaluar el formulario del Consentimiento Informado.
- d. Comprobar la compensación por daños sufridos por los sujetos durante su participación en la investigación clínica.

Las funciones educativas son de utilidad para garantizar la capacitación de los miembros del comité y proyectar el conocimiento de la bioética. Se pueden mencionar:

- a. Capacitar permanentemente a sus miembros.
- b. Apoyar a cualquier institución interesada en la difusión de la bioética.

Las funciones normativas pretenden colaborar con las instituciones nacionales en el establecimiento de las normas que regirán a otros comités nacionales. Estas funciones se entienden al reconocer varios aspectos:

1. En Costa Rica, el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) es el órgano asesor y de consulta del Ministerio de Salud en materia de investigación en que participan seres humanos.
2. Según el Decreto Ejecutivo N° 31078-S, cada institución que realice investigación en salud que involucra sujetos humanos debe organizar su propio Comité Ético Científico Institucional (CECI); sin embargo, algunas instituciones solicitan autorización al CONIS para que los protocolos de investigación que ellos desarrollan sean avalados por un CEC independiente. Esta situación surge para eliminar los posibles conflictos de interés que podrían presentarse si la misma institución que realiza la investigación es la que autoriza los protocolos.
3. Cada CEC debe tener su propio reglamento y procedimientos internos de operación, que deben cumplir con las regulaciones éticas internacionales, nacionales y las BPC.

4. Pueden existir diferencias en las normativas propias de cada CEC, estas diferencias se evidencian en la rigurosidad que aplican al evaluar un protocolo de investigación.

Como consecuencia, las funciones normativas de los CEC están orientadas a unificar los criterios con base en los cuales se evalúan los protocolos de investigación.

A pesar de las diferencias normativas que puedan existir entre los CEC, sus responsabilidades son las mismas (Cuadro 5.5).

CUADRO 5.5 RESPONSABILIDADES DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

- a. Contar con un reglamento interno de funcionamiento
- b. Conocer, aprobar o rechazar los proyectos de investigación en los que participen seres humanos, en cualquiera de sus modalidades. Esto incluye la aprobación de las enmiendas al protocolo original y la aprobación de la fórmula de consentimiento informado para el sujeto.
- c. Proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos.
- d. Suspender por razones de urgencia comprobada o bien, cancelar en cualquier momento la aprobación de un proyecto de investigación cuando se presente un peligro para la salud o el bienestar de los sujetos participantes.
- e. Llevar actas detalladas de todas sus reuniones y un archivo de cada uno de los proyectos.
- f. Velar por el estricto cumplimiento de las normas de BPC durante la investigación.
- g. Dar seguimiento a la ejecución de los proyectos mediante los informes periódicos y conocer el informe final del estudio.
- h. Conocer mediante los informes que el investigador envía al CEC, todos los eventos adversos serios y las situaciones más relevantes que ocurran durante el desarrollo de los estudios a nivel nacional e internacional.
- i. Conocer de forma directa o a través de los informes del investigador, todas las denuncias de pacientes o particulares sobre situaciones anómalas relacionadas con el protocolo.
- j. Custodiar los archivos de los proyectos sometidos a su conocimiento y toda la documentación que respalde su accionar, después de la finalización del estudio hasta al menos por cinco años.

Fuente: Guía ICH-GCP, 1996

Corresponde al investigador gestionar ante el CEC la aprobación del protocolo de investigación. Con ese objetivo, el investigador entrega la documentación requerida por el CEC (Cuadro 5.3 y Cuadro 5.4 excepto d, k, l, m) y resuelve las dudas planteadas por el CEC. Una vez el Comité ha analizado detalladamente el estudio y ha notificado por escrito las observaciones al protocolo, el investigador debe

incorporar (autorizado por el patrocinador) los cambios necesarios y presentarlo con las modificaciones para una nueva revisión ante el CEC. Si el Comité Ético Científico avala la ejecución del estudio, debe darlo a conocer por escrito al investigador, en documento firmado, fechado y sellado. Posteriormente, el investigador, por escrito, debe notificarlo al patrocinador.

Durante el estudio, es deber del investigador reportar al CEC y al CONIS (si aplica) sobre el avance del estudio con respecto al cronograma. Para el reporte de los eventos adversos serios que ocurran, tiene un plazo de 24 a 72 horas a partir del conocimiento de los eventos, ya sean nacionales o internacionales.

Cuando la investigación concluya, debe entregar al CEC respectivo un reporte final que incluya los resultados obtenidos en el estudio clínico.

MONITOR

El monitor debe esperar a que el CEC analice la documentación y remita su respuesta al investigador.

B.4.4 Planificación y verificación de la metodología a seguir en la ejecución del estudio clínico

INVESTIGADOR

El grupo investigador debe analizar los requisitos planteados por el protocolo de investigación (lo que le solicita el patrocinador) y las condiciones del sitio de investigación (con lo que cuenta el investigador) y hacer una descripción detallada de las metodologías a seguir en el desarrollo del estudio clínico. Esta descripción corresponde a los Procedimientos Internos de Operación (PIO) del investigador específicamente para el estudio clínico a desarrollar.

La descripción debe contemplar no sólo los recursos humanos y materiales sino también las estrategias planteadas por el investigador para cumplir a cabalidad con las exigencias del protocolo, por ejemplo en el reclutamiento, la distribución aleatoria y la atención de los sujetos, el seguimiento de la situación clínica de los sujetos y el registro de los eventos adversos y eventos adversos serios, entre otros.

Deben puntualizarse los sitios de investigación que participarán en el estudio, contemplando su capacidad en enfrentar las particularidades de la investigación, las facilidades que posean tanto en recurso profesional como en recursos materiales para randomización, conexión a la red del patrocinador vía Internet (si aplica, en los formatos de reporte electrónico de casos), almacenamiento de los suministros, control y mantenimiento de documentación, entre otros.

Asimismo, debe incluirse en la descripción de procedimientos del investigador un detalle de los roles y responsabilidades de todo el personal del grupo investigador.

MONITOR

El monitor debe asegurarse de que los Procedimientos Internos de Operación del investigador satisfacen los requisitos del patrocinador. En caso de que no sea así, debe comunicarlo al investigador y éste debe planificar los cambios en el PIO de manera que sea acorde con las exigencias del patrocinador.

La redacción del PIO es primordial en el desarrollo del estudio clínico porque proporciona las bases sobre las cuales trabajará el grupo de investigación. Si no se utilizan estrategias bien planificadas, o si se redacta el PIO suponiendo que no habrá inconvenientes (es decir, bajo condiciones ideales), es posible que el grupo investigador no sepa claramente cómo actuar ante una eventualidad.

Como consecuencia, el monitor es responsable de auditar el PIO hasta garantizar que el grupo de investigación ejecutará acciones válidas en cada uno de los procedimientos y además que se han planificado de acuerdo con las dificultades que puedan surgir en el transcurso de investigación clínica.

B.4.5 Visita de pre-inicio del estudio clínico

La visita de pre-inicio es una reunión de representantes del patrocinador, monitores clínicos y el equipo investigador, para discutir sobre la organización del estudio clínico. En la visita de pre-inicio se evalúa qué aspectos hace falta concretar para que se pueda iniciar la ejecución de la investigación.

MONITOR

El monitor, debe poseer un amplio conocimiento acerca del protocolo y de todos los procedimientos específicos de cada estudio clínico, los cuales deben estar indicados en los Procedimientos Internos de Operación de la empresa y en el mismo protocolo de investigación. En la medida en que el monitor pueda transmitir e integrar ese conocimiento al grupo de investigación, facilitará su labor en las etapas posteriores del estudio.

Durante la visita de pre-inicio el patrocinador o el monitor debe contar con los recursos materiales y/o audiovisuales necesarios para efectuar una exposición completa del protocolo de investigación, de las "Buenas Prácticas Clínicas" y de las regulaciones internacionales y nacionales para el desarrollo de estudio clínicos en que participan seres humanos; por ejemplo: diagramas o muestras de los suministros del estudio, fotografías que permitan comprender los procesos de empaque y transporte, ilustraciones sobre la manipulación del producto en investigación, entre otros.

El monitor debe organizar la visita de manera que ésta pueda ser atendida por el mayor número de personas involucradas, para esto, debe notificar la fecha y agenda de la reunión con anticipación. La notificación puede ser vía fax, teléfono o correo electrónico, y en la medida de lo posible el monitor debe confirmar la asistencia, a la actividad, del personal requerido.

En el transcurso de la visita, es conveniente que el monitor pueda establecer un ambiente cordial, de manera que el personal citado se sienta en confianza para evacuar cualquier duda o realizar un comentario. La información generada en este tipo de actividades suele ser de gran utilidad en la retroalimentación del equipo investigador, los monitores y representantes del patrocinador, y dirigir la retroalimentación al mejoramiento de la calidad del estudio a desarrollar.

Asimismo, a partir de la convivencia entablada, es posible que el monitor intuya puntos débiles en el conocimiento o la apreciación por parte del equipo de investigación sobre el protocolo o algún procedimiento en particular, y de esta forma pueda explicarlo nuevamente hasta garantizar que se ha alcanzado una total comprensión de lo que será el estudio clínico.

Vale la pena aprovechar la visita de pre-inicio para asegurar que el investigador y sus colaboradores son conscientes de sus responsabilidades y de que el monitor se encontrará con ellos a lo largo de todo el proceso; por lo cual le deben facilitar la información que requiera y solventar las dudas que plantee.

El monitor debe redactar un informe para evidenciar los temas que fueron atendidos en la visita de pre-inicio, sus observaciones al respecto de la visita y la asistencia del equipo de investigación a la actividad.

INVESTIGADOR

La disponibilidad del equipo de investigación en atender la visita de pre-inicio es responsabilidad del investigador principal, quien debe velar porque sus colaboradores sean capacitados por el patrocinador, entes especializados o el mismo instituto investigador, antes de que se dé el inicio del estudio clínico.

La visita de pre-inicio del estudio puede ser enriquecida si el investigador expone las estrategias que ha planificado, en conjunto con su equipo, para garantizar la ejecución de la investigación de acuerdo con el protocolo y las regulaciones internacionales y nacionales.

En la visita de pre-inicio el investigador confirma el compromiso adquirido con el patrocinador para desarrollar el estudio, finiquita la definición de roles y responsabilidades de cada persona del equipo investigador y puede solucionar cuestionamientos del patrocinador o monitor, que surjan durante la exposición de las estrategias planteadas por el investigador en la ejecución del estudio clínico.

B.5. OBTENCIÓN DE SUMINISTROS

PATROCINADOR

Los suministros del estudio están constituidos por todos aquellos materiales proporcionados por el patrocinador y requeridos por el protocolo, que se emplearán de manera exclusiva durante la ejecución de la investigación. Contempla desde bolsas plásticas, recipientes para toma de muestras, FRC, papelería específica, sistemas de

computación (RDE)¹⁶, marcadores indelebles, termómetros, hasta el producto en investigación, entre otros.

El patrocinador sólo entregará los suministros al investigador (personalmente o por medio del monitor) una vez que se haya comprobado la autorización del CEC y de las Autoridades reguladoras correspondientes.

Producto en Investigación¹⁷ (patrocinador)

El patrocinador debe asegurarse de que el producto en investigación (principio activo y placebo) esté caracterizado de acuerdo con la fase de desarrollo del producto (corresponde a las fases de un estudio clínico: preclínica, fase I, II, III y IV), se fabrique y etiquete de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura y esté codificado y etiquetado de manera que proteja el ciego (si aplica).

El patrocinador debe determinar en el producto de investigación: temperaturas, condiciones y tiempos para su almacenamiento y debe comunicar al grupo investigador y a los monitores del estudio sobre estas determinaciones.

El producto en experimentación y los demás suministros del estudio, deben ser cuidadosamente empacados para prevenir la contaminación y el deterioro durante su transporte y almacenamiento.

Los procedimientos escritos adjuntos a los suministros deben incluir las instrucciones detalladas que el investigador o personal responsable debe seguir en la manipulación del producto en investigación y de la documentación relacionada.

MONITOR

El monitor debe estar pendiente de la aprobación del estudio por el CEC y por las Autoridades reguladoras (si aplica), para solicitar, al patrocinador, el envío de los suministros al sitio de investigación.

Una vez que los suministros se encuentren en el centro de investigación, el monitor debe realizar un inventario y registrar las cantidades y el estado de los suministros del estudio.

Asimismo, debe asegurarse que el investigador reciba a tiempo el producto en investigación y mantener registros de los documentos de envío, recepción, disposición, devolución y destrucción de los suministros del estudio.

En cuanto al producto en investigación, el monitor debe mantener un sistema para recuperar los productos que resulten deficientes, los no empleados y los caducados (si

¹⁶ RDE: Remote Data Entry. Sistema de electrónico (de cómputo) para el registro de datos.

Generalmente la información es trasladada del Expediente Clínico del centro investigador al FRC que está desarrollado en el RDE.

¹⁷ Producto en investigación: forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo probada o utilizada como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización comercial cuando es usado o presentado (formulado o empacado) de una forma diferente a la autorizada o cuando es usado en una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional acerca de un uso aprobado.

hubiera). También debe existir un registro que documente los procedimientos seguidos en la disposición de los productos no utilizados.

Los suministros generalmente se entregan durante la visita de inicio del estudio, en la cual el monitor realiza y documenta un inventario en conjunto con la persona encargada de recepción de suministros del grupo investigador.

INVESTIGADOR

Una vez que el investigador ha recibido la aprobación del estudio remitida por el Comité Ético Científico y las Autoridades reguladoras (si aplica) puede hacer la solicitud de los suministros al monitor o al patrocinador.

Al recibir los suministros, generalmente durante la visita de inicio, debe efectuar un inventario (idealmente en conjunto con el monitor) y mantener registros muy bien documentados sobre todos los productos recibidos, principalmente el producto en investigación. Asimismo, debe documentar el producto que no haya sido empleado, ya sea por defecto, caducidad o no utilización. Al final del estudio, debe ser posible conciliar los registros de la entrega contra aquellos en los que se registraron las existencias utilizadas y no utilizadas, por ello, el equipo investigador debe efectuar un riguroso control de inventarios.

Los suministros entregados pasan a ser responsabilidad del investigador, quien debe garantizar su correcto almacenamiento, manipulación y transporte.

Producto en investigación (investigador)

El individuo designado por el investigador para hacerse cargo del producto en investigación (generalmente un farmacéutico) debe poseer la documentación del envío del producto al sitio de investigación, de todos los inventarios practicados en el sitio (generalmente se hace un inventario semanal), del producto consumido por cada sujeto y de la devolución al patrocinador o disposición alternativa de los productos no utilizados. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de serie/lote, fechas de caducidad (cuando aplique) y los números del código único asignado al producto en investigación y a los sujetos del estudio.

Los investigadores deben poseer comprobantes escritos de que a los sujetos se les suministraron las dosis especificadas en el protocolo.

Debido a que el patrocinador no hace una sola entrega de los suministros, aún más del producto en investigación (por razones de transporte, capacidad de almacenamiento, fecha de caducidad, entre otras), es de vital importancia que el investigador conozca su inventario para que pueda solicitar, con el debido tiempo (aproximadamente cinco semanas de anticipación), los suministros que requiera.

B.6. EJECUCIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO

B.6.1 Visita de inicio del estudio clínico

La visita de inicio del estudio clínico es una reunión en la que participan los integrantes del equipo de investigación, representantes del patrocinador y los monitores clínicos del estudio.

En esta actividad, generalmente, se hace entrega al equipo investigador de los suministros del estudio y se declara el inicio de la investigación clínica.

MONITOR

El monitor es el responsable de la organización de la visita de inicio, cuyas características dependen directamente del éxito que haya tenido la visita de pre-inicio. Sin embargo, en términos generales, además de hacer el inventario y la entrega de los suministros, se aprovecha para resolver dudas que hayan surgido del análisis posterior de la temática expuesta durante la visita de pre-inicio.

La visita de inicio debe ser cuidadosamente planificada y comunicada con anterioridad a los participantes. La agenda puede ser más corta que la de la visita de pre-inicio, sin embargo la verdadera importancia de la visita de inicio recae en el hecho de que anuncia el inicio del estudio clínico. Consecuentemente, esta actividad solamente es realizada una vez que se han obtenido **TODAS** las aprobaciones necesarias, se ha firmado el contrato con el investigador y los suministros se encuentran en el centro de investigación.

El monitor debe redactar un informe de visita en el que incluye las actividades realizadas, observaciones y la asistencia del personal del equipo investigador a la visita de inicio.

INVESTIGADOR

La visita de inicio constituye la prueba más importante del compromiso del investigador con el patrocinador, para la conducción del estudio. En esta actividad se realiza la recepción, inventario y almacenamiento de los suministros del estudio.

El investigador debe garantizar con toda seguridad, que su equipo de trabajo se encuentra absolutamente listo para desarrollar el estudio y que posterior a la conclusión de la visita, se está en capacidad de empezar con las estrategias de reclutamiento y con los procedimientos establecidos en la ejecución de la investigación clínica.

B.6.2 Control de la calidad del estudio clínico

PATROCINADOR

El patrocinador es el responsable de implementar y mantener sistemas de control de calidad mediante procedimientos internos de operación (PIO) que garanticen que el estudio clínico y los datos generados, documentados e informados, cumplen con el protocolo de investigación, las BPC y los requisitos reguladores correspondientes.

Para controlar la calidad de un estudio clínico, el patrocinador debe:

1. Asignar personal médico calificado profesionalmente para aconsejar al grupo investigador y a los monitores clínicos sobre cuestiones o problemas médicos relacionados con el estudio.
2. Contratar monitores clínicos para que supervisen el estudio.
3. Realizar auditorías¹⁸ periódicas.

Las auditorías generalmente son practicadas por un grupo ajeno al investigador y tienen como objetivo confirmar el apego del equipo investigador y de los monitores clínicos a las BPC, a las regulaciones éticas pertinentes (internacionales y nacionales) y al protocolo de investigación. Adicionalmente se verifica la validez de los datos generados durante el desarrollo del estudio clínico.

MONITOR

Una vez que se ha aleatorizado el primer sujeto, ya ha dado inicio el estudio clínico bajo responsabilidad del investigador y asesorado por el patrocinador. Durante la ejecución del estudio, una de las principales responsabilidades del monitor es verificar que el investigador sigue el protocolo de investigación y todas sus enmiendas aprobadas, las BPC y los lineamientos regulatorios pertinentes.

Además, debe velar porque el equipo investigador conozca perfectamente los avances del estudio, por medio de la actualización constante del Manual del Investigador.

El monitor debe inspeccionar el manejo confidencial de los registros de cada sujeto y de todos los documentos contenidos en el Archivo del Investigador (comúnmente llamado "File del Investigador") (Cuadro 5.6).

¹⁸ Auditorías: evaluación independiente y sistemática de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el estudio fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados y correctamente informados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos internos de operación del patrocinador, las "Buenas Prácticas Clínicas" y los requisitos reguladores aplicables. En caso de que el producto en investigación haya sido presentado para aprobación ante la FDA, es posible que esta organización realice una auditoría, la cual es previamente notificada al patrocinador y al investigador.

CUADRO 5.6 DOCUMENTOS DEL ESTUDIO CLÍNICO QUE DEBE CONTENER EL ARCHIVO DEL INVESTIGADOR

1. Versión final del protocolo de investigación y sus enmiendas
 2. Lista actualizada de personas con acceso a los procedimientos del estudio y a introducir información en los FRC
 3. *Currículum vitae* y licencias de los Colegios Profesionales de todo el equipo de investigación
 4. Aprobación del CEC del protocolo, del consentimiento informado y de información relacionada que el CEC haya aprobado
 5. Lista actualizada de la composición del CEC que supervisa el estudio
 6. Autorización del protocolo de investigación por parte de las Autoridades Reguladoras nacionales (si aplica)
 7. Manual del Investigador
 8. Información adicional brindada al sujeto y material publicitario para el reclutamiento
 9. Documentos de acuerdo financiero entre el patrocinador y el investigador
 10. Contrato del estudio firmado por las contrapartes
 11. Documentos valores normales y ámbitos de las pruebas de laboratorio y otros procedimientos médicos contemplados en el protocolo
 12. Documento de certificación y acreditación del laboratorio (si aplica)
 13. Registros de envío para el producto en investigación y materiales relacionados con el ensayo
 14. Especificaciones de cómo romper el ciego en caso de emergencia
 15. Documentos de compensación al sujeto ante cualquier daño derivado de su participación en el estudio
 16. Notificaciones de los eventos adversos serios, nacionales e internacionales, y reportes relacionados
 17. Documentos sobre el producto en investigación, material del estudio, transporte de muestras y FRC
 18. Registro de visitas de monitoreo a los sitios de investigación
 19. Informe de monitoria al inicio del estudio
 20. Fórmula 1572 del FDA (si aplica)
 21. Originales del consentimiento informado firmados
 22. Formatos de reporte de caso, completados, firmados y fechados
 23. Documentación de las correcciones en el FRC
 24. Lista de códigos de identificación de los sujetos
 25. Registro de inclusión de sujetos
 26. Informe final del investigador al CEC
-

Además de verificar la integridad, actualidad y fidelidad de estos documentos, debe revisar periódicamente el orden con que se almacenan, para asegurar una rápida localización de un archivo en específico, y el lugar de almacenamiento para corroborar que su disposición segura garantiza la confidencialidad.

Periódicamente, el monitor debe comparar los documentos del Archivo del Investigador con los contenidos en el Archivo del Estudio (comúnmente llamado Study File¹⁹).

A lo largo de la ejecución del estudio clínico el monitor debe visitar constantemente el sitio de investigación con el objetivo de verificar el avance del proyecto. Estas visitas deben seguir los PIO establecidos por el patrocinador, así como procedimientos particulares del estudio especificados por el patrocinador.

INVESTIGADOR

El investigador acepta la conducción del estudio de acuerdo con los parámetros establecidos en el protocolo de investigación, desde el momento en que está de acuerdo con realizar el estudio. Debido a esto, el investigador debe asegurar que cumplirá con el protocolo de investigación y con las "Buenas Prácticas Clínicas". De su estricto apego al protocolo depende el éxito final del estudio. Asimismo, como parte del compromiso adquirido, el investigador debe reclutar la cantidad de sujetos establecida, en el menor tiempo posible, lo cual no implica que puede desestimar los criterios de inclusión y de exclusión establecidos en el protocolo de investigación.

El investigador está en el deber de satisfacer la tasa de reclutamiento con sujetos que cumplan los criterios de inclusión, que no presenten ningún criterio de exclusión y a los que se les haya presentado y discutido detalladamente el consentimiento informado. A los sujetos, se les debe proporcionar una copia del consentimiento informado previamente firmado por ellos, como garantía de su participación voluntaria en el ensayo. El original firmado se archiva en el expediente clínico del sujeto en el sitio de investigación.

Si en la investigación participan hospitales del sistema de Seguro Social, se debe archivar una copia del consentimiento informado en el expediente del sujeto en el hospital.

Otra responsabilidad de gran peso del investigador es el control de la calidad del estudio clínico. Parte del equipo investigador está conformado por personal encargado de manejar los asuntos regulatorios y la documentación del estudio en el "Archivo del Investigador". También debe contarse con personal calificado en asegurar el cumplimiento del proceso en cuanto a estándares de calidad, los cuales son fijados por la misma institución investigadora con respecto a sus condiciones y los requerimientos establecidos por el país y por el patrocinador.

¹⁹ El "Archivo del Investigador" está constituido por toda la documentación que debe ser cuidadosamente archivada y mantenida en las instalaciones del investigador. El "Study File" contiene la misma documentación del "Archivo del Investigador", pero se mantiene en las instalaciones del patrocinador. El monitor debe velar porque contengan la misma información, la cual debe ser íntegra, fidedigna y actualizada.

B.6.3 Conducción de las visitas de monitoreo

MONITOR

La frecuencia de las visitas de monitoreo está estrechamente relacionada con la cantidad de sujetos participantes y con la complejidad del estudio. De esta manera, el monitor debe programarse para visitar todos los sitios de investigación que le hayan sido asignados, de forma que pueda satisfactoriamente supervisar los acontecimientos que hayan ocurrido, siguiendo los lineamientos específicos de monitoreo (proporcionados por el patrocinador) y en acuerdo con el investigador.

Las visitas de monitoreo deben darse a través del desarrollo del estudio clínico empezando inmediatamente después de la entrada del primer sujeto, en el transcurso del estudio en intervalos adecuados y después de que el último sujeto haya completado la investigación. La periodicidad de las visitas debe ser definida antes del inicio del estudio.

La visita de monitoreo debe ser coordinada con el personal involucrado de acuerdo con su objetivo: investigador principal, coordinadores de proyecto, personal del laboratorio, farmacia, secretarías, entre otros. Además, se debe informar la agenda de la visita de monitoreo para que el personal a visitar pueda preparar los documentos que serán revisados por el monitor clínico.

Básicamente, la visita de monitoreo se puede estructurar de la siguiente manera:

B.6.3.1 Consentimiento informado: verificar que haya sido debidamente firmado y fechado por cada sujeto o en el caso de menores de edad, por sus padres o encargado legal. Cuando la persona autorizada a firmar el consentimiento informado no sepa leer, o que cuando el protocolo de investigación lo requiera, debe constar la firma de un testigo que certifique que el sujeto o su autorizado legal han decidido participar voluntariamente en el estudio. Además, debe constar la firma de la persona que condujo la discusión del consentimiento, esta persona nunca puede funcionar como testigo. Sin la firma previa del consentimiento informado **NO** se puede realizar en el sujeto ningún procedimiento del protocolo.

Es conveniente revisar que le haya sido entregada la copia del consentimiento informado al sujeto y que el original se encuentre debidamente archivado en el expediente clínico del sitio de investigación.

B.6.3.2 Distribución aleatoria de sujetos (randomización): implica el uso de elementos de probabilidad que distribuyen aleatoriamente a los sujetos entre el grupo que recibe tratamiento y el que recibe placebo (control). Generalmente es realizada por medio de programas de cómputo de manera automática, por el equipo de investigación, específicamente por el personal de farmacia.

Para llevar a cabo una correcta randomización del sujeto es imprescindible que sus datos hayan sido tomados adecuadamente. Generalmente al sujeto se

le identifica por su fecha de nacimiento y un código compuesto por las iniciales de su nombre.

Es determinante que el monitor verifique que los sujetos hayan sido cuidadosa y correctamente codificados y que el encargado de la codificación ha enviado la información al equipo de farmacia de manera tal que se minimice la probabilidad de confusión (es recomendable hacerlo vía escrita por correo electrónico o fax, porque si el traspaso de información se lleva a cabo verbalmente existe la posibilidad de que ocurran confusiones debido a formas particulares de escribir los nombres o apellidos).

B.6.3.3 Reclutamiento (enrolamiento): se debe monitorear la tasa de reclutamiento para verificar que se cumplirá con la meta establecida por el patrocinador en el sitio de investigación. Sin embargo, debe hacerse hincapié en la correcta interpretación de los criterios de inclusión y de exclusión, para verificar que sólo han sido reclutados sujetos que cumplen con las condiciones para participar.

B.6.3.4 Registro de la información general del sujeto: cada vez que se enrola un sujeto, el personal encargado del equipo investigador debe consultar el historial médico del sujeto para verificar la existencia de posibles contraindicaciones al producto en investigación y reconocer el uso de medicamentos concomitantes.

Esta información debe ser registrada en el expediente clínico. Además, se le debe practicar un examen de salud general para verificar la condición de salud del sujeto. El monitor debe revisar cuidadosamente que esta información haya sido tomada y que conste en el expediente clínico del sujeto.

B.6.3.5 Aplicación del tratamiento (producto en investigación): se debe monitorear que:

- a. Los tiempos de almacenamiento cumplan con el protocolo y que los suministros sean suficientes durante el ensayo.
- b. Que el producto en investigación sea suministrado sólo a los sujetos seleccionados y en las dosis especificadas en el protocolo.
- c. Que a los sujetos se les proporcionen las instrucciones necesarias en el uso, manejo, almacenamiento y devolución del producto en investigación (si aplica).
- d. Que la recepción, almacenamiento, uso y devolución del producto en investigación en el sitio de investigación estén controlados y documentados. Es útil revisar los registros de movimiento en el inventario del producto experimental para corroborar que exista coincidencia entre el producto aplicado y los sujetos tratados.
- e. Que la disposición del producto en investigación no utilizado en los sitios de investigación cumpla con los requisitos reguladores pertinentes y esté de acuerdo con las disposiciones del patrocinador.

B.6.3.6 Contraindicaciones: las contraindicaciones en una nueva aplicación del producto en investigación pueden ser a discreción del investigador principal y pueden incluir reacciones alérgicas o eventos adversos ocurridos después de la administración del producto en investigación. El monitor debe documentar las contraindicaciones presentadas y dar seguimiento a la decisión que haya sido tomada por el investigador.

B.6.3.7 Eventos adversos serios: aun cuando es responsabilidad del investigador detectar, documentar y comunicar la ocurrencia de eventos adversos serios, el monitor clínico es el responsable de hacer llegar esta información al patrocinador, por lo tanto, debe garantizar no sólo que el evento haya sido reportado y documentado por el investigador con la mayor brevedad, en el plazo establecido, sino que se le ha dado seguimiento al sujeto. El monitor debe incluir en su reporte la ocurrencia de eventos adversos serios y su desenlace.

B.6.3.8 Medicación concomitante: en cada visita el coordinador clínico o investigador deberá preguntarle al sujeto o a su representante legal sobre cualquier medicamento que el sujeto haya ingerido, y registrar esa información en el expediente del sujeto.

El monitor debe velar porque exista coherencia entre la historia clínica del sujeto y la información incluida sobre medicación concomitante.

B.6.3.9 Monitoreo de los documentos fuente: verificar que se guardan los documentos fuente y otros registros relacionados con el estudio y que éstos son íntegros, fidedignos y actualizados.

Además, el monitor debe revisar que el investigador provea todos los informes, notificaciones, solicitudes y sumisiones que sean requeridos para documentar el estudio clínico. Todos estos documentos deben ser exactos e íntegros, oportunamente legibles, estar fechados e identificar el estudio.

Si hubiere tarjetas de diario²⁰, el monitor debe supervisar que el sujeto reciba instrucciones claras y completas sobre el registro de la información en éstas, ya que constituyen un documento fuente muy importante. Se monitoriza que las tarjetas de diario sean devueltas con la información que en ellas se solicita, completa, anotada por el sujeto y que, en caso de ser necesario, quedan registradas notas aclaratorias, las cuales deben ser hechas por el mismo sujeto o su representante. Si es imprescindible, el coordinador clínico puede introducir datos en las tarjetas (aclaraciones o traducciones), estas notas deben estar claramente fechadas y firmadas por el coordinador clínico.

²⁰ Las tarjetas de diario son los documentos que el equipo investigador le facilita al sujeto para que pueda registrar información relevante para el estudio clínico en el momento en que ocurre, de manera que no se pierda el acceso a esos datos.

6.3.10 Monitoreo de los FRC y FRCe: la información de los sujetos reclutados debe ser transcrita del expediente clínico o documento fuente al FRC o el FRCe. La existencia de FRC o de FRCe depende del estudio. En general, para mayor comodidad y agilidad, se utilizan Formatos de Reporte de Caso electrónicos (FRCe), pero si el estudio lo requiere pueden ser empleados FRC en papel. En ambos casos el monitor debe corroborar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el FRC o FRCe comparándolas con el documento fuente y con cualquier otro registro relacionado con el estudio. El monitor debe verificar específicamente que:

- a. Los datos requeridos por el protocolo son anotados con exactitud en el FRC y son consistentes con los documentos fuente.
- b. Cualquier modificación en la dosis y/o terapia está documentada para cada uno de los sujetos del estudio (si aplica).
- c. Los eventos adversos, medicaciones concomitantes y enfermedades intercurrentes están anotados, de acuerdo con el protocolo en el FRC.
- d. Las visitas, las pruebas y exámenes que se han realizado y las que no, constan claramente en el FRC.
- e. Todos los abandonos y retiros de los sujetos incluidos constan y son explicados en el FRC (si aplica).

Luego del monitoreo, se debe informar al investigador sobre cualquier error, omisión o ilegibilidad en el registro de los datos en el FRC. El monitor debe asegurarse que se hagan las correcciones o aclaraciones solicitadas y que conste la fecha, explicación (si es necesario) y firma o iniciales de la persona que hizo la corrección.

6.3.11 Períodos de ventana entre visitas de observación de sujetos: entre una visita y la siguiente pueden ocurrir muchos acontecimientos importantes en el estudio. Se debe enfocar la atención en el cumplimiento de los periodos de ventana, esto es, que el sitio investigador pueda planificar las citas de los sujetos de manera que se cumpla con los períodos de observación de los sujetos, establecidos en el protocolo de investigación. El monitor debe verificar que los sujetos reciban el tratamiento en los tiempos establecidos.

La visita de monitoreo debe ser aprovechada para corroborar el mantenimiento de las condiciones óptimas durante todo el estudio, es decir, que se pueda contar siempre con los recursos ofrecidos al inicio de la investigación.

Como actividad final a la visita, se debe redactar un reporte para el patrocinador, el cual debe ser lo más completo posible e incluir hallazgos, acciones correctivas y seguimientos.

Además, se deben comentar con el investigador los hallazgos y posibles medidas de corrección con el objetivo de obtener los mejores resultados en la pronta resolución de las oportunidades de mejora detectadas (Fig. 5.9).

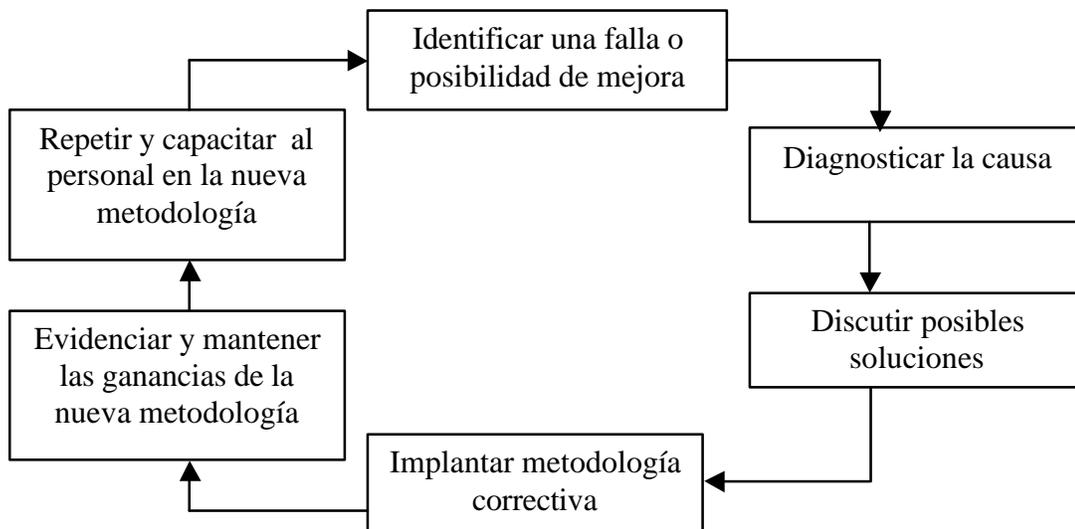


Fig. 5.9 Procedimiento a seguir en la detección de fallas durante la visita de monitoreo e implementación de las alternativas de solución para corregir las fallas detectadas.

INVESTIGADOR

La actitud del investigador y su equipo durante las visitas de monitoreo debe ser abierta, de diálogo y atenta a la pronta solución de las dudas planteadas por el monitor.

El investigador debe garantizar las condiciones y facilidades para el correcto desempeño del monitor. La eficiencia del investigador facilita la labor del monitor, por ello es importante que el investigador sea cuidadoso al llenar la información requerida en los documentos fuente tanto de papel como electrónico, de esa manera se asegura la veracidad e integridad de la documentación.

Se debe mantener el orden, la limpieza y la buena presentación de los expedientes clínicos. Las anotaciones deben ser realizadas de manera legible para que puedan ser fácilmente revisadas por los monitores clínicos o los auditores del estudio.

El mantenimiento de los controles en el almacenamiento de los suministros es vital en el éxito de la investigación. Estrictos registros de temperatura y de todos los procedimientos que requieran equipo calibrado deben ser llevados. Además, la manipulación, desplazamiento y almacenaje de los suministros debe hacerse de acuerdo con el protocolo.

B.6.4 Manipulación de las muestras biológicas (si aplica)

MONITOR

Si el patrocinador ha proporcionado dentro de los suministros del estudio, materiales para el depósito de las muestras biológicas, el monitor debe verificar que el equipo investigador los emplee de la manera correcta y únicamente en el uso indicado.

Cuando la toma de muestras deba ser hecha por el sujeto o su representante legal, el investigador debe facilitar al sujeto, los contenedores o recipientes especialmente elaborados por el patrocinador para ese propósito. Adicionalmente, es responsabilidad del investigador capacitar al sujeto o su encargado en el uso correcto de estos suministros. El monitor debe velar porque el investigador cumpla con esa responsabilidad.

Además de una correcta toma de las muestras biológicas, éstas deben ser apropiadamente etiquetadas, incluyendo los datos de identificación del sujeto, la fecha de toma de la muestra y cualquier otra información requerida en la etiqueta.

En el proceso de almacenamiento de las muestras se deben conocer ampliamente los requisitos de temperatura, luminosidad y características particulares del tipo de muestra. Es imprescindible el mantenimiento de la cadena de frío y para ello, el monitor debe verificar que exista un estricto control de los registros de temperatura y de la manipulación de las muestras por parte del equipo investigador.

El envío de las muestras debe hacerse tal y como se describe en el protocolo, respetando siempre los plazos definidos. Se debe mantener en el expediente clínico registros de las muestras enviadas para cada sujeto, con el objetivo de documentar los eventos clínicos que desarrolle el sujeto.

Se deben chequear las condiciones de transporte de las muestra biológicas en cuanto a temperatura y bioseguridad. El monitor debe verificar que el investigador cumpla con los requisitos correspondientes establecidos en el protocolo.

La manipulación de las muestras biológicas en el laboratorio debe seguir los requisitos del protocolo. Es conveniente mantener en el laboratorio del sitio de investigación un respaldo del material que ha sido enviado por el equipo investigador, para su análisis por el patrocinador.

Los resultados de las pruebas de laboratorio practicadas por el investigador deben cumplir con el ámbito normal de la prueba, por lo que los monitores deben verificar la coherencia de los resultados obtenidos, con el fin de asegurar que la información que se está produciendo es válida.

INVESTIGADOR

La toma de muestras biológicas requeridas por el protocolo de investigación es una labor del investigador, la cual puede ser directa si la realiza personal asignado del equipo de investigación o indirecta si es llevada a cabo por el sujeto o su representante legal bajo la asesoría del investigador.

Los procedimientos que deban practicarse en el laboratorio deben se fiscalizados por el investigador debido a que es su responsabilidad vigilar que se produzca

información de calidad. Además, el investigador debe sensibilizar al sujeto o a su representante legal sobre la importancia de la toma oportuna de las muestras, para los resultados del estudio clínico.

La toma y manipulación de las muestras debe hacerse de acuerdo con el protocolo y una vez que se hayan procesado y obtenido los resultados, éstos deben ser claramente evidenciados y documentados en el expediente clínico del sujeto y en los formatos de reporte de caso.

El investigador es el encargado de planificar los trámites en el envío de las muestras que vayan a ser analizadas directamente por el patrocinador. Con este fin, en el protocolo del estudio se debe especificar la dirección y el receptor de las muestras, así como el procedimiento a seguir.

B.6.5 Control de la documentación generada durante la investigación clínica

B.6.5.1 Traslado de información a Formato de Reporte de Caso

PATROCINADOR

Cuando se utilizan Formatos de Reporte de Caso electrónicos o sistemas de datos electrónicos a distancia, el patrocinador debe asegurar y documentar que estos sistemas cumplen con requisitos de integridad, exactitud, confiabilidad y consistencia del desempeño intencionado. Además debe mantener y facilitar los procedimientos de operación para el uso de estos sistemas.

Es muy importante que el patrocinador pueda asegurarse de que el sistema empleado permita modificar los datos digitados, de modo que, estos cambios permanezcan documentados y que no haya eliminación completa de los datos ingresados (debe existir un rastro de cambios, de datos y de correcciones).

Debe existir un acceso restringido al formato electrónico por lo cual se debe implementar un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a estos datos y además, una lista del personal autorizado a hacer cambios en los datos.

MONITOR

El monitor verificará los registros de RDE comparándolos con los documentos fuente que el investigador pondrá a su disposición para tal fin. En casos de RDE, el monitor marcará (aprobará) las pantallas revisadas y satisfactoriamente llenas en cada visita. En caso de que se detecte alguna diferencia o problema de los datos del documento fuente con respecto a los datos incluidos en el RDE, el monitor debe comunicarlo al investigador responsable ya que sólo éste tiene autorización para hacer correcciones o cambios en las pantallas de RDE.

INVESTIGADOR

El investigador debe velar porque exista personal capacitado en la introducción de la información en el formato electrónico. Se debe garantizar eficiencia y agilidad en el proceso, de manera que esta información pueda estar disponible para su uso por el patrocinador con la mayor brevedad posible. Los datos incluidos en RDE (FRCE) derivados de documentos fuente deben ser consistentes con éstos, si existen discrepancias el investigador debe poder explicarlas.

Cualquier cambio o corrección en un FRC debe ser fechado, firmado y justificado (si es necesario) y JAMÁS debe ocultar la entrada original.

B.6.5.2 Control de la confidencialidad de la información generada

MONITOR

Debe verificar el manejo confidencial de toda la documentación generada durante el desarrollo del estudio clínico. Los documentos deben ser legibles y accesibles, pero almacenados en un lugar seguro que los proteja del desgaste natural, de accidentes como inundaciones e incendios y con acceso de personal restringido.

Además, debe inspeccionar que los documentos esenciales sean guardados durante el tiempo especificado por el patrocinador en el protocolo de investigación y en su defecto, debe seguirse la Guía de "Buenas Prácticas Clínicas", la cual estipula que los documentos esenciales de un estudio clínico deben guardarse hasta al menos dos años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en la región ICH y hasta que no queden solicitudes pendientes o en proyecto en la región ICH o hasta que hayan pasado al menos dos años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto en investigación.

INVESTIGADOR

Toda la información generada durante el estudio clínico debe reflejar la realidad de los sujetos participantes en la investigación; es imprescindible que el investigador garantice que ésta y la información proporcionada por el patrocinador será mantenida en confidencialidad tanto por compromiso con el patrocinador como con el sujeto. Los registros que se hayan establecido, deben estar disponibles en un lugar seguro y de fácil acceso para su monitoreo o auditoría.

El patrocinador dispondrá el período que tendrán que ser retenidos estos registros a fin de cumplir con todos los requerimientos regulatorios aplicables, en su defecto se debe aplicar la normativa de la Guía de "Buenas Prácticas Clínicas", o las disposiciones propias del investigador siempre que cumpla con los requisitos de ICH (1996), del patrocinador y de la regulación local pertinente.

B.6.5.3 Informes de seguimiento del estudio clínico

PATROCINADOR

Debe revisar y dar seguimiento a los informes presentados por los monitores clínicos. El patrocinador debe analizar la información derivada del estudio, ya sea por los informes de monitoreo o por los registros en los FRC, y plantear los cuestionamientos (comúnmente llamados queries) que considere deben ser explicados o corregidos por parte del equipo investigador.

MONITOR

Los informes de monitoreo deben ser presentados al patrocinador después de cada visita al sitio de investigación o después de cada comunicación relacionada con el estudio clínico.

Los informes de monitoreo deben incluir fecha, la identificación del sitio de investigación, nombre del monitor y el nombre del investigador u otro individuo contactado. También deben incluir un resumen de aquello que ha revisado el monitor y de los hallazgos/hechos significativos, desviaciones, deficiencias, conclusiones, acciones emprendidas o a ser emprendidas y acciones recomendadas para controlar el cumplimiento del protocolo de la investigación y la normativa correspondiente.

Además, constantemente el monitor debe revisar los cuestionamientos (queries) del patrocinador y contactar a la persona oportuna del equipo investigador para solucionarlos. Posteriormente debe enviar la información corregida y mantener registros de los cuestionamientos (queries) recibidos y su desenlace.

INVESTIGADOR

El investigador debe enviar resúmenes escritos del desarrollo del estudio clínico al CEC anualmente o con la frecuencia establecida por el Comité. Además, el investigador debe someter a aprobación del CEC las nuevas enmiendas o cambios en el formato del consentimiento informado.

El investigador también debe proporcionar puntualmente informes escritos al patrocinador, dentro de los plazos establecidos por éste. Cuando sea pertinente debe comunicar a la misma institución investigadora, sobre cambios que afecten significativamente el desarrollo del estudio y/o incrementen el riesgo para el sujeto.

Constantemente, a través del desarrollo del estudio, el investigador debe estar disponible para los monitores clínicos y proporcionar la información necesaria para resolver las dudas planteadas por el patrocinador.

B.7. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO

B.7.1 Visita de cierre del estudio

PATROCINADOR

El patrocinador debe decidir el momento oportuno para que se lleve a cabo la visita de cierre del estudio clínico. La visita de cierre se desarrolla sólo después de que el último sujeto haya concluido su participación en el estudio, se hayan inventariado los suministros del estudio, se haya dado respuesta a los cuestionamientos (queries) y no queden pendientes del investigador para con el patrocinador y el CEC.

MONITOR

El monitor es quien conduce la visita de cierre. Las actividades propias del cierre de un estudio pueden ser realizadas con anterioridad a la visita, pero para esta fecha es imprescindible que el monitor:

- a. Haya realizado un inventario de los suministros del estudio: FRC, tarjetas de diario, producto en investigación, materiales para toma de muestras y equipo, entre otros.
- b. Verifique la totalidad de la información generada en el estudio, compare los archivos del investigador con los del patrocinador (Archivo del Investigador vs "Study File").
- c. Corrobore que la documentación y el equipo investigador están listos para ser objeto de auditorías por parte del patrocinador o Autoridad reguladora correspondiente.
- d. Garantice que el producto en estudio no utilizado ha sido dispuesto de acuerdo con el protocolo. En caso de el producto experimental haya sido destruido en el sitio de investigación, el monitor debe poseer una copia del acta de destrucción del mismo.

El monitor debe programar la visita de cierre en coordinación con el equipo investigador, para lo cual debe notificar con anterioridad en forma escrita, la conclusión del estudio.

INVESTIGADOR

El investigador debe entregar los registros que permitan corroborar el total de suministros recibidos, los utilizados y los devueltos al patrocinador.

Si el protocolo lo permite y el investigador está en capacidad, los suministros no utilizados, particularmente el producto en investigación, pueden ser destruidos por el

investigador, sin embargo el investigador debe poseer documentos que certifiquen la destrucción de los suministros en el sitio de investigación.

Al finalizar el estudio, el investigador debe facilitar toda la documentación resultante del estudio para que pueda ser chequeada por el monitor y confrontada con los documentos que estén en el “Study File”. Además, es muy importante que el investigador y su equipo se comprometan a mantener la información derivada del estudio en confidencialidad y guardada en un lugar seguro, con acceso restringido.

Es responsabilidad del equipo investigador notificar a los sujetos la conclusión del estudio y verificar que no haya nexos pendientes entre el estudio y los sujetos participantes, es decir, que todos los sujetos hayan concluido el estudio satisfactoriamente y que no conservan vínculos de tipo médico o social con la investigación.

B.7.2 Análisis de los resultados y conclusión del estudio

PATROCINADOR

La conclusión del estudio clínico está programada por el patrocinador en la estructuración del protocolo de investigación. En caso de que el patrocinador decida una finalización prematura o suspensión del estudio, debe informar al investigador y a las autoridades reguladoras pertinentes y proporcionar una razón que justifique tal determinación.

Tanto si se completa la investigación o si finaliza prematuramente, el patrocinador debe redactar un informe final que contemple el análisis de los resultados obtenidos y las conclusiones a las que permitió llegar la investigación. Este informe debe incluir comentarios u observaciones del patrocinador al centro y sitios de investigación (estudio multicéntrico) con el objetivo de que el equipo del investigador en el sitio y los monitores puedan retroalimentarse e implementar mejoras en futuros estudios.

El patrocinador debe asegurarse de que los informes del estudio clínico del investigador lleguen a las autoridades reguladoras pertinentes.

MONITOR

Como etapa final en todo estudio clínico, se deben redactar informes de conclusión. El monitor debe compilar en un informe un análisis riguroso de todo el proceso del estudio clínico y dirigirlo al investigador. En éste debe abarcar los puntos satisfactorios y aquellos en los que el equipo investigador puede mejorar en la ejecución de los estudios clínicos, es por esto que, la retroalimentación del patrocinador, el monitor y el investigador es importante en futuras investigaciones.

Asimismo, una vez concluido el estudio y luego de que se haya realizado el análisis de los resultados por parte del patrocinador, el monitor debe asegurarse que el investigador reciba una copia del informe final del patrocinador.

INVESTIGADOR

Una vez recibida la copia del informe final del estudio enviada por el patrocinador, el investigador debe redactar un documento que contemple todo el desarrollo del estudio, así como datos estadísticos de la información de los sujetos: cuántos participaron en total, a cuántos se les presentó consentimiento informado, cuántos salieron y tasa de eventos adversos, entre otros detalles, y enviarlo al CEC; corroborando de esta forma, la conclusión del estudio.

VI. DISCUSIÓN

Según el Decreto Ejecutivo que regula la investigación en que participan seres humanos en Costa Rica, el Estado está interesado en el desarrollo de la investigación en ciencias de la salud, lo que compromete al país y a las instituciones públicas correspondientes a asumir desafíos con previsión y responsabilidad, en el mejoramiento de la calidad de vida de las presentes y futuras generaciones (Ministerio de Salud, 2003).

Sin embargo, a pesar de existir un documento formal, no se ha conseguido una unificación de fuerzas entre instituciones, lo cual se evidencia en la lamentable situación que impide establecer una legislación de criterio amplio y conjugado que regule las investigaciones en salud de orden público y privado (Arrea, 2001; Orlich, 2001).

La falta de una legislación que fusione los intereses del Ministro de Salud, del Ministerio de Salud, de la CCSS y de los institutos de investigación públicos y privados, provoca que los estudios clínicos sean juzgados de manera alejada de lo científico, sin considerar la necesidad de asegurar la producción de conocimiento técnico científico de utilidad en el país y el beneficio de los pacientes (Orlich, 2001; Salom, 2001).

Bajo estas condiciones, se debe primero esclarecer que la investigación clínica es estrictamente necesaria en el desarrollo de nuevos medicamentos y que ésta debe ser practicada en nuestro propio entorno para asegurar que la producción de conocimiento científico y tecnológico en salud, responde a los problemas de la población en forma integral, eficiente y oportuna (Salom, 2001); considerando que el importar ciencia y tecnología “llave en mano” representa un alto riesgo cuando no se posee una capacidad local para manejar los problemas (León, 2001).

En la realidad nacional, la investigación médica dentro del sistema de la CCSS ha tenido una baja prioridad, debido al limitado financiamiento (Zeledón, 2001). Sin embargo sí se ha llevado a cabo, principalmente en el Hospital Nacional de Niños en donde la mayoría han sido estudios clínicos.

Una intervención libre de miedos y prejuicios en la ejecución de estudios clínicos le permitiría a la CCSS establecer una relación contractual con compañías privadas y

con institutos nacionales de investigación que favorezca la obtención de recursos económicos para conducir investigación en condiciones de importancia para el Estado y para las empresas patrocinadoras (Salom, 2001; Arguedas, 2001; Jaramillo, 2001).

Si bien es cierto la investigación clínica bajo la estructura de las industrias farmacéuticas y de institutos de investigación es un tema reciente en el país, no puede postergarse la capacitación a nivel universitario de profesionales especializados que manejen los componentes de la investigación clínica.

La encuesta realizada demostró que el 10% de los consultados no conoce la labor de un monitor clínico, coincidentemente este porcentaje se dedica a la investigación en salud (biomédica) en institutos del Estado, lo cual explica su desconocimiento, pero a la vez evidencia que no hay en el país una formación responsable y crítica de profesionales en investigación, los cuales cada día son más debido a la excesiva oferta, principalmente de médicos (León, 2001).

En los centros universitarios, no existe una estructura de investigación científica clínica que le permita a los estudiantes de las ciencias médicas, desarrollar una mentalidad de investigadores biomédicos (Jaramillo, 2001) con miras a la publicación de sus trabajos.

La escasa publicación literaria de los estudios clínicos practicados en el país fue analizada en la investigación conducida por el Dr. Rodríguez (2001), en la cual recalca que en un lapso de 6 años, de 776 publicaciones realizadas, tan sólo un 5% correspondieron a estudios experimentales de investigación clínica.

El hecho de que en 6 años sólo se hayan publicado 776 artículos también evidencia que en el país no hay una cultura de publicación bien arraigada, lo cual dificulta el acceso a literatura de origen nacional, y consecuentemente obliga a los interesados en aprender sobre la investigación en salud, a emplear bibliografía extranjera para satisfacer sus necesidades de conocimiento.

Existen varias razones por las que hay pocas publicaciones científicas en el país, entre ellas cabe mencionar:

1. Escribir un artículo científico para una revista no es un trabajo sencillo, requiere experiencia, conocimiento y tiempo*.
2. En ocasiones, los resultados de investigaciones realizadas en el sistema de hospitales del Estado, son publicados en revistas internacionales porque se consigue una divulgación mayor de la información**.
3. Generalmente, si el trabajo de investigación fue desarrollado para un patrocinador extranjero, éste publica los resultados en revistas internacionales***.

Si bien una proyección internacional de los trabajos que se realizan en el país representa una fortaleza, también es cierto que valdría la pena periódicamente retomar esa valiosa información y publicarla en medios de comunicación nacionales.

La disponibilidad de referencias nacionales en la formación de monitores clínicos refleja una debilidad en el sistema educativo del país. A pesar de que según la encuesta un 42,5% asegura conocer alguna referencia para este propósito, esta referencia no parece ser específica en la formación de personal en monitoreo de estudios clínicos, ya que más de la mitad (del 42,5%) afirmó que su referencia conocida no es lo suficientemente práctica en este fin.

Esta condición ha sido vista como una excelente oportunidad de mejora y por ello se ha propuesto en este trabajo, una Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos, la cual tiene grandes probabilidades de aceptación por el personal del área.

Considerando que las referencias nacionales están basadas en manuales de carácter internacional, contemplando únicamente aspectos teóricos, se desarrolló una Guía de procedimientos en investigación clínica en seres humanos, que está centralizada en

*Gerrero, M. 2003. . ¿Por qué en el país no hay abundantes publicaciones sobre investigaciones en salud? (Comunicación personal).

** Gutiérrez, J.M. 2003. ¿Por qué en el país no hay abundantes publicaciones sobre investigaciones en salud? (Comunicación personal).

*** Chávez, O. 2003. ¿Por qué en el país no hay abundantes publicaciones sobre investigaciones en salud? (Comunicación personal).

un flujograma de las funciones de cada uno de los componentes básicos de la investigación clínica. El flujograma fue cuidadosamente documentado sobre principios teóricos nacionales e internacionales pero apelando a las actividades cotidianas a las que deben enfrentarse quienes se dedican a la investigación en salud. La planificación de la guía bajo este esquema permite a los profesionales del área, tener un acceso rápido a las tareas primordiales de cada etapa del estudio, analizando no sólo su labor sino también la de los demás elementos integrantes del estudio. Además, se promovió la inclusión de aspectos regulatorios de carácter nacional, especificados en el Decreto Ejecutivo N°31078-S, con el objetivo de que puedan ser satisfactoriamente conocidos y respetados por los profesionales nacionales a través del proceso investigativo.

La guía fue desarrollada bajo la supervisión de GlaxoSmithKline, pero con un enfoque de carácter general en la descripción de los procedimientos, lo cual permite que pueda ser aplicada a todos los estudios con seres humanos ya sea en el sistema nacional de salud o en investigaciones de orden privado. Lo anterior deriva de la preocupación de la empresa ante la carente disponibilidad de información útil en la formación de potenciales profesionales en investigación y por el interés de mejorar el conocimiento de la sociedad sobre la seguridad e importancia del desarrollo de los estudios clínicos.

VII. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

A. CONCLUSIONES

1. La investigación clínica que involucra sujetos humanos es un proceso complejo porque encierra una serie de procedimientos secuenciales que se deben cumplir para asegurar la fiabilidad de los resultados obtenidos en la investigación, y multidisciplinario porque reúne profesionales del área médica, estadística y administrativa entre otras.
2. En el país ha habido preocupación por establecer una normativa que controle los servicios y la investigación en salud, aun así no se ha podido constituir un Reglamento para investigaciones en que participan seres humanos que unifique el pensamiento del Ministerio de Salud, de las instituciones nacionales de investigación en salud y de la Caja Costarricense de Seguro Social.
3. La investigación con fines médicos requiere la disponibilidad de recursos materiales, infraestructura, recursos económicos y humanos que garanticen la ejecución del estudio médico en todas sus dimensiones.
4. El desarrollo de estudios clínicos en institutos de investigación del Estado en conjunto con las industrias farmacéuticas, puede ser beneficioso para el país, siempre y cuando la investigación sea ejecutada bajo los criterios nacionales e internacionales de ética y beneficio para la sociedad.
5. La formación de los nuevos profesionales en salud en el país, debe ser paralela a las necesidades de la sociedad y a las oportunidades de investigación que se presenten; es decir, se debe promover la capacitación de personal en puestos de investigadores clínicos, monitores clínicos y auditores del manejo de la ética y responsabilidades médicas en la ejecución de estudios en salud, con el objetivo de que la ejecución y supervisión de los estudios

pueda ser efectuada por profesionales nacionales que garanticen la seguridad de los pacientes participantes en la investigación.

6. Se comprobó que en el país no existe un lugar específico donde se pueda acceder a la información derivada de los estudios biomédicos que han sido desarrollados en la nación.
7. La literatura nacional útil en el entrenamiento de profesionales en investigación es casi nula, lo que obliga a recurrir a referencias extranjeras. En el caso de los monitores clínicos, no hay una publicación nacional que cumpla a cabalidad los objetivos requeridos en su formación.
8. El desarrollo de documentos sobre el tema de la investigación médica es de gran importancia en la formación de personal con cultura investigativa, que se preocupe no sólo por obtener resultados sino también por garantizar su fiabilidad, su ética y su publicación en la sociedad.

B. SUGERENCIAS

En el mejoramiento de la investigación en salud en el país, se podrían implementar las siguientes sugerencias:

1. Fomentar en los centros universitarios que imparten carreras relacionadas con el área médica, una política de enseñanza en la temática de investigación en salud, como medio para mejorar la calidad de los profesionales, su trabajo y sus resultados; además de atraer el interés de patrocinadores privados para las investigaciones, quienes se beneficiarían de la formación del investigador costarricense.

2. Mejorar y asegurar el aporte financiero del Estado para las instituciones de salud y las universidades públicas, ya que estas entidades requieren de un ingreso económico estable para mantener y mejorar sus actividades en investigación y desarrollo de la ciencia y la tecnología.
3. Procurar el establecimiento de relaciones de cooperación y trabajo en conjunto entre el Estado y la empresa privada, en el desarrollo de las investigaciones en salud; de esta manera el Estado se beneficia de los resultados y el aporte económico y logístico del patrocinador privado; y éste último puede conducir sus investigaciones en un país con un buen sistema de salud y gran estabilidad política y social.
4. Procurar que haya más publicaciones sobre los trabajos de investigación científica realizados en las instituciones del Estado. Es deseable que las publicaciones científicas existentes, pudieran estar disponibles en las bibliotecas de mayor acceso, para que estén al alcance de los estudiantes y el público en general. Es lamentable que el poco material bibliográfico sobre el tema, se mantenga en lugares poco conocidos por los estudiantes u otras personas no muy relacionadas con el entorno médico.
5. Promover la realización de reuniones periódicas de los profesionales dedicados a la investigación en salud, para que puedan compartir sus conocimientos y discutir sobre el desarrollo de la investigación clínica en el país.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COSTA RICA. 2001. Pronunciamento de la Academia Nacional de Medicina de Costa Rica. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 32-33.
- AL-KHATIB, S; CALIFF, R; HASSELBLAD, V; ALEXANDER, J; McCRORY, D & SUGARMAN, J. 2001. Placebo-cotrols in short-term clinical trials of Hipertension. *Science*. 296 (5524): 213-215.
- ANNAS, JD. 2002. Medical privacy and medical research: judging the new federal regulations. *The New England Journal of Medicine*. 346 (3):216-219.
- AGNEW, B. 2000. Financial conflicts get more scrutiny in clinical trials. *Science*. 289 (5483):1266-1267.
- ARGUEDAS, C. 2001. La investigación en el Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Hospital México, CCSS. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 103-105.
- ARGUEDAS, O. 2001. La experiencia en el Hospital Nacional de Niños. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 97-102.
- ARGUEDAS, O & MOHS, E. 2001. La nueva "Regla Pediátrica" y los ensayos clínicos controlados. *Acta Médica Costarricense*. 43 (1): 3-4.
- ARREA, C. 2001. Marco Legal: la CCSS y el Ministerio de Salud. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 71-77.
- ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. 2002. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en:
<http://www.flebologia.unisi.it/lineguida/declaracionspagnol.htm>
- BADILLA, B; MIRANDA, T; MORA, G & VARGAS; K. 1998. Actividad gastrointestinal del extracto bruto de *Quassia amara* (Simarubaceae). *Revista Biología Tropical*. 46(2): 203-210.
- BARRANTES, R. 2000. Investigación: un camino al conocimiento, un enfoque cuantitativo y cualitativo. Editorial de la Universidad Estatal a Distancia (UNED). San José, Costa Rica. pp. 177-226.
- BATEMAN, D & McLAY, J. 2003. Clinical Pharmacology: the basis. *Medicine*. 31 (8): 1-5.

- BILLSTEIN, S. 1994. How the pharmaceutical industry brings an antibiotic drug to market in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 38 (12): 2679-2682.
- CHÁVEZ, O. 2003. Situación de la Legislación en la investigación clínica en Costa Rica (Comunicación personal).
- CHÁVEZ, O. 2003. ¿Por qué en el país no hay abundantes publicaciones sobre investigaciones en salud? (Comunicación personal).
- CHECK, E. 2002. Army HIV vaccine to undergo clinical trials as rival is halted. *Nature*. 416 (6876): 6.
- CLAUDE, JR & CHAMBOLLE, M. 2001. Alimentos: ¿cómo evaluar los riesgos? *Mundo científico*. 21 (222): 22-23.
- COHEN, J. 2001. Long-lasting immunity conferred in monkeys. *Science*. 291 (5510): 1879-1881.
- COHEN, J. 2001. Rethinking a vaccine's risk. *Science*. 293 (5535): 1576-1577.
- COMISIÓN NACIONAL PARA LA PROTECCIÓN DE SUJETOS HUMANOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y DE COMPORTAMIENTO. 1979. Informe Belmont. Disponible en: <http://www.fhi.org/sp/topicss/ethicss/curriculum/belmont.htm>
- COLEGIO DE ENFERMERAS DE COSTA RICA, COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACIÓN. 1987. Directrices generales para el desarrollo de la investigación en enfermería. San José, Costa Rica: Centro Nacional de Docencia e Investigación en Salud y Seguridad Social. 32p.
- CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS). 1982. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. Disponible en: http://www.colenfermalaga.arrakis.es/web/pautas_eticas.htm
- CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS). 1991. Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos. Ginebra, Suiza. Disponible en: <http://www.fhi.org/sp/topicss/ethicss/curriculum/cioms.htm>
- CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS). 1992. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. Disponible en: http://www.colenfermalaga.arrakis.es/web/pautas_eticas.htm

- CORONADO, G. 2001. Investigación y bioética desde una perspectiva humanista. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3(2): 78-86.
- COSTA RICA. CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL. 2003. Reglamento para la Investigación Clínica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social.
- COSTA RICA. CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL. 2001. Propuesta de Reglamento para la Investigación Clínica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 89-92.
- COSTA RICA. MINISTERIO DE SALUD. 2003. Decreto Ejecutivo N°. 31078-S. Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos. Disponible en: <http://www.ucimed.com/decreto.htm>
- DE LA FUENTE, R & STOESSL, J. 2001. The use and usefulness of placebo controls. *Science*. 294 (5543): 785.
- DRAZEN, J. 2003. Controlling research trials. *The New England Journal of Medicine*. 348 (14): 1377-1380.
- ENSERIN, M. 2000. Are placebo-controlled drug trials ethical? *Science*. 288 (5465):416.
- GARCÍA-CAO, M & BLASCO, M. 2003. Conexión entre el ciclo celular y los telómeros: importancia para el cáncer. *Investigación y ciencia*. Sin V.(321): 37-38.
- GLAXOSMITHKLINE (GSK), 2003. Información general. Disponible en: <http://www.gsk.com>
- GRANADOS, J. & PAZOS, L. 1998. Legislación para el uso de animales de laboratorio en Costa Rica. *Medicinal legal de Costa Rica*. 15 (1 y 2): 3-5.
- GERRERO, M. 2003. ¿Por qué en el país no hay abundantes publicaciones sobre investigaciones en salud? (Comunicación personal).
- GUTIÉRREZ, JM. 2003. Papel de las industrias farmacéuticas en la investigación en salud en Costa Rica (Comunicación personal).
- GUTIÉRREZ, JM. 2003. ¿Por qué en el país no hay abundantes publicaciones sobre investigaciones en salud? (Comunicación personal).

- HELMUTH, L. 2000. Further Progress on a β -Amyloid vaccine. *Science*. 289 (5478): 375.
- INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION (ICH). 1996. ICH-Good Clinical Practice Guidelines. 65 p.
- JARAMILLO, J. 2001. La investigación como estrategia de desarrollo. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 54-58.
- JARAMILLO, J. 2002. Comentarios sobre algunos problemas de la profesión médica. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 4(1): 21-27.
- KEEN, A. 1999. Viral Gastroenteritis. Department of Medical Microbiology. University of Cope Town, USA.
Disponibile en: <http://web.uct.ac.za/depts/mmi/jmoodie/gastro2.html>
- LEÓN, P. 2001. Visión de la Academia Nacional de Ciencias sobre la Investigación en Salud. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 50-53.
- LOKE, YK. 2003. How to appraise clinical trials. *Medicine*. 31 (8): 32-35.
- MARSHALL, E. 2002. Challenge to FDA's authority may end up giving it more. *Science*. 296 (5569): 820-821.
- MARX, J. 2000. Drug shows promise for advanced disease. *Science*. 289 (5478): 375-377.
- MARX, J. 2003. Building better mouse models for studying cancer. *Science*. 299 (5615): 1972-1975.
- MATA, L & ESQUIVEL, JM. 2000. Bioética en la experimentación en seres humanos en Costa Rica. En *Desarrollo Científico y Tecnológico en Costa Rica: logros y perspectivas (Tomo III)*. San José, Costa Rica: Academia Nacional de Ciencias. pp 3-34.
- MATA, L. 2000. Ciencia, tecnología y cooperación internacional en la consolidación de la salud en Costa Rica. En *Desarrollo Científico y Tecnológico en Costa Rica: logros y perspectivas (Tomo I)*. San José, Costa Rica: Academia Nacional de Ciencias. pp 199-219.
- MEINERT, CL. 1986. *Clinical Trials: desing, conduct and analysis*. New York, USA: Oxford University Press. 469 p.

- MÉNDEZ, E.; PARADA, N.; FUENTES, C. & BÁEZ, N. 2002. Diagnóstico situacional de las necesidades profesionales en medicina que amerita el país. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 4 (2): 43-57.
- NANICHE, D. 2000. Del virus del resfriado al asalto del cáncer. *Mundo científico*. 20 (218): 12-13.
- NATHAN, D. 2002. Educational -debt relief for clinical investigators- a vote of confidence. *The New England of Medicine*. 346 (5): 372-374.
- ORLICH, C. 2001. Discurso de Inauguración del Foro de Investigación 2001 en la Asamblea de la República de Costa Rica. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 34-35.
- PÉREZ- LEMAUR, P. 1991. Diagramas de flujo: ejercicios y problemas. 2^a ed. Editorial Paraninfo S.A. Madrid, España. 202p.
- QUESADA, O. & PACHECO, R. 2000. Medicina Costarricense: algunos problemas y perspectivas. *Gaceta Médica de Costa Rica*. Suplemento 1: S7-S29.
- RAMÍREZ, E. 1998. Necesitamos una ética tecnológica transcultural. En Dédalo y su Estirpe. Álvaro Zamora y Mario Alfaro (Compiladores) Editorial Tecnológica de Costa Rica, Cartago, Costa Rica. Pág. 233-248.
- RAMSAY, D. & WOODS, S. 2001. The use and usefulness of placebo controls. *Science*. 294 (5543): 785
- RICHARDS, D. 2003. Drug development and regulation. *Medicine*. 31 (8): 25-31.
- RODRÍGUEZ, G. 1999. Manual de Investigación Clínica. San José, Costa Rica: Editorial ICIC. 382p.
- RODRÍGUEZ, G. 2001. Artículos Médicos Publicados en Revistas Costarricenses 1995-2000. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 63-70.
- RODRÍGUEZ, MA. 2001. Palabras del Señor Presidente de la República. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 3 (2): 36-38.
- SÁENZ, D & TINOCO, Z. 1999. Introducción a la investigación científica. *Fármacos*. 12 (1): 51-66.
- SÁENZ, D & TINOCO, Z. 1999. Investigación científica: protocolos de investigación. *Fármacos*. 12 (1): 67-87.

SALOM, I. 2001. Foro de investigación 2001. Gaceta Médica de Costa Rica. 3 (2): 30-31.

TRIBUNAL INTERNACIONAL DE NÜREMBERG. 1946. Código de Nüremberg.
Disponible en: <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/nurem.htm>

U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR FOOD SAFETY & APPLIED NUTRITION (FDA). 2003. Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook: other gastroenteritis viruses.
Disponible en: <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap35.html>

VIEIRA, C. 2002. Tough placebo rules leave scientists out in cold. Science. 295 (5553): 264.

WEIJER, C. & CRANLEY, K. 2002. The ethics of placebo-controlled trials. The New England Journal of Medicine. 346 (5): 382.

WHIMSTER, WF. 1997. Biomedical Research: how to plan, publish and present it. London, Inglaterra: Editorial Springer. 246p.

ZELEDÓN, 2001. El Financiamiento y la Promoción de la Investigación Biomédica. Gaceta Médica de Costa Rica. 3 (2): 59-60.

ZIVIN, J. 2000. Naturaleza y alcance de los ensayos clínicos. Investigación y ciencia. (285): 51-57.

IX. APÉNDICES

APÉNDICE 1: Encuesta

LA PRESENTE ENCUESTA ESTÁ DIRIGIDA A PERSONAS QUE SE DEDICAN A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE INVOLUCRA SUJETOS HUMANOS EN COSTA RICA

La información derivada de la encuesta será utilizada como parte de la documentación para realizar el Proyecto de Graduación de Ingeniería en Biotecnología del Instituto Tecnológico de Costa Rica.

Objetivo: conocer su opinión acerca de las oportunidades de capacitación en investigación clínica, principalmente para los monitores clínicos en Costa Rica.

1. **Su función es:** Investigador Patrocinador CEC Monitor
2. **Nivel Académico:** Bachiller Licenciado Master PhD.
3. **¿Hace cuánto realiza usted investigación clínica?**

4. **¿Conoce usted la labor de un monitor clínico?** Sí No
5. **¿Recibió formación en Investigación Clínica en su carrera?** Sí No
6. **¿En su formación como investigador, el material bibliográfico consultado fue de origen extranjero o nacional?** _____
7. **¿Conoce usted alguna referencia bibliográfica nacional que se utilice en los cursos para entrenar monitores clínicos?** Sí No
8. **En caso afirmativo, el material consultado fue lo suficientemente práctico/útil para utilizarse como referencia en la capacitación de monitores clínicos?** Sí No
9. **En caso de responder No en la pregunta 8, cree usted que sería de utilidad una Guía de Procedimientos para Investigación Clínica que involucra Sujetos Humanos?** Sí No
10. **Debería ser ésta, una Guía con más contenido práctico o teórico?** _____

Muchas gracias, su colaboración ha sido muy valiosa!

X. ANEXOS

ANEXO 1:

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964
y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de
la AMM, Washington 2002

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. 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.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

1. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. 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. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. 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.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el

consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. 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.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados. A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29, disponible en esta página 30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

NOTA DE CLARIFICACION DEL PARRAFO 29 DE LA DECLARACION DE HELSINKI

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. 2002. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Disponible en:

<http://www.flebologia.unisi.it/lineguida/declaracionspagnol.htm>

ANEXO 2: CÓDIGO DE NÜREMBERG

(TRIBUNAL INTERNACIONAL DE NÜREMBERG)

1946

El gran peso de la evidencia ante nosotros demuestra que algunos tipos de experimentos médicos, en humanos, cuando se mantienen dentro de límites bien definidos, satisfacen -generalmente- la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otro método de estudio. Todos están de acuerdo, sin embargo, en que deben conservarse ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales.

1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona envuelta debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; debe estar situada en tal forma que le permita ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier otro elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor posterior para obligar a coercer, y debe tener el suficiente conocimiento y comprensión de los elementos de la materia envuelta para permitirle tomar una decisión correcta. Este último elemento requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto sometible al experimento debe explicársele la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se conducirá, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre la salud o persona que pueden derivarse posiblemente de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad para determinar la calidad del consentimiento recaen sobre el individuo que inicia, dirige, o toma parte del experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada a otra persona con impunidad.

2) El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad, que no sean procurables mediante otros métodos o maneras de estudio, y no debe ser escogido al azar ni ser de naturaleza innecesaria.

3) El experimento debe ser diseñado y basado en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema bajo estudio de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento.

4) El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento y daño innecesario sea físico o mental.

5) Ningún experimento debe ser conducido donde hay una razón «a priori» para asumir que puede ocurrir la muerte o daño irreparable: menos, quizás, en aquellos experimentos donde los realizadores del mismo también sirvan como sujetos de experimentación.

6) El grado de riesgo tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema a ser resuelto por el experimento.

7) Se deben proveer las precauciones adecuadas y tener facilidades óptimas para proteger al sujeto envuelto de la más remota posibilidad de lesión, incapacidad o muerte.

8) El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. El grado más alto de técnica y cuidado deben ser requeridos durante todas las etapas del experimento, bien de quienes lo conducen así como de los que toman parte de éste.

9) Durante el curso del experimento el sujeto humano debe tener la libertad de poner fin a éste, si ha llegado al estado físico o mental donde la continuación del experimento le parece imposible.

10) Durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo en cualquier momento, si tiene razones para creer -en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso- que la continuación del experimento puede resultar en lesión, incapacidad o muerte para el sujeto bajo experimentación.

TRIBUNAL INTERNACIONAL DE NÜREMBERG. 1946. Código de Nüremberg.
Disponible en: <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/nurem.htm>

ANEXO 3

Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos

Agradecimientos y Antecedentes

Agradecimientos

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) agradece al importantísimo aporte, financiero y técnico, del Programa Mundial sobre el SIDA de la Organización Mundial de la Salud a la preparación de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación en Seres Humanos. Contribuyeron también con un valioso aporte otros dos Programas Especiales de la Organización Mundial de la Salud: el de Investigación, Desarrollo y Formación de Investigadores en Reproducción Humana, y el de Investigación, Desarrollo y Formación de Investigadores en Reproducción Humana, y el de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales. El CIOMS agradece también profundamente los aportes financieros de la Fundación Sandoz en los Estados Unidos de América y del Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo de Canadá.

Entre las numerosas personas que contribuyeron a la preparación de las Pautas, las siguientes merecen un especial reconocimiento: el profesor Robert J. Levine, que fue Copresidente del Comité Directivo del CIOMS y de la Conferencia sobre Ética e Investigación en Seres Humanos- Pautas Internacionales, por su valiosa ayuda desde la iniciación del proyecto, especialmente en la preparación de varios borradores y del texto final de las Pautas; el profesor John H. Bryant, que actuó como Copresidente de la Conferencia y del Comité Directivo, con cuyos sabios consejos pudimos contar en forma permanente; el profesor Bernard M. Dickens y el señor Richard Kelly, que prepararon el primer borrador de las Pautas; el profesor Lawrence O. Gostin, por su participación en la preparación de un Manual Guía para la Evaluación Ética, que se usó en la redacción de las Pautas, y los profesores Mohamed Abdussalam, Wendy Mariner y Benjamin O. Osuntokun, el señor Frank Gutteridge, el señor Sev S. Fluss y el doctor Michael Thuriaux, que contribuyeron activamente desde el primer momento. Se agradece en forma especial al doctor James Gallagher su contribución a la redacción y revisión final de las Pautas, y a la señora Kathryn Chalaby-Amsler su valiosísima ayuda como secretaria.

Antecedentes

Los avances de la ciencia y la tecnología biomédicas y su aplicación en la práctica de la medicina están provocando cierto grado de inquietud pública, al enfrentar a la sociedad con nuevos problemas éticos. Esta expresa su preocupación respecto a posibles abusos originados en la investigación científica y en la tecnología biomédica. Ello resulta comprensible en vista de la metodología de la investigación experimental biomédica. Se comienza con la elaboración de hipótesis, las que luego se someten a pruebas de laboratorio y con animales experimentales. Para que las conclusiones sean clínicamente útiles, los experimentos deben realizarse en seres humanos y ese tipo de investigación, aunque se la diseñe con el máximo cuidado, entraña algo de riesgo para las personas. El riesgo se justifica no porque signifique un beneficio personal para el investigador o la institución investigadora, sino más bien porque se beneficiará a las personas participantes, y por su posible contribución al conocimiento humano, al alivio del sufrimiento o a la prolongación de la vida.

La sociedad adopta medidas para protegerse contra posibles abusos. El primer código internacional de ética para la investigación en seres humanos-el Código de Nuremberg-fue una respuesta a las atrocidades cometidas por los médicos investigadores nazis, reveladas en los juicios de Nuremberg sobre los crímenes de guerra. Surgió entonces la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición por parte de los médicos de dichos ataques a los derechos y al bienestar de las personas. El Código de Nuremberg, publicado en 1947, estableció las normas para llevar a cabo experimentos en seres humanos, dando especial énfasis al consentimiento voluntario de la persona. En 1964 la Asociación Médica Mundial dio un importante paso para tranquilizar a la sociedad: adoptó la Declaración de Helsinki, cuya revisión más reciente tuvo lugar en 1989, y que establece pautas éticas para la investigación en seres humanos. En 1966 la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó el Acuerdo Internacional sobre Derechos Civiles y Políticos, que entró en vigor en 1976, y que estipula

lo siguiente (artículo 7): "Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. En especial, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos". Es a través de esta declaración que la sociedad expresa el valor humano fundamental que ha de regir toda investigación en seres humanos-la protección de los derechos y el bienestar de todos los seres humanos que son objeto de experimentación científica.

A fines del decenio de 1970, considerando las circunstancias especiales de los países en desarrollo con respecto a la aplicabilidad del Código de Nuremberg y de la Declaración de Helsinki, el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizaron un nuevo examen de esta materia y en 1982 publicaron las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. El objetivo de dichas Pautas era señalar cómo aplicar en forma eficaz los principios éticos que deben regir la ejecución de la investigación biomédica en seres humanos, según se establece en la Declaración de Helsinki, especialmente en los países en desarrollo, dadas sus circunstancias socioeconómicas, leyes y reglamentos y sus disposiciones ejecutivas y administrativas.

Las Pautas Propuestas tuvieron una amplia distribución y, según un estudio posterior, se empezaron a aplicar extensamente en todo el mundo, ofreciendo de ese modo una valiosa orientación ética a la investigación biomédica en seres humanos. Los encuestados en el estudio y otros usuarios señalaron además que las Pautas deberían examinarse con especial referencia a las cuestiones éticas planteadas por los ensayos en gran escala de vacunas y medicamentos, la investigación transnacional y los experimentos que involucran a grupos vulnerables de la población. Una señal específica de que debían revisarse fue la perspectiva de ensayos de vacunas y medicamentos para controlar el SIDA. Además, en los últimos años, muchas personas, tanto en los países desarrollados como en desarrollo, han comenzado a ver no sólo los aspectos amenazantes sino también los beneficiosos de la investigación, en seres humanos; de hecho, hay beneficiarios potenciales que procuran ahora activamente participar en ese tipo de investigación, en especial las relacionadas con ensayos de nuevas terapias. Para algunos, la participación en trabajos de investigación es la única forma en que pueden lograr acceso a un valioso tratamiento nuevo o incluso a atención médica general; para otros, es el medio que permitirá a los científicos obtener nuevos conocimientos que puedan traducirse en la prevención o el tratamiento o incluso la eliminación de ciertas categorías de enfermedades y de discapacidades.

Bajo estas circunstancias el CIOMS decidió revisar las pautas, en colaboración con la OMS, estableciendo un comité directivo para guiar el proceso. Dicho comité decidió dar especial atención a los estudios epidemiológicos, dada la importancia de la epidemiología para la salud pública, y a la necesidad de contar con pautas internacionales para evaluar dichos estudios desde el punto de vista ético. De hecho, se determinó que la mejor manera de satisfacer esa necesidad era redactar una publicación separada, y el resultado fue la publicación por el CIOMS en 1991 de *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos). La preparación de las pautas epidemiológicas contribuyó materialmente a la revisión de las pautas de 1982.

Luego de extensas consultas un grupo de asesores preparó el borrador de las pautas revisadas, el que fue examinado y enmendado por el Comité Directivo, y presentado a la Conferencia sobre Ética e Investigación en Seres Humanos-Pautas Internacionales, del CIOMS, realizada en Ginebra en febrero de 1992. En la conferencia el borrador fue examinado y analizado por unos 150 participantes de países en desarrollo y desarrollados, entre ellos representantes de ministerios de salud y disciplinas médicas y otras relacionadas con la salud, encargados de la formulación de las políticas de salud, especialistas en ética, filósofos y abogados.

La revisión del borrador se hizo de manera de reflejar el consenso de la conferencia, pero prestando la debida atención a los puntos de vista de las minorías. El borrador revisado se envió luego a los participantes de la conferencia, a las asociaciones internacionales, a los consejos médicos de investigación y a otras entidades e instituciones interesadas, tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados para que estos hicieran sus comentarios. El texto final refleja adecuadamente los comentarios recibidos. Cuenta con el respaldo del Comité Asesor Global sobre Investigación en Salud de la OMS y del Comité Ejecutivo del CIOMS, que han recomendado su publicación y amplia distribución.

El texto consiste en una declaración de principios generales de éticas, un preámbulo y 15 pautas, con una introducción, y una breve relación de una anterior declaración y pautas relacionadas con la ética. A cada pauta sigue un comentario.

Las pautas reflejan la inquietud ética primordial por mantenerse vigilantes en la protección de los derechos y bienestar de las personas en las que se realiza investigación y de las personas o grupos vulnerables a los que se considere posibles objetos de investigación científica. Al igual que las pautas originales (1982), el objetivo de las pautas revisadas es que puedan usarse, especialmente en los países en desarrollo, para definir las políticas nacionales sobre los principios éticos de la investigación biomédica, para aplicar las normas éticas a circunstancias locales, y para establecer o redefinir los mecanismos adecuados para el análisis ético de la investigación o experimentación en seres humanos.

En estas pautas no se hace mención especial a ciertas áreas de investigación como la investigación genética humana, la investigación en embriones y fetos, y la investigación en tejidos fetales. Representan campos de investigación de rápida evolución y, en varios sentidos, controversiales. El Comité Directivo estimó que en vista de que no hay un consenso universal con respecto a todas las cuestiones éticas planteadas por estos campos de la investigación, sería prematuro tratar de abordarlas en estas pautas.

La mera formulación de pautas éticas para la investigación biomédica en seres humanos no logrará resolver todas las dudas morales que pueden surgir en conexión con dicha forma de investigación, pero las pautas pueden al menos dirigir la atención de los investigadores, patrocinadores y comités de evaluación ética hacia la necesidad de analizar en detalle las implicaciones éticas de los protocolos de investigación y la realización de trabajos de investigación, y de ese modo traducirse en normas de investigación científicas y éticas de alto nivel.

Se aceptan de buen grado los comentarios sobre las Pautas, y se tendrán en cuenta en futuras revisiones.

Deben enviarse a:

Zbigniew Bankowski, M.D.

Secretary General

Council for International Organizations of Medical Sciences

c/o World Health Organization

CH-1211 Geneva 27, Switzerland

INTRODUCCIÓN Y PREAMBULO

INTRODUCCION

Como resultado de la colaboración en el campo de la ética de la investigación entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), este último publicó en 1982 el documento Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (Propuesta de Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos). El objetivo de las Pautas era indicar cómo podrían aplicarse eficazmente los principios éticos fundamentales que guían la investigación biomédica en seres humanos, tal como se establece en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, especialmente en los países en desarrollo, teniendo en consideración su cultura, sus circunstancias socioeconómicas, sus leyes nacionales y sus disposiciones ejecutivas y administrativas.

Las Pautas se distribuyeron a los ministerios de salud, consejos médicos de investigación, facultades de medicina, organizaciones no gubernamentales, compañías farmacéuticas que hacen investigación, otras entidades interesadas y revistas médicas. Se recibieron de diversas fuentes comentarios sobre las Pautas y sugerencias de enmiendas. El CIOMS además llevó a cabo una encuesta, en la que estuvieron debidamente representados los países en desarrollo y las seis regiones de la OMS. Las respuestas indicaron que los científicos biomédicos de muchos países agradecían la orientación ética proporcionada por las Pautas, especialmente en cuanto a asegurar la validez del consentimiento informado y proteger de otras formas los derechos y el bienestar de las personas objeto de experimentación científica; sugirieron también diversos aspectos susceptibles de enmiendas y revisión.

En los años siguientes, se hizo evidente que varios países en desarrollo encontraron útiles las pautas para establecer sus propios mecanismos de evaluación ética de proyectos de investigación biomédica, pero hallaron que era necesario efectuar ciertos cambios de orientación.

También desde 1982 ha habido considerables progresos en la medicina y biotecnología con el consistente aumento de las posibilidades de investigación biomédica humana. La epidemia del SIDA, en especial la necesidad de llevar a cabo ensayos de vacunas y medicamentos, ha planteado interrogantes éticas que no se previeron cuando se formuló la Declaración de Helsinki, o incluso sólo diez años atrás cuando se publicaron las Pautas del CIOMS. En algunos países las personas con riesgo de contraer una infección por el VIH han reclamado el derecho de acceso a la investigación clínica y a tratamientos nuevos que no se han ensayado a cabalidad. En ciertas sociedades, la exclusión deliberada de las mujeres embarazadas, o susceptibles de quedar embarazadas, de toda investigación, con el fin de evitar riesgos para el feto, ha comenzado a ponerse en duda basándose en el argumento de que priva a dichas mujeres de beneficios y les niega su derecho a decidir por sí mismas si han de tomar parte en la investigación. Del mismo modo, los progresos de la medicina geriátrica y de la farmacología geriátrica han generado una forma de presión para que se incluya a las personas ancianas en actividades de investigación médica para su propio beneficio.

La investigación colaborativa internacional e intercultural se ha incrementado considerablemente e incluye a los países en desarrollo, muchos de los cuales aún tienen una capacidad muy limitada para realizar una evaluación independiente de los protocolos de investigación presentados por patrocinadores externos e investigadores externos o propios.

Finalmente, existe preocupación en cuanto a que la investigación biomédica en seres humanos se considere un beneficio para dichas personas y para la sociedad, más bien que sólo una fuente de riesgo para las mismas. Muchas personas juzgan ese planteamiento con algo de aprehensión ante la posibilidad de que se emprenda o promueva una investigación sin una adecuada justificación ni salvaguardas que garanticen los derechos y bienestar de quienes se someten a experimentación científica.

Considerando las circunstancias mencionadas, pareció oportuno revisar las Pautas de 1982, con miras a reafirmar en las condiciones actuales su propósito original, respecto a la protección de los derechos y bienestar de las personas que participan en investigaciones biomédicas.

DECLARACIONES Y PAUTAS INTERNACIONALES

El primer documento internacional sobre la ética de la investigación, el Código de Nuremberg, se promulgó en 1947 como consecuencia del juicio a los médicos que habían realizado experimentos atroces con prisioneros y detenidos sin su consentimiento durante la segunda guerra mundial. El Código, cuyo objetivo es proteger la integridad de la persona que se somete a un experimento, estipula las condiciones necesarias para la realización de trabajos de investigación en seres humanos, haciendo hincapié en "el consentimiento voluntario" de esa persona.

Para otorgar fuerza jurídica y moral a la Declaración Universal de los Derechos Humanos, adoptada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1948, la Asamblea General aprobó en 1966 el Acuerdo Internacional sobre Derechos Civiles y Políticos, cuyo artículo 7 expresa lo siguiente: "Nadie será sometido a tortura o a un tratamiento a castigo cruel, inhumano o degradante. En especial, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentación médica o científica."

La Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 por la Asociación Médica Mundial, es el documento fundamental en el campo de la ética en la investigación biomédica y ha tenido considerable influencia en la formulación de la legislación y de los códigos de conducta internacionales, regionales y nacionales. La Declaración, revisada en Tokio en 1975, en Venecia en 1983 y nuevamente en Hong Kong en 1989, es un planteamiento internacional de gran alcance sobre la ética de la investigación en seres humanos. Establece pautas éticas para los médicos que realizan investigación biomédica clínica y no clínica, y estipula entre sus diversas reglas el consentimiento informado de las personas que participan en la investigación, así como la evaluación ética del protocolo de investigación.

La publicación en 1982 de las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos fue una evolución lógica de la Declaración de Helsinki. Las Pautas tienen como objetivo indicar la forma en que los principios incorporados en la Declaración podrían aplicarse

eficazmente en los países en desarrollo. El texto explicaba la aplicación de principios éticos establecidos a la investigación biomédica en seres humanos y hacía notar el surgimiento de nuevas cuestiones éticas durante el período que precedió a su publicación. La actual publicación, Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, substituye a las Pautas Internacionales Propuestas en 1982.

El CIOMS y la OMS han seguido colaborando para proporcionar orientación ética a las actividades de investigación con seres humanos. Un resultado importante de esa colaboración ha sido el documento titulado International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos), publicado por el CIOMS en 1991, y cuyo objetivo es ayudar a los investigadores, instituciones y autoridades regionales y nacionales a establecer y mantener normas para evaluación ética de los estudios epidemiológicos.

PRINCIPIOS ETICOS GENERALES

Toda investigación o experimentación realizada en seres humanos debe hacerse de acuerdo a tres principios éticos básicos, a saber, respeto a las personas, a la búsqueda del bien y la justicia. Se está de acuerdo en general en que estos principios, que en teoría tienen igual fuerza moral, son los que guían la preparación concienzuda de protocolos para llevar a cabo estudios científicos. En circunstancias diversas pueden expresarse de manera diferente y también ponderarse en forma diferente desde el punto de vista moral, y su aplicación puede dar lugar a decisiones o cursos de acción diferentes. Las pautas presentes están orientadas a la aplicación de esos principios en los trabajos de investigación en seres humanos.

El respeto a las personas incorpora al menos dos consideraciones éticas fundamentales, a saber:

- a) el respeto a la autonomía, que exige que a quienes tienen la capacidad de considerar detenidamente el pro y el contra de sus decisiones se les debe tratar con el debido respeto por su capacidad de autodeterminación, y
- b) la protección de las personas con autonomía menoscabada o disminuida, que exige que quienes sean dependientes o vulnerables reciban resguardo contra el daño o el abuso.

La búsqueda del bien se refiere a la obligación ética de lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación. Este principio da origen a normas que estipulan que los riesgos de la investigación sean razonables frente a los beneficios previstos, que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes para realizar la investigación y para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella. La búsqueda del bien además significa condenar todo acto en que se inflija daño en forma deliberada a las personas; este aspecto de la búsqueda del bien se expresa a veces como un principio distinto, la no maleficencia (no causar daño).

La justicia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que es moralmente correcto y apropiado, de dar a cada persona lo que le corresponde. En la ética de la investigación con seres humanos el principio se refiere sobre todo a la justicia distributiva, que exige la distribución equitativa tanto de los costos como de los beneficios de la participación en actividades de investigación. Las diferencias que puedan ocurrir en esa distribución se justifican sólo si se basan en distinciones que sean pertinentes desde el punto de vista moral, como lo es la vulnerabilidad. La "vulnerabilidad" se refiere a la acentuada incapacidad de una persona de proteger sus propios intereses debido a impedimentos tales como imposibilidad para dar un consentimiento informado, no poder recurrir a otra forma de obtener atención médica o de satisfacer otras necesidades costosas, o ser un miembro de nivel inferior o subordinado de un grupo jerárquico. Por consiguiente, se deben establecer disposiciones especiales para la protección de los derechos y el bienestar de las personas vulnerables.

PREAMBULO

El término "investigación" se refiere a un tipo de actividades destinadas a crear conocimientos generalizables o contribuir a ellos. Los conocimientos generalizables consisten en teorías, principios o relaciones, o la acumulación de información en la cual están basados, que pueden corroborarse por medio de métodos científicos aceptados de observación e inferencia. En el presente contexto el término "investigación" incluye estudios médicos y conductuales concernientes a la salud humana.

Habitualmente la palabra "investigación" va modificada por el adjetivo "biomédica" para indicar que la referencia es a la investigación relacionada con la salud.

Los avances en materia de atención médica y prevención de las enfermedades dependen de la manera en que se entiendan los procesos fisiológicos y patológicos o los resultados de los estudios epidemiológicos, y exigen en algún momento la experimentación en seres humanos. La recopilación, análisis e interpretación de datos obtenidos de actividades de investigación en seres humanos contribuyen en forma apreciable al mejoramiento de la salud humana.

La investigación en seres humanos comprende la que se lleva a cabo junto con la atención al paciente (investigación clínica) y la que se realiza en pacientes u otras personas, o con datos pertinentes a ellos, exclusivamente para contribuir a los conocimientos generalizables (investigación biomédica no clínica). La investigación se define como "clínica" si uno o más de sus componentes tiene por finalidad ser diagnóstico, profiláctico o terapéutico para la persona que se somete a dicha investigación. Invariablemente, en la investigación clínica, hay también componentes que tienen como finalidad no ser diagnósticos, profilácticos o terapéuticos; como ejemplos se pueden mencionar la administración de placebos y la realización de ensayos de laboratorio aparte de aquellos requeridos para cumplir los fines de la atención médica. Por lo tanto, se usa en el presente documento la expresión "investigación clínica" más bien que "investigación terapéutica".

La investigación en seres humanos comprende lo siguiente:

Estudios de un proceso fisiológico, bioquímico o patológico, o de la respuesta a un procedimiento específico-ya sea físico, químico o psicológico-en personas sanas o en pacientes;

Ensayos controlados de medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas en grupos más grandes de personas, cuya finalidad sea demostrar una respuesta generalizable específica a esas medidas en una situación de variación biológica individual:

Estudios cuya finalidad sea determinar las consecuencias para las personas y comunidades de la adopción de medidas preventivas o terapéuticas específicas; y

Estudios pertinentes al comportamiento humano relacionado con la salud en diversas circunstancias y ambientes.

La investigación realizada en seres humanos puede emplear la observación o un procedimiento físico, químico o psicológico; puede también generar registros o archivos o hacer uso de registros existentes que contengan información biomédica o de otro tipo acerca de personas que pueden o no ser identificables a partir de esos registros o información. El uso de dichos archivos y la protección de la confidencialidad de los datos obtenidos de ellos se analizan en la obra ya citada *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (CIOMS, 1991).

La investigación realizada en seres humanos incluye también aquella en que se manejan factores ambientales en una forma en que podrían afectar a personas expuestas de manera fortuita. La investigación se define en términos generales con el propósito de abarcar estudios de organismos patógenos y sustancias químicas tóxicas que se investigan con fines relacionados con la salud.

La investigación realizada en seres humanos debe distinguirse de la práctica de la medicina, la salud pública y otras formas de atención de la salud cuya finalidad es contribuir directamente a la salud de las personas o comunidades. Puede confundir a los posibles participantes en una investigación científica el hecho que la investigación y la práctica se realicen simultáneamente, como en los casos en que el objetivo de la investigación es obtener nueva información acerca de la eficacia de un medicamento u otra modalidad terapéutica, diagnóstica o preventiva.

La investigación en seres humanos debe ser realizada, o estrictamente supervisada, sólo por investigadores calificados y experimentados y de conformidad con un protocolo que señale claramente lo siguiente: el objetivo de la investigación; las razones para proponer que se haga con seres humanos; cuál es la naturaleza y el grado de cualquier riesgo conocido que pueda afectar a los participantes; la procedencia de las personas a quienes se recurrirá para la investigación, y los medios propuestos para asegurar que su consentimiento sea voluntario e informado. El protocolo debe ser evaluado desde los puntos de vista científico y ético por uno o más organismos examinadores debidamente constituidos, que sean independientes de los investigadores.

Las nuevas vacunas y medicamentos, antes de su aprobación para su uso general, deben someterse a prueba en seres humanos por medio de ensayos clínicos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES

Pauta 1: Consentimiento informado En todos los casos de investigación biomédica realizada en seres humanos, el investigador debe obtener el consentimiento informado de quien presumiblemente participará en la investigación; en el caso de una persona que no sea capaz de dar un consentimiento informado, el investigador debe obtener el consentimiento por poder de un representante debidamente autorizado.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 1

Consideraciones generales. El consentimiento informado lo otorga una persona competente que haya recibido la información necesaria, que haya entendido debidamente la información, y que, después, de estudiarla, haya llegado a una decisión sin que se la haya sometido a coerción, influencia indebida o inducción, o intimidación.

El consentimiento informado se basa en el principio de que las personas competentes tienen derecho a decidir libremente si tomarán parte en una investigación. El consentimiento informado protege la libertad de elección de una persona y respeta su autonomía.

En sí mismo, el consentimiento informado es una protección imperfecta para la persona, y debe siempre complementarse por medio de una evaluación ética independiente de los protocolos de investigación. Además, muchas personas, tales como niños pequeños, muchos adultos con graves trastornos mentales o conductuales, y muchas otras personas que no están del todo familiarizadas con los conceptos médicos modernos, están limitadas en su capacidad de dar un consentimiento debidamente informado. Puesto que su consentimiento podría implicar una participación pasiva y sin capacidad de comprensión, los investigadores no deben por ningún motivo presumir que el consentimiento otorgado por esas personas vulnerables es válido, sin la aprobación previa de un organismo independiente de evaluación ética. Cuando una persona es incapaz de tomar una decisión informada en cuanto a participar en una investigación, el investigador debe obtener el consentimiento de su apoderado, es decir, su tutor legal u otro representante debidamente autorizado.

Cuando las características de la investigación no implican más que un riesgo mínimo, vale decir, un riesgo que no es más probable ni mayor que el que se asocia a los exámenes médicos o psicológicos de rutina, y no resulta factible obtener un consentimiento informado de cada persona (por ejemplo, en los casos en que la investigación implica solamente extraer datos de las fichas médicas de la persona), el comité de evaluación ética puede prescindir de algunos o de todos los elementos que constituyen el consentimiento informado. Los investigadores no deben jamás iniciar una investigación en seres humanos sin obtener dicho consentimiento de cada persona, a menos que hayan recibido la aprobación explícita para hacerlo de un comité de evaluación ética.

Pauta 2: Información esencial para los posibles participantes en una investigación Antes de solicitar el consentimiento de una persona para su participación en una investigación, el investigador debe proporcionarle la siguiente información, en un lenguaje que esa persona sea capaz de entender:

que se invita a cada persona a ser participante de una investigación, y los objetivos y métodos de la investigación;

la duración prevista de la participación de la persona;

los beneficios que razonablemente podrían preverse en favor del participante o de otras personas, como resultado de la investigación;

todo riesgo o molestia previsible que pueda afectar a la persona, asociado con su participación en la investigación; --todo otro procedimiento o tratamiento que pudiese ser tan ventajoso para el participante como el procedimiento a tratamiento que se somete a prueba;

la medida en que se mantendrá la confidencialidad de los archivos en los que se identifique al participante;

el grado de responsabilidad que pueda caberle al investigador en cuanto a proporcionar atención médica al participante;

que se ofrecerá terapia gratuita en caso de lesiones de tipo específico relacionadas con la investigación;

si se indemnizará al participante o a su familia o a personas dependientes del mismo en caso de invalidez o muerte como resultado de dichas lesiones, y

que la persona es libre de negarse a participar y tendrá la libertad de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de beneficios a los cuales en otras circunstancias tendría derecho.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 2

Proceso. La obtención del consentimiento informado es un proceso que comienza cuando se hace el contacto inicial con un posible participante y continúa durante todo el estudio. Informando a los participantes, repitiendo y explicando, contestando sus preguntas a medida que surgen, y asegurándose de que cada procedimiento es entendido por cada uno de ellos, el equipo de investigación no sólo obtiene el consentimiento informado de los participantes sino que además manifiesta un profundo respeto por su dignidad.

Lenguaje. Informar al participante no debe ser simplemente una recitación ritual del contenido de un formulario. Más bien, el investigador debe transmitir la información en palabras que concuerden con el nivel de comprensión de la persona. El investigador debe tener presente que la capacidad de comprender la información necesaria para otorgar un consentimiento informado depende de la madurez, inteligencia, instrucción y racionalidad del posible participante.

Comprensión. El investigador debe entonces asegurarse de que el posible participante ha entendido satisfactoriamente la información. Esta obligación se toma más seria a medida que aumenta el riesgo para la persona. En algunos casos, el investigador podría realizar una prueba oral o escrita para verificar si la información se ha entendido suficientemente.

Beneficios. En una investigación cuya finalidad es evaluar vacunas, medicamentos u otros productos, se debe señalar a los participantes si el producto se pondrá a su disposición en caso de resultar ser seguro y eficaz, y la forma en que se hará. Se les debe decir si tendrán acceso continuo al producto entre el fin de su participación en la investigación y el tiempo de aprobación del producto para su distribución general, y si lo recibirán en forma gratuita o deberán pagarlo.

Riesgos. En el caso proyectos complejos de investigación puede no ser factible ni conveniente informar cabalmente a los posibles participantes acerca de todo riesgo posible. Sin embargo, se les debe informar acerca de todos los riesgos que una persona razonable podría considerar importantes para adoptar una decisión en cuanto a participar. La opinión de un investigador respecto de qué riesgos se considerarán importantes debe ser evaluada y aprobada por el comité de ética (véase la pauta 3). Los participantes que deseen información adicional deben tener la oportunidad de hacer preguntas.

La responsabilidad de los investigadores en materia de atención médica. Si el investigador es un médico, se debe indicar claramente al participante si aquél actuará sólo como investigador o como investigador y médico del participante. Sin embargo, un investigador que acepte actuar como médico-investigador asume todas las responsabilidades jurídicas y éticas que tendría el médico de atención primaria del participante. En ese caso, si el participante se retira de la investigación debido a complicaciones relacionadas con ella o en el ejercicio del derecho de retirarse sin pérdida de beneficios, el médico tiene la obligación de seguir proporcionándole atención médica u ocuparse de que éste reciba la atención necesaria en la comunidad o sistema de atención de salud del distrito, u ofrecer ayuda para encontrar otro médico.

Si el investigador va a actuar solamente como tal, se debe aconsejar al participante que busque todo tipo de atención médica fuera del ámbito de la investigación.

Otras consideraciones. Si desea mayores detalles acerca de la obligación de proporcionar indemnización económica en el caso de muerte o invalidez, como resultado de formas específicas de lesiones relacionadas con la investigación, vea la pauta 13. En la pauta 12 se analiza más a fondo la confidencialidad.

Pauta 3: Obligaciones de los investigadores con respecto al consentimiento informado El investigador tiene el deber de:

comunicar al posible participante toda la información necesaria para que otorgue un consentimiento debidamente informado;

dar al posible participante una oportunidad plena de hacer preguntas, y estimularlo a que lo haga;

excluir la posibilidad de un engaño injustificado, de una influencia indebida o de intimidación;

procurar el consentimiento sólo después de que el posible participante tenga un conocimiento suficiente de los hechos pertinente y de las consecuencias de su participación, y haya tenido suficiente oportunidad de considerar su participación;

como regla general, obtener de cada posible participante un formulario firmado como prueba de su consentimiento informado, y

renovar el consentimiento informado de cada participante si ocurren cambios importantes de las condiciones o procedimientos de la investigación.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 3

Información necesaria. Los criterios mínimos acerca de la información que debe recibir el participante son los que se estipulan en las pautas 2 y 3. Otros tipos de información que debe entregarse incluyen las razones para seleccionar posibles participantes (normalmente porque tienen ciertas enfermedades o no tienen ninguna enfermedad aparente) y ciertas características del diseño de la investigación (por ejemplo, distribución al azar, técnica de doble ciego, casos-control), expresadas en un lenguaje que las personas puedan entender. Más abajo, en los comentarios sobre varias otras pautas, se sugieren tipos de información complementarios que deben entregarse en algunas circunstancias. En general, el criterio para comunicar información es que debe hacerse cuando una persona sensata la considere importante para decidir si otorga el consentimiento. Los investigadores y comités de ética deben determinar conjuntamente lo que debe comunicarse en relación con estudios específicos.

Oportunidad de hacer preguntas. El investigador debe estar preparado para contestar todas las preguntas del posible participante acerca de la investigación propuesta. Toda restricción de la facultad de la persona de hacer preguntas y recibir respuestas antes o durante la investigación socava la validez del consentimiento informado.

Engaño. A veces, para asegurar la validez de la investigación, se desorienta deliberadamente a los participantes. En la investigación biomédica, el engaño en su mayor parte adopta la forma de retención de información sobre el propósito de los procedimientos; por ejemplo, a los participantes en ensayos clínicos a menudo no se les comunica el propósito de las pruebas realizadas para verificar si cumplen o no con los requisitos del protocolo, para evitar que al saberlo modifiquen su comportamiento invalidando los resultados del protocolo. En la mayoría de esas situaciones se pide a los posibles participantes que consientan en permanecer sin información sobre el propósito de algunos procedimientos hasta que se haya completado la investigación; en otros casos, debido a que una solicitud de permiso para retener información pondría en peligro la validez de la investigación, no se hace saber a los posibles participantes que se ha retenido información hasta que se completa la investigación.

Mentir a los participantes es una táctica que no se emplea comúnmente en la investigación biomédica. Sin embargo, los científicos sociales y del comportamiento pueden deliberadamente dar información falsa a los participantes para estudiar sus actitudes y comportamiento; por ejemplo, hay científicos que han pretendido ser pacientes para estudiar el comportamiento de los profesionales de la salud y pacientes en su medio natural.

No es admisible engañar al participantes en proyectos de investigación que representen para esa persona algo más que un riesgo mínimo de lesión. Cuando el engaño es indispensable para los métodos de un experimento, el investigador debe demostrar ante un comité de ética que ningún otro método de investigación sería adecuado, que se podrían lograr avances considerables como resultado de la investigación, y que no se ha retenido ninguna información que, de ser divulgada, pudiese causar que una persona sensata se desistiese de participar. El comité de ética, junto con el investigador, deben determinar si se debe informar a los participantes, y de qué forma, acerca del engaño luego de terminarse la investigación. La información normalmente supone explicar las razones del engaño. A un participante que desaprueba haber sido engañado se le ofrece generalmente la oportunidad de negarse a permitir que el investigador use la información obtenida.

Influencia indebida. El investigador debe procurar impedir que se ejerza influencia indebida sobre el participante. Sin embargo, no es nítida la línea divisoria entre una persuasión justificable y el uso de influencia indebida. El investigador no debe dar al posible participante ninguna seguridad injustificable acerca de los beneficios, riesgos o inconveniencias de la investigación. Un ejemplo de influencia indebida sería inducir a un pariente cercano a un dirigente comunitario a influir en una decisión del posible participante, o amenazar con no proporcionar servicios de salud. Véase también la pauta 4.

Intimidación. Cualquier forma de intimidación invalida el consentimiento informado. Los posibles participantes que son pacientes a menudo dependen del investigador para su atención médica, y a ojos de ellos el investigador tiene cierto grado de credibilidad. Si el protocolo de investigación tiene un componente terapéutico, la influencia del investigador en ellos puede ser considerable. Pueden temer, por ejemplo, que negarse a participar perjudique su relación con el investigador. Este debe asegurar a los posibles participantes que su decisión respecto de participar no afectará la relación terapéutica o cualquier otro beneficio a que tengan derecho.

La documentación del consentimiento. El consentimiento se puede expresar en diversas formas. El participante puede dar a entender su consentimiento mediante actos voluntarios, expresar su consentimiento en forma oral o firmar un formulario de consentimiento. Como regla general, la persona debe firmar un formulario de consentimiento o, en el caso de incapacidad, debe hacerlo un tutor legal u otro representante debidamente autorizado. El comité de ética puede aprobar el desistimiento del requisito de un formulario de consentimiento firmado si la investigación no representa más que un riesgo mínimo y si los procedimientos que se utilizarán son solamente aquéllos para los cuales habitualmente no se exigen, fuera del ámbito de la investigación, formularios de consentimiento firmados. Puede también aprobarse el desistimiento cuando la existencia de un consentimiento firmado constituya una amenaza injustificada a la confidencialidad de los participantes. En algunos casos, especialmente cuando la información es complicada, es aconsejable entregar a los participantes hojas informativas; éstas pueden semejarse a los formularios de consentimiento en todo respecto salvo que no se les exige a los participantes firmarlos.

Continuación del consentimiento. El consentimiento inicial debe renovarse cuando ocurren cambios importantes en las condiciones o en los procedimientos de la investigación. Por ejemplo, puede haber surgido nueva información, ya sea proveniente del estudio o fuera de él, sobre los riesgos o beneficios de las terapias que se someten a prueba o sobre las alternativas a dichas terapias. Se debe dar esa información a los participantes. En muchos ensayos clínicos, no se revela la información a los participantes e investigadores hasta la finalización del estudio. Ello es éticamente aceptable si los datos son supervisados por un comité encargado de verificar los datos y la seguridad (véase la pauta 14) y un comité de ética ha aprobado la decisión de que no se divulguen.

Pauta 4: Incentivos a participar Se puede pagar a los participantes por las molestias sufridas y el tiempo empleado, y se les deben rembolsar los gastos en que puedan haber incurrido en relación con su participación en actividades de la investigación; pueden también recibir servicios médicos gratuitos. Los pagos, sin embargo, no deben ser tan elevados como para inducir a los posibles participantes a consentir en forma irreflexiva a tomar parte en la investigación ("incentivos indebidos"). Todos los pagos, reembolsos y servicios médicos que se proporcionen a los participantes en una investigación deben ser aprobados por un comité de ética.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 4

Remuneración aceptable. A los participantes en actividades de investigación se les pueden rembolsar sus gastos de transporte y de otro tipo y otorgárseles una asignación módica por las molestias sufridas durante su participación en la investigación. Además, los investigadores pueden proporcionarles servicios médicos y el uso de instalaciones, y realizar procedimientos y exámenes en forma gratuita, siempre que se lleven a cabo en conexión con la investigación.

Remuneración inaceptable. Los pagos en dinero o en especie a los participantes en una investigación no deben ser tan elevados como para persuadirles a correr riesgos innecesarios o a ofrecerse como voluntarios en forma irreflexiva. Los pagos o recompensas que socavan la capacidad de una persona para ejercer su libertad de elegir invalidan el consentimiento. Puede ser difícil distinguir entre remuneración adecuada e influencia indebida para que alguien participe en una investigación. Una persona sin empleo o un estudiante puede considerar una remuneración de manera diferente que una persona que tiene un trabajo. Alguien que no tenga acceso a atención médica puede ser objeto de una presión indebida para que participe en una investigación sólo para recibir esa atención médica. Por consiguiente, las remuneraciones monetarias y en especie deben evaluarse teniendo en cuenta las tradiciones de la cultura y población específicas en cuyo ámbito se ofrecen, para determinar si

constituyen influencia indebida. El comité de evaluación ética será normalmente el mejor árbitro de lo que constituye una remuneración material razonable en circunstancias especiales.

Personas legalmente incompetentes. Las personas incompetentes pueden ser vulnerables a la explotación con fines de ganancias pecuniarias por los tutores. A un tutor al que se le solicite que dé un consentimiento como apoderado de una persona incompetente no se le debe ofrecer remuneración excepto un reembolso por concepto de gastos de poca monta.

Personas que se retiran del estudio. Cuando un participante se retira de una investigación por razones relacionadas con el estudio mismo, o se debe retirar por razones de salud, el investigador debe pagarle como si hubiera participado plenamente. Cuando un participante se retira por cualquier otra razón, el investigador debe pagar en proporción a su participación. Un investigador que debe retirar a un participante del estudio por incumplimiento deliberado tiene derecho a retener parte o la totalidad del pago.

Pauta 5: Investigación en la que participan niños.

Antes de emprender una investigación en la que participarán niños, el investigador debe asegurar lo siguiente:

no se hará participar a niños en una investigación que podría perfectamente realizarse en adultos; el propósito de la investigación es obtener conocimientos pertinentes a las necesidades de salud de los niños;

uno de los padres o tutor legal de cada niño ha otorgado su consentimiento en calidad de apoderado;

el consentimiento de cada niño se ha obtenido en la medida de su capacidad;

la negativa del niño a participar en actividades de investigación debe siempre respetarse a menos que, según el protocolo de la investigación, el niño reciba terapia para la cual no hay una alternativa aceptable desde el punto de vista médico;

el riesgo que representan las intervenciones cuyo objetivo no es beneficiar al niño es bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que se obtendrán, y

es probable que las intervenciones cuyo objetivo es proporcionar un beneficio terapéutico sean al menos tan ventajosas para el niño como cualquier otra alternativa que exista.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 5

Justificación de la participación de niños. La participación de niños es indispensable para la investigación de enfermedades de la niñez y afecciones a las cuales los niños son especialmente susceptibles. Los objetivos de la investigación deben ser pertinentes a las necesidades de salud de los niños.

Consentimiento del niño. Debe procurarse la buena disposición del niño a cooperar, después de que se le haya informado en la medida en que su madurez e inteligencia lo permitan. La edad a la cual un niño pasa a ser legalmente competente para otorgar su consentimiento difiere considerablemente de una jurisdicción a otra; en algunos países la "edad de consentimiento" estipulada en sus diferentes provincias, estados u otras subdivisiones políticas varía considerablemente. A menudo los niños que aún no han alcanzado la edad de consentimiento legalmente establecida pueden entender las implicancias del consentimiento informado y someterse a los procedimientos necesarios; pueden por lo tanto con conocimiento de causa acceder a participar en una investigación. Dicho asentimiento es insuficiente para permitir la participación en una investigación, salvo que lo complementa el consentimiento de un apoderado: uno de los padres, tutor legal u otro representante debidamente autorizado.

Se debe seleccionar a niños mayores que tengan la capacidad de otorgar un consentimiento informado antes que a niños menores o criaturas, salvo que haya razones científicas importantes relacionadas con la edad para hacer participar primero a niños más pequeños. La objeción de un niño a participar en una investigación debe siempre respetarse incluso si uno de los padres otorga un consentimiento en calidad de apoderado, a menos que según el protocolo de la investigación se proporcione al niño terapia para la cual no hay una alternativa médica aceptable; en tal caso, los padres o tutores pueden ser debidamente autorizados a hacer caso omiso de las objeciones del niño, sobre todo si éste es muy pequeño o inmaduro.

Consentimiento de uno de los padres o tutor en calidad de apoderado. El investigador debe obtener el consentimiento de uno de los padres o tutor en calidad de apoderado de conformidad con las leyes o

procedimientos estipulados en el lugar o país. Se puede presumir que los niños mayores de 13 años por lo general son capaces de otorgar un consentimiento informado, pero éste debe ir acompañado del consentimiento de uno de los padres o tutor en calidad de apoderado, salvo que esto no esté dispuesto por una ley local.

Observación de la investigación por uno de los padres. Uno de los padres o tutor que otorgue su consentimiento en calidad de apoderado para que un niño participe en una investigación debe recibir la oportunidad de observar la investigación a medida que se desarrolla, de modo de poder retirar al niño si él decide que eso es lo más conveniente para el menor.

Apoyo psicológico y médico. Las actividades de investigación en que participen niños deben llevarse a cabo en lugares en los que el niño y el padre o madre puedan obtener apoyo médico y psicológico adecuado. Como protección complementaria para los niños, un investigador puede, cuando sea factible, obtener la asesoría del médico de cabecera del menor u otro profesional de la salud acerca de materias concernientes a la participación del niño en la investigación.

Justificación de los riesgos. Los procedimientos cuyo objetivo sea proporcionar un diagnóstico directo o un beneficio terapéutico o preventivo al niño-participante deben estar justificados por la expectativa de que serán por lo menos tan ventajosos para él, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios, como cualquier otra alternativa. Los riesgos deben justificarse en relación con los beneficios previstos para el niño.

El riesgo de intervenciones cuyo objetivo no represente un beneficio directo para el niño-participante debe justificarse en relación con los beneficios previstos para la sociedad (conocimientos generalizables). Comúnmente, el riesgo de dichos procedimientos debe ser mínimo, es decir, no más probable ni mayor que el riesgo asociado con un examen médico o psicológico rutinario practicado en esos niños. Cuando un comité de evaluación ética se persuade de que el objetivo de la investigación es suficientemente importante, se pueden permitir ligeros aumentos del nivel mínimo de riesgo.

Pauta 6: Investigación en la que participan personas con trastornos mentales o conductuales Antes de emprender una investigación en la que se contemple la participación de personas con trastornos mentales o conductuales y por lo tanto no estén en condiciones de otorgar un consentimiento debidamente informado, el investigador debe cerciorarse de lo siguiente:

esas personas no participarán en actividades de investigación que podrían igualmente llevarse a cabo en personas en plena posesión de sus facultades mentales;

el propósito de la investigación es obtener conocimientos pertinentes a las necesidades de salud de las personas con trastornos mentales o conductuales;

se ha obtenido el consentimiento de cada participante en la medida de su capacidad, y siempre se respeta la negativa de un posible participante a tomar parte en una investigación no clínica;

en el caso de participantes legalmente incompetentes, se obtiene el consentimiento informado del tutor legal u otra persona debidamente autorizada;

el grado de riesgo atribuido a los procedimientos cuyo objetivo no sea beneficiar al participante es bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que se obtendrán, y

es probable que los procedimientos cuyo objetivo es proporcionar un beneficio terapéutico sean al menos tan ventajosos para la persona como cualquier otra opción.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 6

Consideraciones generales. Si bien los dos grupos difieren en muchos sentidos, las condiciones éticas analizadas anteriormente en el caso de los niños se aplican en general a las personas que no están en condiciones de otorgar un consentimiento adecuadamente informado a causa de trastornos mentales o conductuales. No deben participar jamás en actividades de investigación que podrían realizarse igualmente en personas adultas en plena posesión de sus facultades mentales. Sin embargo, estas personas son sin duda las únicas personas adecuadas para participar en numerosas investigaciones sobre los orígenes y el tratamiento de ciertos trastornos graves de la mente o de la conducta.

Consentimiento de la persona. Las personas con trastornos mentales o conductuales pueden no tener la capacidad de otorgar un consentimiento suficientemente informado. Debe procurarse la cooperación voluntaria de estos participantes en la medida en que lo permita su estado mental y siempre debe respetarse toda objeción suya a tomar parte en una investigación no clínica. Cuando el objetivo de una intervención con fines de investigación es que sea beneficiosos para el participante desde un punto de

vista terapéutico, la objeción de este último debe respetarse, salvo que no haya una alternativa médica razonable y la legislación local permita desestimar la objeción.

Consentimiento del tutor en calidad de apoderado. La Declaración de Helsinki señala que "En el caso de incompetencia legal, se debe obtener el consentimiento informado del tutor legal, de conformidad con la legislación nacional. En los casos en que la incapacidad física o mental hace imposible obtener el consentimiento informado..el permiso otorgado por el pariente responsable reemplaza al del posible participante de acuerdo con la legislación nacional" (Artículo I.11).

Se debe procurar obtener la conformidad del miembro más cercano de la familia--ya sea el cónyuge, uno de los padres, un hijo adulto o un hermano--, pero su valor suele ser dudoso, especialmente dado que para las familias a veces las personas con trastornos mentales o conductuales son cargas no aceptadas de buen grado. En el caso de una persona enviada a una institución especial por orden judicial, puede ser necesario obtener autorización legal para que ella participe en actividades de investigación.

Enfermedad grave de personas que no están en condiciones de otorgar un consentimiento suficientemente informado debido a trastornos mentales o conductuales. A las personas que sufren una enfermedad grave o están en riesgo de adquirirla, como una infección por el VIH, el cáncer o la hepatitis, no se las debe privar de los posibles beneficios de los medicamentos, vacunas o dispositivos surgidos de la investigación que muestren indicios de beneficios terapéuticos o preventivos, sobre todo cuando no se cuenta con una terapia o prevención mejor o equivalente. Su derecho al acceso a dicha terapia o prevención se justifica éticamente por las mismas razones con que se justifica ese derecho en el caso de otros grupos vulnerables (véase la pauta 10). Las personas que no pueden otorgar un consentimiento suficientemente informado debido a trastornos mentales o conductuales no son, en general, adecuadas para participar en ensayos clínicos formales, salvo en aquéllos formulados para responder a sus necesidades específicas de salud. La infección directa del cerebro por el VIH puede tener como resultado el daño mental; en al caso de pacientes así afectados, en ensayo clínico de medicamentos, vacunas y otros procedimientos destinados al tratamiento o prevención de dicho daño puede ser aprobado por un comité de ética.

Incapacidad prevista de otorgar un consentimiento informado. Cuando se pueda predecir dentro de límites razonables que una persona competente perderá la capacidad de tomar decisiones válidas en cuanto a recibir atención médica, como es el caso de las manifestaciones iniciales del mal de Alzheimer, se puede pedir a esa persona que estipule las condiciones, si las hay, según las cuales ella consentiría a participar en una investigación cuando no esté en condiciones de comunicarse, y designar a una persona que otorgará el consentimiento en su nombre de conformidad con los deseos expresados previamente por el participante.

Pauta 7: Investigación en la que participan personas que están en prisión A los presos gravemente enfermos o en peligro de enfermar gravemente no se les debe negar en forma arbitraria el acceso a medicamentos, vacunas u otros elementos de investigación que representen una buena perspectiva de beneficio terapéutico o preventivo.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 7

Consideraciones generales. La pauta 7 no tiene como fin respaldar la participación de personas que estén en prisión en experimentos de investigación. La participación de presos en forma voluntaria en investigación biomédica se permite en muy pocos países y aún en ello es una práctica controvertida.

Quienes abogan por permitir a los presos participar en una investigación sostienen que ellos constituyen un grupo especialmente adecuado, en el sentido de que viven en un medio físico y psicológico uniforme; que a diferencia de los grupos de población móviles a con empleo de jornada complete, tienen tiempo de participar en experimentos a largo plazo, y que consideran dicha participación un alivio del tedio o de la vida de prisión, una prueba de su valía social y una oportunidad de obtener un pequeño ingreso.

Quienes se oponen alegan que el consentimiento de las personas en prisión no puede ser válido, en cuanto a que está influido por la esperanza de una recompensa u otras expectativas, como una libertad condicional en breve plazo.

Si bien ninguna de las declaraciones internacionales impide a los presos participar en investigación biomédica, los contradictorios aunque persuasivos argumentos son un impedimento para llegar a una

recomendación de consenso internacional. Sin embargo, donde la práctica está permitida, deben existir disposiciones para evaluar los proyectos de investigación en forma independiente.

Los presos y las enfermedades graves. A los presos que sufren una enfermedad grave o estén en riesgo de contraerla, tales como la infección por el VIH, el cáncer o la hepatitis, no se los debe privar de los posibles beneficios de los medicamentos, vacunas o dispositivos en experimentación, especialmente cuando no se dispone de productos de mejor calidad o equivalentes. Su derecho al acceso a dicha forma de terapia y prevención se justifica éticamente por las mismas razones que justifican el derecho de otros grupos vulnerables (véase la pauta 10). No obstante, puesto que no hay ninguna enfermedad que sólo afecte a los presos, no se pueden sostener argumentos semejantes a aquéllos que aducen que los niños y las personas con trastornos mentales o conductuales son adecuados para ensayos clínicos.

Pauta 8: Investigación en la que participan personas de comunidades subdesarrolladas. Antes de emprender una investigación en la que participen personas de comunidades subdesarrolladas, ya sea en países en desarrollo o desarrollados, el investigador debe asegurarse lo siguiente:

por regla general no se hará participar a personas de comunidades subdesarrolladas en ensayos que pudiesen realizarse razonablemente bien en comunidades desarrolladas;

la investigación es adecuada a las necesidades de salud y a las prioridades de la comunidad en la que se llevará a cabo;

se harán todos los esfuerzos necesarios para garantizar el imperativo ético de que el consentimiento de las personas debe ser informado, y

los protocolos de investigación deben haber sido examinados y aprobados por un comité de evaluación ética que cuente entre sus miembros o consultores con personas que están cabalmente familiarizadas con las costumbres y tradiciones de la comunidad.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 8

Consideraciones generales. Hay enfermedades que rara vez o nunca ocurren en los países o comunidades económicamente desarrollados y que en cambio cobran un alto precio en términos de morbilidad, invalidez o muerte en algunas comunidades que están social y económicamente en peligro de que se las explote con fines de investigación. Se necesita realizar investigación sobre la prevención y tratamiento de dichas enfermedades, la que, en general, se debe llevar a cabo en gran medida en los países y comunidades en riesgo.

Las implicaciones éticas de la investigación en que participan seres humanos son idénticas en principio dondequiera que se emprenda la actividad: se relacionan con el respeto por la dignidad de cada participante así como el respeto por las comunidades, y la protección de los derechos y bienestar de los participantes. La evaluación de los riesgos inherentes es un aspecto primordial. Sin embargo, existen una serie de otras consideraciones que atañen, especialmente a las actividades de investigación emprendidas en comunidades subdesarrolladas de países ya sea en desarrollo o avanzados, por investigadores y patrocinadores de estos últimos países o de instituciones avanzadas, por investigadores y patrocinadores de estos últimos países o de instituciones avanzadas de países en desarrollo.

Las personas y familias de esas comunidades están expuestas a la explotación por diversas razones. Algunas de ellas pueden ser en cierta medida incapaces de otorgar un consentimiento informado por ser analfabetos, por no estar familiarizados con los conceptos médicos empleados por los investigadores, o por vivir en comunidades en las que no se está familiarizado con los procedimientos propios de las deliberaciones relativas al consentimiento informado, o dichos procedimientos son ajenos a la idiosincrasia de la comunidad. Es posible que algunos investigadores quieran aprovechar la carencia que existe en la mayoría de los países en desarrollo, de reglamentos bien formulados o de comités de evaluación ética que pudiesen demorar el acceso a personas que podrían participar en una investigación; a otros puede resultarles menos costoso en términos económicos llevar a cabo en países en desarrollo actividades de investigación orientadas a desarrollar medicamentos y otros productos para los mercados de los países desarrollados.

La pauta 8 se ha escrito bajo el supuesto de que la investigación en los países en desarrollo o en las comunidades subdesarrolladas será llevada a cabo generalmente por investigadores de los países avanzados y patrocinada por organismos de los mismos países o de comunidades avanzadas de países en desarrollo. Dichos investigadores o patrocinadores pueden encontrarse con prácticas que se

considerarían inmorales en sus propios países. Esto debe preverse y la diversidad de respuestas aceptables de los patrocinadores e investigadores debe detallarse en el protocolo presentado a un comité de ética para su evaluación y aprobación.

Los investigadores deben respetar las normas éticas de sus propios países y las expectativas culturales de las sociedades en las que se realiza una investigación, a menos que ello implique la violación de una regla moral superior. Los investigadores arriesgan dañar su reputación al emprender tareas que los países anfitriones hallan aceptables pero que en sus propios países causan resentimiento. De igual modo, pueden transgredir los valores culturales de los países anfitriones al atenerse sin cuestionamiento a las expectativas de sus propios países.

Naturaleza de la investigación. Para impedir la explotación de las personas y las familias de comunidades social y económicamente explotables, los patrocinadores e investigadores que deseen llevar a cabo en dichas comunidades actividades de investigación que pudiesen realizarse aceptablemente bien en comunidades desarrolladas deben convencer a sus comités de ética nacionales o locales, y en el caso de una investigación patrocinada externamente, al comité de ética correspondiente en el país anfitrión, de que la investigación no significará una explotación. Debe quedar explícita la razón por la cual se elige una comunidad subdesarrollada.

La investigación que se realice en comunidades subdesarrolladas debe responder a las necesidades y prioridades de esas comunidades en materia de salud. No debe agotar los recursos que la comunidad habitualmente dedica a la atención de salud de sus miembros. Si se va a desarrollar un producto, por ejemplo, un nuevo agente terapéutico, debe alcanzarse un claro entendimiento entre los investigadores, patrocinadores, representantes de los países colaboradores y dirigentes comunitarios acerca de lo que la comunidad puede esperar y qué se podrá proporcionar o no proporcionar durante la investigación y al final de ella. Dicho entendimiento debe lograrse antes del comienzo de la investigación, para asegurar que responda a las prioridades de la comunidad.

Como regla general, el organismo patrocinador debe garantizar que, a la terminación de un experimento exitoso, todo producto desarrollado se pondrá, dentro de límites razonables, a disposición de los habitantes de la comunidad subdesarrollada en que se llevó a cabo la investigación: las excepciones a esta regla general deben justificarse, y ser acordadas por todas las partes interesadas antes del comienzo de la investigación.

Los estudios sobre medicamentos correspondientes a la fase I y los estudios sobre vacunas de la fase II deban realizarse sólo en comunidades desarrolladas del país del patrocinador. En general, los ensayos de vacunas de la fase III y los de medicamentos de las fases II y III deben llevarse a cabo simultáneamente en la comunidad anfitriona y en el país patrocinador; pueden omitirse en este último a condición de que el propósito del medicamento a vacuna sea tratar a prevenir una enfermedad u otro trastorno que ocurre rara vez o no ocurre jamás en el país patrocinador.

Consentimiento informado. Deben realizarse todos los esfuerzos posibles por obtener el consentimiento informado de cada posible participante, de conformidad con las normas especificadas en las pautas 1 a 3, con el fin de asegurar que se respeten sus derechos. Por ejemplo, cuando debido a las dificultades de comunicación los investigadores no pueden lograr que los posibles participantes tomen plena conciencia de las repercusiones de su participación antes de otorgar un consentimiento informado, el consentimiento debe obtenerse a través de un intermediario fidedigno, como un dirigente comunitario confiable. En algunos casos pueden ser más adecuados otros mecanismos, aprobados por un comité de evaluación ética. Sea cual fuere la forma como se obtenga el consentimiento, se debe informar a todos los posibles participantes que su acción es enteramente voluntaria, y que son libres de negarse a tomar parte o de retirarse en cualquier momento sin por ello perder sus derechos. Se exige al investigador que se cerciore de que a cada posible participante se le comunique toda la información que se daría si el estudio se realizara en una comunidad desarrollada y, además, que se asegure de que se hagan todos los intentos para permitir al posible participante que entienda esta información; si no fuera así, no tendría sentido alguno asegurarle la libertad de negarse a participar o de retirarse del estudio.

Todo proyecto que implique el uso de las normas anteriores para informar, proporcionar ayuda para una mejor comprensión y asegurar la libertad de rehusar o retirarse debe ser aprobado por un comité de evaluación ética y complementado con otros medios que aseguren el respeto por los derechos de los posibles participantes.

Evaluación ética. La capacidad de juzgar la aceptabilidad ética de los distintos aspectos de un protocolo de investigación exige una comprensión cabal de las costumbres y tradiciones de una comunidad. El comité de ética debe tener como miembros o consultores a personas que tenga ese nivel de comprensión, de modo que el comité pueda evaluar los medios propuestos para obtener un consentimiento informado y respetar, por otro lado, los derechos de los posibles participantes. Esas personas deben estar en condiciones, por ejemplo, de actuar como intermediarios entre los investigadores y los participantes, de decidir si teniendo en cuenta las tradiciones de la comunidad en lo que respecta al intercambio de regalos, y de proporcionar protección a los datos y la información que los participantes consideren privada o delicada.

Aspectos relativos al VIH/SIDA. Tanto la infección por el VIH como el SIDA son endémicos en gran parte de los países y comunidades del mundo, ya sean desarrollados o en desarrollo. Algunas características del VIH/SIDA justifican la participación de personas de las comunidades subdesarrolladas en actividades de investigación epidemiológicas sobre la pandemia de VIH/SIDA, así como en otras cuyo objetivo sea ensayar posibles medicamentos y vacunas para su tratamiento y prevención. Esas características incluyen, entre otras, pruebas indicadores de que las modalidades de transmisión de la infección, y la historia natural de la enfermedad, pueden variar considerablemente entre una comunidad y otra. Además, las cepas del VIH son diferentes en diversas regiones del mundo, y la interpretación científica actual es que las diversas cepas pueden responder en forma diferente a las vacunas a los medicamentos. Si se realizara la investigación sólo en las comunidades a países desarrollados, los países en desarrollo podrían verse privados de muchos de los beneficios de dicha investigación. Por consiguiente, se debe estimular la participación en actividades de investigación relacionadas con el VIH/SIDA de habitantes de comunidades subdesarrolladas adecuadamente seleccionadas, siempre que sus derechos y su bienestar estén debidamente protegidos según se establece en la pauta 8.

Pauta 9: Consentimiento informado en el caso de estudios epidemiológicos Con respecto a diversos tipos de investigación epidemiológica el consentimiento informado individual es impracticable o desaconsejable. En esos casos, el comité de evaluación ética debe determinar si es éticamente aceptable proceder sin el consentimiento informado y si las medidas tomadas por el investigador son adecuadas para proteger la seguridad y respetar la vida privada de los participantes en la investigación, así como para mantener la confidencialidad de los datos.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 9

Consideraciones generales. Para los estudios epidemiológicos es normal que los investigadores logren el acuerdo y la cooperación de la autoridad nacional o local responsable de la salud pública en la población que se ha de someter a estudio. En el caso de una comunidad en la que es habitual una toma de decisiones colectiva, es también aconsejable obtener el acuerdo de la comunidad, por lo general a través de sus representantes elegidos.

Consentimiento informado. Los estudios epidemiológicos que requieren el análisis de documentos, como fichas clínicas, o de muestras "sobrantes" anónimas de sangre, orina, saliva o muestra de tejidos, pueden realizarse sin el consentimiento de las personas siempre que su derecho a la confidencialidad esté garantizado por los métodos del estudio.

Cuando el foco de un estudio es toda una comunidad más bien que personas individuales—por ejemplo, para poner a prueba el uso de un aditivo en el abastecimiento de agua de una comunidad, o un nuevo procedimiento a método médico, o un nuevo método de control de vectores patógenos, como ratas o mosquitos—el consentimiento o la negativa de una persona a exponerse a la intervención no tendría sentido a menos que la persona estuviera dispuesta a abandonar la comunidad. Sin embargo, las personas pueden rehusar someterse a métodos como cuestionarios a exámenes de sangre destinados a obtener datos para evaluar la intervención.

Cuando los estudios epidemiológicos implican el contacto personal entre los investigadores y los participantes corresponde aplicar los requisitos generales para el consentimiento informado. Cuando suponen la participación de personas principalmente como miembros de grupos de población, puede resultar aceptable no obtener el consentimiento informado de cada persona. En el caso de los grupos de población con estructuras sociales, costumbres comunes y autoridades reconocidas, el investigador tendrá que lograr la cooperación y obtener la conformidad de los dirigentes del grupo. En el caso de

grupos definidos exclusivamente desde el punto de vista demográfico o estadístico, sin autoridades ni representantes, el investigador debe demostrar en forma convincente al comité de ética que se protegerán estrictamente la seguridad de los participantes y la confidencialidad de la información obtenida.

No es necesario obtener un consentimiento para usar información de conocimiento público, pero es obligación del investigador saber que los países y las comunidades difieren con respecto a qué tipo de información sobre las personas se considera pública. Los investigadores que usan esa información deben evitar revelar datos que sean delicados desde el punto de vista personal.

En el caso de estudios de ciertas formas de comportamiento social, un comité de ética puede determinar que sería desaconsejable obtener el consentimiento informado, porque hacerlo frustraría el objetivo del estudio; por ejemplo, los posibles participantes, al ser informados del comportamiento que se someterá a estudio, modificarían su propio comportamiento. Al comité de ética debe constarle que habrá una protección adecuada de la confidencialidad y que la importancia de los objetivos de la investigación es proporcional a los riesgos para los participantes.

Los investigadores que se proponen llevar a cabo estudios epidemiológicos deben consultar la publicación titulada *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de Estudios Epidemiológicos) (CIOMS, 1991).

SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN

Pauta 10: Distribución equitativa de los costos y los beneficios Las personas o comunidades a las que se invitará a participar en actividades de investigación deben seleccionarse de tal manera que exista una distribución equitativa de los costos y los beneficios de la investigación. Se requiere una justificación especial para invitar a personas vulnerables y, si se las selecciona, se deben aplicar con particular estrictez medidas para proteger sus derechos y bienestar.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 10

Consideraciones generales. En general, la distribución equitativa de los costos y los beneficios de la participación en actividades de investigación no plantea problemas serios cuando los posibles participantes no incluyen a personas o comunidades vulnerables. Ocasionalmente, cuando el objetivo de la investigación es evaluar agentes terapéuticos sobre los que existe una percepción generalizada de que ofrecen considerables ventajas con respecto a los que ya se utilizan, puede ser adecuado difundir ampliamente la oportunidad de participar en la investigación o de establecer programas de divulgación para las personas o grupos que no tengan un acceso fácil a la información sobre los programas de investigación.

La distribución equitativa de los costos y beneficios de la participación en actividades de investigación es generalmente más difícil cuando los posibles participantes incluyen a personas o grupos vulnerables. Las personas consideradas tradicionalmente vulnerables son aquellas con una capacidad o libertad limitada para otorgar su consentimiento. Son materia de pautas específicas en este documento e incluyen a los niños, las personas que son incapaces de otorgar un consentimiento informado debido a trastornos mentales o conductuales y las que están recluidas en prisión. La justificación ética de su participación habitualmente requiere que los investigadores demuestren a plena satisfacción de los comités de ética que:

la investigación no podría realizarse aceptablemente bien en personas vulnerables;

el objetivo de la investigación es obtener conocimientos que se traducirán en un mejor diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades u otros problemas de salud característicos o peculiares del grupo vulnerable, ya sean los propios participantes u otros miembros del grupo vulnerable en situación similar;

a los participantes en la investigación y a otros miembros del grupo vulnerable de donde provienen se les garantizará generalmente el acceso, dentro de límites razonables, a todo producto preventivo, terapéutico o de diagnóstico que pueda resultar utilizable como resultado de la investigación;

los riesgos asociados con una investigación cuyo objetivo no sea beneficiar a personas determinadas deben ser mínimos, salvo que un comité de ética autorice un ligero aumento del nivel que se considera riesgo mínimo (véase la pauta 5), y

cuando los posibles participantes sean legalmente incompetentes o estén de otra forma seriamente impedidos de otorgar un consentimiento informado, su conformidad se deberá complementar con un consentimiento otorgado, en calidad de apoderados, por sus tutores legales u otros representantes debidamente autorizados.

Otros grupos sociales vulnerables. La calidad del consentimiento de los posibles participantes que sean miembros subalternos o subordinados de un grupo jerárquico exige un meticuloso análisis, puesto que su disposición a ser voluntarios puede estar indebidamente influida por la expectativa, justificada o no, de un tratamiento preferencial o por el temor de desaprobación o represalias si se rehúsan a participar. Ejemplos de esos grupos son los estudiantes de medicina y de enfermería, el personal subordinado de hospitales y laboratorios, los empleados de compañías farmacéuticas y los miembros de las fuerzas armadas o la policía.

Debido a que trabajan muy próximos a los investigadores o superiores jerárquicos, hay tendencia a recurrir a ellos con mayor frecuencia que a otros para que participen en actividades de investigación, y podría así darse una distribución poco equitativa de los costos y beneficios de la investigación.

También se pueden considerar vulnerables a otros grupos. Estos incluyen a los residentes de casas de reposo u hogares de ancianos, las personas que reciben beneficios de seguridad social o asistencia social y otras personas pobres, así como aquellas sin empleo, algunos grupos de minorías étnicas y raciales, las personas sin hogar, los nómades, los refugiados y los pacientes con enfermedades incurables. En la medida en que éstos y otros grupos de personas tengan características similares a las de los grupos identificados como vulnerables, deberá tenerse en cuenta la necesidad de proteger en forma especial sus derechos y su bienestar.

Personas con infección por el VIH o en riesgo de contraerla. Las personas de esta categoría no son vulnerables en el sentido de tener una capacidad limitada de otorgar su consentimiento. Sin embargo, ciertas características de la infección por el VIH y de la pandemia del SIDA han instado a reconsiderar algunos aspectos de la ética de investigación en la que participen seres humanos; como resultado de ello, diversos países han elaborado políticas y prácticas orientadas a enfrentar los problemas especiales que presenta la infección por el VIH; algunos de esos problemas se incorporan en los párrafos siguientes. Aunque este comentario se refiere a los problemas asociados con la infección por el VIH, los principios básicos se aplican por igual, en mayor o menor medida, a los problemas asociados con otras afecciones similares.

Algunos medicamentos y otras formas de terapia a las que aún no se ha otorgado la licencia para ponerlas a disposición del público en general, puesto que los estudios realizados para establecer su inocuidad y eficacia no se han completado, se utilizan a veces en personas con infección por el VIH. Ello es compatible con la Declaración de Helsinki, artículo II.1, que señala que "...el médico debe tener la libertad de usar una nueva forma de diagnóstico o de terapia, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento."

Los medicamentos y otras formas de terapia que, por ofrecer buenas perspectivas de beneficio terapéutico, se ponen al alcance de personas que no se consideran vulnerables, deben ponerse igualmente al alcance de miembros de grupos vulnerables, especialmente cuando no se cuenta con soluciones terapéuticas mejores o equivalentes; los niños, las mujeres embarazadas o que amamantan, las personas con trastornos mentales que no están en condiciones de otorgar un consentimiento informado y los presos tienen todos el derecho de acceso igualitario a los beneficios de dichas formas de terapia experimental, salvo que haya razones valederas, como una contraindicación médica, para no hacerlas accesibles.

Cuando las mujeres toman algún medicamento experimental para la infección por VIH, con frecuencia se necesitan precauciones especiales. A las mujeres que no están embarazadas cuando comienzan a tomar dichos medicamentos se les debe aconsejar respecto de un método confiable de anticoncepción. En los países desarrollados, a las madres nodrizas que solicitan recibir tratamiento con medicamentos experimentales para una infección por VIH se les debe recomendar que suspendan la lactancia mientras toman dichos medicamentos, a menos que haya evidencia clara de que no aparecen en la leche.

En cada caso en que el medicamento experimental se administre a una mujer embarazada o nodriza, debe realizarse un seguimiento minucioso e informar sobre los efectos en el feto o el niño, si ocurrieren.

Si bien generalmente se exige que la investigación se lleve a cabo con personas menos vulnerables antes de hacerlo con otras más vulnerables, se justifican algunas excepciones. En general, los niños no son adecuados como participantes en los ensayos de medicamentos correspondientes a la fase I o en los ensayos de vacunas de las fases I o II; sin embargo, en algunos casos se puede permitir su participación en dichos ensayos después que se haya demostrado a través de ensayos clínicos en adultos algún grado de efecto terapéutico. Por ejemplo, un ensayo de vacuna de la fase II que busca evidencias de inmunogenicidad en niños puede justificarse en el caso de una vacuna que haya demostrado en adultos la capacidad de prevenir a hacer más lenta la progresión de una infección asintomática por VIH hasta declararse la enfermedad. En los comentarios sobre las pautas 6 y 8 se dan otros ejemplos.

La naturaleza infecciosa del VIH/SIDA y el hecho de que esta enfermedad ponga en peligro la vida de las personas no justifican la suspensión del derecho de los participantes en la investigación a un consentimiento informado, a participar voluntariamente en el estudio o retirarse del mismo, o a la protección de la confidencialidad. En el caso de los protocolos de investigación que estipulan exámenes de diagnóstico para constatar una infección por VIH, los procedimientos para obtener el consentimiento informado deben ser complementados por asesoramiento a cada participante, en que se les informe acerca del SIDA y de la infección por el VIH, se les aconseje evitar un comportamiento riesgoso y se les advierta sobre peligro de discriminación social que corren las personas a las que se considera infectadas o en riesgo de contraer la infección. En el caso de pacientes infectado con el VIH o de personas que se percatan de haber sido infectadas, los equipos de investigación deben proporcionarles los servicios necesarios o referirlos para un seguimiento.

La participación en ensayos de medicamentos y vacunas en el campo de la infección por el VIH y del SIDA puede imponer a las personas riesgos concomitantes de discriminación social o de daño muy considerables; esos riesgos ameritan que se les dé la misma importancia otorgada a las consecuencias médicas adversas de los medicamentos y las vacunas. Se tienen que hacer esfuerzos para reducir la posibilidad de que haya riesgos y si los hay, que estos no sean de carácter serio. Por ejemplo, a los participantes en los ensayos de vacunas se les debe permitir demostrar que el hecho de que sean seropositivos se debe a que se los vacunó y no a una infección natural. Ello se puede lograr proporcionando a los participantes documentos que testifiquen su participación en ensayos de vacunas, o manteniendo un registro confidencial de los participantes en los ensayos, del cual sólo se pueda extraer información para entregar a organismos externos a solicitud de un participante.

Pauta 11: Mujeres embarazadas o que amamantan como participantes en actividades de investigación
Las mujeres embarazadas o que amamantan no deben en ninguna circunstancia participar en actividades de investigación no clínicas, a menos que la investigación involucre un riesgo mínimo para el feto o el lactante y el objeto del estudio sea obtener nuevos conocimientos acerca del embarazo o la lactancia. Como regla general, las mujeres embarazadas o que amamantan no deben participar en ningún tipo de ensayo clínico excepto en aquéllos destinados a proteger o fomentar la salud de ellas o del feto o lactante, y sólo si se trate de un ensayo en que las mujeres que no están embarazadas o no amamantan no serían participantes adecuados.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 11

Consideraciones generales. En general, las mujeres embarazadas y que amamantan no son personas adecuadas para participar en ensayos clínicos que no sean los diseñados para responder a las necesidades de salud de dichas mujeres o de sus fetos o criaturas lactantes. Ejemplos de esos ensayos serían uno cuyo objetivo fuese probar la seguridad y eficacia de un medicamento para reducir la transmisión perinatal de madre a hijo de la infección por el VIH; otro para poner a prueba un dispositivo para detectar anomalías fetales, o ensayos de terapias para afecciones asociadas con el embarazo o agravadas por éste, como la náusea y los vómitos, la hipertensión o la diabetes. La justificación de su participación en dichos ensayos clínicos sería que no se las debería privar arbitrariamente de la oportunidad de beneficiarse de medicamentos, vacunas u otros agentes experimentales con buenas posibilidades terapéuticas o de beneficio preventivo. En todos los casos se deben reducir al mínimo los riesgos para las mujeres participantes, los fetos y las criaturas lactantes, en la medida en que lo permita un diseño de investigación razonable.

Una mujer puede decidir suspender la lactancia para poder optar a participar en una investigación clínica, pero ello no debe estimularse, particularmente en los países en desarrollo, donde el término del amamantamiento puede ser perjudicial para el lactante y además aumentar el riesgo de otro embarazo.

Selección de mujeres como participantes en una investigación. Se ha discriminado a las mujeres en la mayoría de las sociedades con respecto a su participación en actividades de investigación. Las mujeres que potencialmente podrían embarazarse han sido habitualmente excluidas de ensayos clínicos de medicamentos, vacunas y dispositivos debido a los temores relacionados con riesgos indeterminados para el feto. Por consiguiente, se sabe relativamente poco acerca de la seguridad y eficacia de la mayoría de los medicamentos, vacunas o dispositivos para dichas mujeres, y esa falta de conocimiento puede ser peligrosa. Por ejemplo, la talidomida causó un daño mucho más extenso que el que se habría producido al administrarla en el ámbito de un ensayo clínico minuciosamente supervisado.

Una política general que excluye a las mujeres que potencialmente podrían embarazarse de los ensayos clínicos mencionados es injusta en el sentido de que priva a las mujeres, como una categoría de personas, de los beneficios que aportan los nuevos conocimientos derivados de los ensayos. Además, es una afrenta a su derecho a la autodeterminación. La exclusión de dichas mujeres sólo se puede justificar basándose en razonamientos tales como la existencia de indicios o sospechas de que un medicamento o vacuna específica es mutagénica o teratogénica. Sin embargo, aunque las mujeres en edad de concebir deben tener la oportunidad de participar en actividades de investigación, se las debe ayudar a entender que la investigación podría implicar riesgos para el feto.

También se ha excluido a las mujeres premenopáusicas de participar en muchas actividades de investigación (incluidos los estudios no clínicos) que no consideren la administración de medicamentos o de vacunas, en caso de que los cambios fisiológicos asociados a las diversas fases del ciclo menstrual complicaran la interpretación de los datos derivados de la investigación. En consecuencia, se sabe mucho menos de los procesos fisiológicos normales de las mujeres que de los procesos de los hombres. Esto también es injusto en el sentido de que priva a las mujeres como clase de personas de los beneficios de esos conocimientos.

Consentimiento informado. Obtener el consentimiento informado de las mujeres, incluso de aquéllas que están embarazadas o amamantando, por lo general no presenta problemas especiales. No obstante, en algunas culturas no se reconoce el derecho de las mujeres de ejercer la autodeterminación y por lo tanto otorgar un consentimiento válido. En tales casos, las mujeres no deben normalmente participar en actividades de investigación para las cuales las sociedades que reconocen esos derechos exigen un consentimiento informado. Sin embargo, a las mujeres que padecen una enfermedad grave o que están en riesgo de contraerla no se les debe privar de la oportunidad de una terapia experimental cuando no hay mejores alternativas, aunque no sean ellas mismas quienes otorguen el consentimiento. Se debe intentar que esas mujeres sepan que existen esas oportunidades e invitarlas a decidir si desean aceptar la terapia experimental, aunque el consentimiento explícito tenga que obtenerse de otra persona, generalmente de un hombre. Quizás quienes mejor pueden hacer esa invitación sean mujeres que entiendan esa cultura lo suficientemente bien para determinar si la posible beneficiaria de una terapia experimental genuinamente quiere aceptarla o rechazarla.

Investigación relacionada con la interrupción del embarazo. No se hace ninguna recomendación respecto de la aceptabilidad de la investigación relacionada con la interrupción del embarazo, o emprendida porque se prevé la interrupción del embarazo. La aceptabilidad de esa investigación depende del credo religioso, las tradiciones culturales y la legislación nacional.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Pauta 12: Protección de la confidencialidad. El investigador debe establecer seguras medidas para proteger la confidencialidad de los datos generados por la investigación. Se debe informar a los participantes sobre las limitaciones que afectan a la capacidad de los investigadores de proteger la confidencialidad de los datos y sobre las consecuencias que podría tener el hecho de falta a dicha confidencialidad.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 12

Consideraciones generales. La Declaración de Helsinki, artículo I.6, señala: "Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación de proteger su integridad y debe adoptarse todo clase de

precauciones para resguardar la privacidad del individuo y para reducir al mínimo los efectos de la investigación sobre su integridad física y mental y sobre su personalidad". La manera acostumbrada de mostrar respeto por la vida privada del participante es obtener previamente el consentimiento informado antes de dar a conocer los resultados de la investigación y reducir al mínimo la posibilidad de una violación de su confidencialidad. Si un comité de evaluación ética decide no exigir el requisito de un consentimiento informado, deben adoptarse otras medidas. Estas se analizan en la publicación ya citada *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (CIOMS, 1991).

Confidencialidad entre el médico y el paciente. Los pacientes que tienen una relación terapéutica con su médico tienen el derecho de esperar que toda información se mantenga estrictamente confidencial y se revele sólo a quienes la necesiten o tengan derecho legal a usarla, como enfermeras y tecnólogos, para tratar a los pacientes. Un médico tratante no debe revelar a un investigador ningún dato que identifique al paciente, salvo que éste haya previamente otorgado su consentimiento al respecto.

Los médicos y otros profesionales de la salud anotan los pormenores de sus observaciones y procedimientos en fichas o registros médicos. Los epidemiólogos y otros investigadores a menudo utilizan esos registros. Para el estudio de los registros médicos es con frecuencia impracticable obtener un consentimiento informado de cada paciente. En consecuencia, un comité de evaluación ética puede decidir no exigir el requisito de este consentimiento. En las instituciones en las que pueden usarse los registros médicos para fines de investigación sin el consentimiento informado de los pacientes, es aconsejable en general informar a éstos de dichas prácticas; la manera usual de entregar esta información es incluirla en los folletos informativos para los pacientes.

En el caso de la investigación limitada a los registros médicos de los participantes, el acceso debe ser aprobado por un comité de evaluación ética y supervisado por una persona que esté plenamente consciente de los requisitos de confidencialidad.

La confidencialidad entre el investigador y el participante en la investigación. La investigación relacionada con personas y grupos puede implicar la recopilación y almacenamiento de datos que, si se revelan a terceros, podrían causar daño o aflicción. Los investigadores deben tomar medidas para proteger la confidencialidad de dichos datos, por ejemplo, omitiendo información que pudiese revelar la identidad de la persona, limitando el acceso a los datos, o por otros medios.

Se debe informar a los posibles participantes acerca de las limitaciones de los investigadores para asegurar una estricta confidencialidad y acerca de las previsibles consecuencias sociales adversas que pueden originarse debido a estas limitaciones o a contravenciones de la confidencialidad. En algunos casos se exige a los investigadores comunicar los datos de las fichas médicas a un organismo nacional de registro de medicamentos o a una industria que esté patrocinando la investigación. Algunas jurisdicciones exigen que se informe, por ejemplo, de ciertas enfermedades transmisibles a las autoridades de salud pública o de evidencia sobre niños maltratados o descuidados a los organismos competentes. Estas limitaciones y otras semejantes que restringen la capacidad de mantener la confidencialidad deben preverse y comunicarse a los posibles participantes.

INDEMNIZACIÓN POR LESIONES ACCIDENTALES A LOS PARTICIPANTES EN ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN

Pauta 13: Derecho de las personas a indemnización Los participantes en actividades de investigación que sufran lesiones como resultado de su participación tienen derecho a una ayuda financiera o de otro tipo que los indemnice equitativamente por todo daño o invalidez temporal o permanente. En el caso de muerte, las personas que sean sus cargas familiares tienen derecho a una indemnización material. No se puede renunciar al derecho a indemnización.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 13

Lesiones accidentales. Las lesiones accidentales debidas a procedimientos realizados exclusivamente para lograr los objetivos de la investigación rara vez tienen como resultado la muerte o el daño o invalidez permanente o temporal de un participante en esa investigación. La muerte, daño o invalidez son mucho más probables como consecuencia de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas de la investigación. En general, sin embargo, es menos probable que ocurra la muerte, o una lesión grave a causa de terapias administradas en el contexto de estudios diseñados, realizados y aprobados debidamente que a causa de terapias similares durante la práctica médica de rutina. Por lo

general, en una investigación con seres humanos éstos se hallan en circunstancias excepcionalmente favorables en el sentido de que están bajo una estrecha y continua observación por investigadores calificados alertas a la detección de los signos más precoces de reacciones adversas. Esas condiciones favorables son menos probables en la práctica médica.

Indemnización equitativa. Se debe indemnizar a los participantes que sufran un daño físico importante debido a los procedimientos llevados a cabo exclusivamente para cumplir los propósitos de la investigación. La justicia exige que todo participante en una investigación biomédica tenga automáticamente el derecho a una indemnización justa por todo daño así ocurrido. Generalmente no corresponde asignar una indemnización a las personas que sufren reacciones adversas esperadas o previstas debido a terapias experimentales u otros procedimientos realizados para diagnosticar o prevenir una enfermedad. Esas reacciones no son diferentes de las que ocurren en la práctica médica.

Cuando no está claro si un procedimiento se lleva a cabo principalmente para fines de investigación o de terapia, como ocurre en las etapas iniciales de los ensayos de medicamentos, el comité de evaluación ética debe determinar previamente las lesiones por las cuales se indemnizará a los participantes y aquéllas por las cuales no se hará; se debe informar a los posibles participantes de las decisiones del comité de ética, como parte del proceso de consentimiento informado.

No se debe pedir a los participantes que renuncien a su derecho a indemnización o que demuestren, con el fin de obtener una indemnización, que el investigador actuó con negligencia o falta de competencia profesional. El proceso o formulario de consentimiento informado no debe contener palabras que absuelvan a un investigador de su responsabilidad en el caso de una lesión accidental, o que den a entender que los participantes renuncian a sus derechos legales, incluido el derecho a reclamar una indemnización por lesiones.

En algunas sociedades no se reconoce el derecho a una indemnización por lesiones accidentales. Por consiguiente, cuando los participantes dan su consentimiento informado, se les debe informar si está contemplada la indemnización en caso de lesiones físicas, y las circunstancias en las cuales ellos o las personas que son sus cargas familiares la recibirían.

Obligación de pagar del patrocinador. El patrocinador, ya se trate de una empresa farmacéutica, un gobierno o una institución, debe, antes del comienzo de la investigación convenir en otorgar la indemnización a que tienen derecho los participantes a causa de las lesiones a que estén expuestos. Se aconseja a los patrocinadores obtener un seguro adecuado contra riesgos para cubrir una indemnización, independientemente de si haya prueba de culpabilidad o no.

PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN

Pauta 14: Constitución y responsabilidades de los comités de evaluación ética Todas los proyectos de investigación en la que participen seres humanos deben someterse a evaluación y aprobación a uno o más comités independientes de evaluación ética y científica. El investigador debe obtener la aprobación del proyecto para realizar una investigación antes de iniciarla.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 14

Consideraciones generales. Las disposiciones relativas a la evaluación de las actividades de investigación con seres humanos están influidas por instituciones políticas, la organización de la práctica y la investigación médica, y el grado de autonomía otorgado a los investigadores médicos. No obstante, cualesquiera sean las circunstancias, la sociedad tiene una doble responsabilidad en cuanto a asegurar que:

todos los medicamentos, dispositivos y vacunas bajo investigación en seres humanos cumplan normas adecuadas de seguridad, y

se apliquen las disposiciones de la Declaración de Helsinki en todas las actividades de investigación biomédica en que participen seres humanos.

Evaluación de la seguridad. La facultad de evaluar la seguridad y la calidad de los medicamentos y vacunas destinados a usarse en seres humanos tiene máxima eficacia cuando se la confiere a un comité asesor multidisciplinario. En muchos casos los comités de este tipo funcionarán mejor si operan a nivel nacional; en otros casos son más eficaces si funcionan a nivel regional o local. Los médicos clínicos, farmacólogos clínicos, farmacólogos, microbiólogos, epidemiólogos, estadísticos y otros expertos tienen importantes aportes que hacer a esa evaluación. Muchos países carecen de los recursos para evaluar los datos técnicos en forma independiente de acuerdo con procedimientos y normas que ahora

se exigen en los países más desarrollados. El mejoramiento en este sentido depende, a corto plazo, de un intercambio más eficiente de información a nivel internacional.

Comités de evaluación ética. La evaluación científica y ética no pueden separarse nítidamente: una investigación en seres humanos que no tiene solidez científica es por ese sólo hecho poco ética en cuanto a que puede exponer a los participantes a una situación de riesgo o de inconveniencia sin objeto alguno. Normalmente, por lo tanto, los comités de evaluación ética estudian los aspectos científicos y éticos de la investigación propuesta.

Evaluación científica. La Declaración de Helsinki, artículo I.1, señala que "la investigación biomédica con seres humanos debe concordar con principios científicos generalmente aceptados y se debe basar tanto en experimentos realizados en laboratorios y en animales como en un cabal conocimiento de la bibliografía científica."

Los comités calificados para evaluar y aprobar los aspectos científicos de los ensayos clínicos deben ser multidisciplinarios, muy semejantes a los que se describieron anteriormente en relación con la evaluación de la seguridad. En muchos casos esos comités funcionan con máxima eficacia a nivel nacional. Un comité nacional de evaluación científica ofrece varias ventajas con respecto a los comités locales. En primer lugar, al consolidarse en un grupo los conocimientos especializados necesarios se permite a los miembros profundizar sus conocimientos sobre la materia, mejorando de esa manera la calidad y utilidad de la evaluación. En segundo lugar, cuando un comité conoce todos los proyectos de investigación en el país se facilita el desempeño de otra función esencial, cual es la selección de aquéllos proyectos que con mayor probabilidad lograrán los objetivos del país en materia de investigación de salud.

Si un comité de evaluación ética considera que un proyecto de investigación es sólido desde el punto de vista científico, o verifica que un grupo de expertos calificados así lo ha determinado, evaluará entonces si se justifica algún riesgo conocido o potencial, a cambio de los beneficios previstos (y si los métodos utilizados para llevar a cabo la investigación reducirán al mínimo el daño y aumentarán al máximo los beneficios) y, de ser así, si los procedimientos propuestos para obtener un consentimiento informado son satisfactorios y aquéllos propuestos para la selección de los participantes son equitativos.

Riesgos y beneficios. La Declaración de Helsinki prohíbe la imposición de riesgos injustificados a las personas participantes en actividades de investigación. El artículo I.4 exige que "la importancia del objetivo sea proporcional al riesgo inherente para el participante". La necesidad de contar con medidas para prevenir o tratar el SIDA o la infección por el VIH, por ejemplo, es una justificación obvia de una investigación orientada a desarrollar ese tratamiento o prevención. Puede que no sea posible, sin embargo, justificar el ensayo clínico de todas las sustancias experimentales. El ensayo clínico debe ir precedido de suficientes experimentos de laboratorio, con inclusión, cuando corresponda, de ensayos en animales, para demostrar una probabilidad razonable de éxito, sin un riesgo indebido. Tales ensayos preliminares están implícitos en la Declaración de Helsinki, artículo I.7, que exige el abstenerse de actividades de investigación en seres humanos, salvo que "se piense que los riesgos que ellas entrañan sean predecibles", y en el artículo I.5, que exige que los ensayos clínicos "estén precedidos de una minuciosa evaluación de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previsibles para el participante u otros".

Idealmente, cuando los beneficios están orientados a la sociedad pero no a los participantes, éstos deben ser personas plenamente capaces de dar un consentimiento informado y que entiendan y acepten los riesgos. Por lo tanto, a menos que haya una poderosa justificación, en las fases I y II de los ensayos de vacunas y la fase I de los ensayos de medicamentos no deben participar personas con una capacidad limitada de consentir o que de alguna otra forma sean vulnerables. Debe dársele debida importancia a la exigencia de la Declaración de Helsinki, artículo III.2, que estipula que "los participantes deben ser voluntarios, y sean personas saludables o pacientes cuyas enfermedades no se relacionan con el diseño experimental".

En las fases II y III de los ensayos de medicamentos y la fase III de los ensayos de vacunas, cuando son los participantes quienes recibirán los beneficios y hay una probabilidad razonable de que éstos se harán efectivos, resulta aceptable hacer participar a miembros de grupos vulnerables y a personas con una capacidad limitada para consentir. No obstante, según lo estipula la Declaración de Helsinki, artículo II.3, "cada paciente-incluyendo aquéllos de un grupo control, si los hay, debe contar con los

mejores métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles". En consecuencia, si ya existe un medicamento aprobado y aceptado para la afección a cuyo tratamiento se aplicaría el medicamento que se ensayará, generalmente no se puede justificar darle placebo a los controles.

La justificación ética para iniciar un ensayo clínico randomizado debe cumplir los requisitos del artículo II.3. Las terapias (u otras intervenciones) que se compararán deben considerarse igualmente ventajosas para los posibles participantes: no debe existir evidencia científica que establezca la superioridad de una sobre la otra. Además, no debe existir otro procedimiento mejor que los que se compararán en el ensayo clínico, a menos que el criterio de selección se limite a aquellos participantes que han sido tratados sin resultado con el otro procedimiento o limitado a personas que conozcan el otro procedimiento y su superioridad y hayan decidido no usarlo.

Para cada ensayo clínico randomizado debe haber un comité supervisor de los datos y de la seguridad, responsable de verificar la información obtenida durante el estudio y de hacer recomendaciones a los patrocinadores e investigadores en cuanto a modificar o terminar el estudio, o en cuanto a enmendar el proceso o formulario de consentimiento informado. Dichas recomendaciones se hacen si el comité identifica episodios adversos cuya naturaleza, frecuencia o magnitud no fueron previstas por los investigadores o patrocinadores al diseñar el estudio, o si el comité encuentra evidencia de que una de las terapias o medidas preventivas sometidas a investigación en el ensayo clínico es superior a otra. Durante la etapa de planificación de un ensayo clínico, se deben establecer las condiciones que justificarían la discontinuación del estudio, para que el comité de supervisión de los datos y de la seguridad pueda determinar cuándo es recomendable interrumpir la investigación.

Evaluación nacional o local. Se pueden crear comités de evaluación bajo la protección de las administraciones nacionales o locales de salud, los consejos nacionales de investigación médica u otros organismos de representación nacional. En una administración muy centralizada, se puede constituir un comité nacional de evaluación ética y científica de los protocolos de investigación. En países donde la investigación médica no está dirigida por un organismo central, los protocolos se evalúan con mayor eficacia y conveniencia desde el punto de vista ético a nivel local o regional. La competencia de un comité local puede restringirse exclusivamente a una sola institución de investigación o puede extenderse a todas las investigaciones biomédicas en seres humanos que se realicen dentro de una zona geográfica determinada. Las responsabilidades básicas de los comités locales de evaluación ética son dos, a saber:

verificar que todos los procedimientos propuestos, y en especial la administración de medicamentos y vacunas o el uso de dispositivos médicos en desarrollo, hayan sido evaluados por un grupo idóneo de expertos y considerados aceptablemente seguros para usarlos en seres humanos, y asegurarse de que todas las otras dudas éticas que surjan de un protocolo se resuelvan satisfactoriamente en principio y en la práctica.

Miembros del comité. Los comités locales de evaluación ética deben estar integrados de tal forma que puedan llevar a cabo un análisis completo y adecuado de las actividades de investigación que se les remiten. Deben incluir médicos, científicos y otros profesionales, como enfermeras, abogados, expertos en ética y sacerdotes, así como personas legas calificadas para representar los valores culturales y morales de la comunidad. Entre los miembros debe haber hombres y mujeres. Los comités que con frecuencia evalúan investigaciones orientadas al estudio de una enfermedad o afección específica, como el SIDA o la paraplejia, deben tener en cuenta las ventajas de incluir como miembros o consultores a pacientes con esas enfermedades o afecciones. Igualmente, los comités que evalúan investigaciones en que participan grupos tan vulnerables como los niños, los estudiantes, las personas de edad avanzada o los empleados deben tener en cuenta las ventajas de incluir a representantes o defensores de dichos grupos. La miembros del comité deben rotarse periódicamente con el fin de combinar las ventajas de la experiencia con las de una apertura hacia la evolución cultural y científica. Con el fin de mantener la independencia de los investigadores y evitar el conflicto de intereses debe excluirse a todo miembro con un interés directo en la investigación a ser evaluada.

Necesidad de requisitos de evaluación particularmente rigurosos. Los requisitos de los comités de evaluación deben ser especialmente rigurosos en el caso proyectos de investigación en los que participen niños, mujeres embarazadas o que amamantan, personas con trastornos mentales o conductuales, comunidades no familiarizadas con los conceptos clínicos modernos y otros grupos sociales vulnerables, así como en el caso de investigaciones invasivas no dísticas. Al evaluar esos

proyectos, el comité debe poner especial atención para asegurar que la selección de los participantes en la investigación sea equitativa (diseñada de modo que haya un equilibrio justo entre los costos y beneficios de la investigación) y que reduzca al mínimo los riesgos para los participantes.

Estudio multicéntricos. Algunos proyectos de investigación se diseñan de modo de llevarlos a cabo en varios centros en diferentes comunidades o países. En general, para asegurar que los resultados sean válidos, el estudio debe realizarse en forma idéntica en cada uno de los diferentes centros. Este tipo de estudios incluye ensayos clínicos multicéntricos, evaluación de los programas de servicios de salud y diversos tipos de investigación epidemiológica. En estos estudios los comités locales de evaluación ética deben aceptar o rechazar el protocolo en su totalidad; no deben imponer requisitos para modificar las dosis de droga o para cambiar los criterios de inclusión o exclusión, ni hacer otras modificaciones similares. En algunos de dichos estudios, puede facilitarse la evaluación científica y ética mediante un acuerdo entre las instituciones para aceptar los resultados de la evaluación de un sólo comité formado por representantes de los comités de ética de cada centro donde se realizará la investigación.

Sanciones. Los comités de evaluación ética generalmente no tienen la facultad de imponer sanciones a los investigadores que violan las normas éticas en la realización de actividades de investigación con seres humanos. Se les debe exigir, sin embargo, que notifiquen a las autoridades institucionales o gubernamentales todo incumplimiento grave o constante de las normas éticas aparecidas en los protocolos que hayan aprobado. El no someter un protocolo a la evaluación de un comité debe considerarse una violación de las normas éticas.

Las sanciones impuestas por las autoridades institucionales, gubernamentales, profesionales o de otra índole que posean facultades disciplinarias deben emplearse como último recurso. Es preferible basar la supervisión en métodos tales como el cultivo de una atmósfera de mutua confianza, y la educación y apoyo para fomentar en los investigadores y los patrocinadores la capacidad de llevar a cabo la investigación según las normas éticas.

Si fuesen necesarias las sanciones, deben aplicarse a los investigadores o patrocinadores que no cumplan las normas. Pueden consistir en multas o la suspensión de su privilegio de recibir financiamiento para realizar investigación, para usar terapias experimentales o para practicar la medicina. También se puede considerar la posibilidad de negar la publicación de los resultados de una investigación realizada en forma poco ética, según se estipula en la Declaración de Helsinki, artículo I.8, así como negarse a aceptar datos obtenidos en forma poco ética y presentados en una solicitud de registro de un medicamento. Estas sanciones, no obstante, privan de beneficios no sólo al investigador o patrocinador que se desvía de la norma, sino también a aquel segmento de la sociedad destinado a beneficiarse de la investigación; esas posibles consecuencias merecen una atenta consideración.

Al publicarse un informe sobre los resultados de una investigación en seres humanos, se debe incluir, cuando corresponda, una declaración en el sentido de que la investigación se llevó a cabo de conformidad con estas pautas. De ocurrir una desviación de lo estipulado en dichas pautas, ello se debe explicar y justificar en el informe presentado para su publicación.

Información que deben proporcionar los investigadores. Cualquiera sea el procedimiento adoptado para la evaluación ética, éste debe basarse en un protocolo que comprenda lo siguiente:

una precisa declaración de los objetivos de la investigación, con referencia al estado actual de conocimientos sobre la materia, y una justificación del por qué la investigación se realizará en seres humanos;

una minuciosa descripción de todas las intervenciones propuestas, incluidas las dosis de medicamentos que se piensan usar y la duración proyectada del tratamiento;

una descripción de los planes para retirar o suspender terapias estándar durante la investigación;

una descripción de los planes para el análisis estadístico del estudio, que incluya un cálculo de la potencia de las pruebas estadísticas que se aplicarán, que especifique los criterios para terminar la investigación y demuestre que se enrolará al número adecuado de participantes;

los criterios que determinarán la admisión y retiro de participantes, con inclusión de todos los detalles del procedimiento para procurar y obtener el consentimiento informado;

una descripción de todo incentivo económico o de otro tipo ofrecido a las personas que participarán, tales como dinero en efectivo, obsequios, obtención de servicios gratuitos o el uso de instalaciones en forma gratuita; asimismo, toda obligación financiera asumida por los participantes, tal como el pago por servicios médicos, y

en el caso de una investigación que implique más que un riesgo mínimo de lesión, una descripción de los planes, si los hay, para proporcionar tratamiento médico a dicha lesión y para proporcionar indemnización por invalidez o muerte relacionada con la investigación.

Debe también incluirse información para establecer lo siguiente:

el grado de seguridad de cada intervención propuesta y de todo medicamento o vacuna que se ensayará, incluidos los resultados de experimentos de laboratorio y con animales;

los beneficios previstos y los riesgos de la participación;

los medios propuestos para obtener el consentimiento informado o, cuando un posible participante no esté en condiciones de dar tal consentimiento, una garantía satisfactoria de que éste se obtendrá por poder de una persona debidamente autorizada y de que se protegerán adecuadamente los derechos y el bienestar de cada participante;

la identificación de la organización que patrocina la investigación y una descripción detallada de los compromisos financieros del patrocinador con la institución de investigación, los investigadores los participantes en la investigación y, cuando corresponda, la comunidad;

los planes para informar a los participantes sobre los posibles daños y beneficios durante el estudio, y sobre los resultados al término del estudio;

una explicación respecto de quién participará en la investigación, su edad, sexo y circunstancias y, si se excluyen algunos grupos, la justificación de ello;

una justificación del hecho de hacer participar en la investigación a personas con una capacidad limitada de dar su consentimiento o a miembros de grupos sociales vulnerables;

constancia de que el investigador es idóneo y experimentado y que contará con instalaciones adecuadas para la realización segura y eficiente de la investigación;

medidas que se adoptarán para proteger la confidencialidad de los datos, y

la índole de otras consideraciones éticas que van aparejadas, junto con una indicación de que se aplicarán los principios de la Declaración de Helsinki.

INVESTIGACIÓN PATROCINADA POR UNA INSTITUCIÓN EXTRANJERA

Pauta 15: Obligaciones del país patrocinador y del país anfitrión La investigación patrocinada por una institución extranjera implica dos obligaciones éticas:

Un organismo patrocinador externo debe someter el protocolo de investigación para su evaluación ética y científica según las normas del país del organismo patrocinador, y las normas éticas aplicadas no deben ser menos exigentes de lo que serían en el caso de que la investigación se llevara a cabo en ese país.

Después de la aprobación científica y ética en el país del organismo patrocinador, las autoridades respectivas del país anfitrión, entre ellas un comité nacional o local de evaluación ética o su equivalente, deben cerciorarse de que la investigación propuesta satisface sus propias exigencias éticas.

COMENTARIO SOBRE LA PAUTA 15

Definición. La expresión "investigación patrocinada externamente" se refiere a una investigación emprendida en un país anfitrión pero patrocinada, financiada y a veces llevada a cabo total o parcialmente por un organismo externo internacional o nacional, con la colaboración o conformidad de las autoridades, instituciones y personal pertinentes del país anfitrión.

Evaluación ética y científica. Los comités en el país del organismo patrocinador y en el país anfitrión tienen la responsabilidad de realizar una evaluación tanto ética como científica, así como la facultad de reprobar los proyectos de investigación que no cumplan con sus normas científicas o éticas. Se pueden asignar responsabilidades especiales a los comités de evaluación en los dos países cuando un patrocinador o investigador en un país desarrollado propone llevar a cabo una investigación científica en un país en desarrollo. Cuando el patrocinador externo es un organismo internacional, el protocolo de investigación debe ser evaluado de acuerdo a sus propias normas y procedimientos de evaluación ética.

Los comités del país patrocinador u organismo patrocinador externo tienen una responsabilidad especial en cuanto a determinar si los métodos científicos tienen una base sólida y son adecuados para los objetivos de la investigación; si los medicamentos, vacunas o dispositivos que se estudiarán cumplen normas satisfactorias de seguridad; si hay una sólida justificación para realizar la investigación en el país anfitrión y no en el país del organismo patrocinador externo, y que la

investigación propuesta no viole en principio las normas éticas del país u organismo internacional patrocinador.

Los comités en el país anfitrión tienen la responsabilidad especial de determinar si los objetivos de la investigación responden a las necesidades y prioridades en materia de salud del país anfitrión. Además, debido a su mejor comprensión de la cultura del país en el que se propone realizar la investigación, tienen la responsabilidad especial de asegurar una selección equitativa de los participantes y la aceptabilidad de los planes para obtener un consentimiento informado, para respetar la vida privada, para mantener la confidencialidad y para ofrecer beneficios que no se consideren formas excesivas de inducir el consentimiento.

En resumen, la evaluación ética en el país de patrocinio externo puede estar limitada a asegurar el cumplimiento de normas éticas expresadas en términos generales, en el entendido de que los comités de evaluación ética en el país anfitrión tendrán mayor idoneidad para examinar el detalle de los planes de cumplimiento de las normas, en vista de su mejor comprensión de los valores culturales y morales de la población en la que se propone llevar a cabo la investigación.

Investigación diseñada a desarrollar productos terapéuticos, diagnósticos o preventivos.

Cuando se inicia una investigación patrocinada desde el exterior y financiada por un industrial, como una compañía farmacéutica, es de provecho para el país anfitrión exigir que el proyecto de investigación se presente con los comentarios de una autoridad competente del país original, por ejemplo, un organismo administrativo de la salud, un consejo de investigación, o una academia de medicina o de ciencias.

La investigación de patrocinio externo diseñada para desarrollar un producto terapéutico, diagnóstico o preventivo debe responder a las necesidades del país anfitrión en materia de salud. Debe llevarse a cabo solamente en países anfitriones en que la enfermedad u otra condición para la cual está indicado el producto constituya un problema importante. Como regla general, el organismo patrocinador debe convenir, antes de iniciar la investigación, en que todo producto desarrollado como resultado de esa investigación se pondrá, dentro de límites razonables, a disposición de los habitantes de la comunidad o país anfitrión al completarse con éxito el ensayo. Las excepciones a este requisito general deben ser justificadas y aceptadas por todas las partes interesadas antes de que se inicie el estudio. Debe plantearse la posibilidad de que el organismo patrocinador acceda a mantener en el país anfitrión, después de la terminación de la investigación, las instalaciones y servicios de salud establecidos para los fines del estudio.

Obligaciones de los patrocinadores externos. Un objetivo secundario importante de la investigación colaborativa patrocinada externamente es ayudar a desarrollar la capacidad del país anfitrión para llevar a cabo proyectos de investigación en forma independiente, incluida su evaluación ética. Por consiguiente, se supone que los patrocinadores externos emplearán y, si es necesario, capacitarán a personas del país para actuar como investigadores, asistentes de investigación, administradores de datos y otras funciones. Cuando así se establezca, los patrocinadores deberán proporcionar instalaciones y personal para poner los servicios necesarios de atención en salud a disposición de la población de donde provienen los participantes en la investigación. Si bien los patrocinadores no están obligados a proporcionar instalaciones o personal para la atención en salud más allá de lo que es necesario para llevar a cabo la investigación, hacerlo es encomiable desde el punto de vista moral. Los patrocinadores, sin embargo, tienen la obligación de velar por que los participantes que resulten lesionados a causa de los procedimientos de la investigación obtengan tratamiento médico gratuito, y que se proporcione indemnización por fallecimiento o invalidez a consecuencia de dicha lesión (en la pauta 13 se exponen el alcance y los límites de dichas obligaciones). Además, los patrocinadores e investigadores deben remitir para su tratamiento en servicios de atención de salud a los participantes o potenciales participantes que sufran enfermedades no relacionadas con la investigación, y deben aconsejar a quienes sean rechazados como participantes en la investigación por no cumplir los requisitos de salud para ser admitidos en ella que busquen atención médica. Se supone que los patrocinadores deben velar por que los participantes en la investigación y las comunidades de donde provienen no queden en peores condiciones como resultado de ella (aparte de los riesgos justificables derivados de los procedimientos de la investigación), por ejemplo, que se desvíen los escasos recursos locales hacia actividades de investigación. Los patrocinadores pueden revelar a las autoridades

correspondientes en el país anfitrión la información que se obtenga en el curso del estudio relacionada con la salud del país o la comunidad.

Se espera que los patrocinadores externos proporcionen, según sea necesario, una razonable ayuda financiera, educacional y de otro tipo, para permitir así al país anfitrión desarrollar su propia capacidad de llevar a cabo en forma independiente una evaluación ética de los proyectos, así como formar comités de evaluación científica y ética que sean idóneos e independientes. Con el fin de evitar un conflicto de intereses, y para asegurar la independencia de los comités, esa ayuda no se les debe entregar directamente; más bien los fondos deben ponerse a disposición del gobierno del país anfitrión o la institución investigadora de dicho país.

Las obligaciones de los patrocinadores, variarán según las circunstancias de estudios específicos y las necesidades de los países anfitriones. Se deben dejar en claro esas obligaciones antes de comenzar una investigación. El protocolo de investigación debe especificar si habrá, y en qué medida, recursos, instalaciones, tipos de ayuda y otros bienes y servicios a disposición tanto de la comunidad de la cual provengan los participantes como del país anfitrión, durante la investigación y después de ella. Los detalles de estas disposiciones debe ser acordados entre el patrocinador, funcionarios del país anfitrión, otras partes interesadas y, cuando sea pertinente, la comunidad de la cual provienen los participantes. El comité de evaluación ética en el país anfitrión debe determinar si alguno de estos detalles o todos ellos deben formar parte del proceso de consentimiento.

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). 1992.
Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación
Biomédica en Seres Humanos. Disponible en:
http://www.colenfermalaga.arrakis.es/web/pautas_eticas.htm

ANEXO 4:El Reporte Belmont

Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento

Ethical Principles & Guidelines for Research Involving Human Subjects

La investigación científica ha producido grandes beneficios sociales. También ha planteado algunos dilemas éticos difíciles. Los reportes de abusos contra sujetos humanos que participaron en experimentos médicos, especialmente durante la Segunda Guerra Mundial dirigieron la atención pública hacia estos dilemas. Durante los Juicios de Crímenes de Guerra en Nuremberg, el Código de Nuremberg se redactó como un conjunto de normas para juzgar a físicos y científicos que condujeron experimentos biomédicos en prisioneros de campos de concentración. Este código se convirtió en el prototipo de códigos posteriores¹ que trataron de asegurar que las investigaciones que incluyan seres humanos se lleven a cabo de una manera ética.

Los códigos consisten en reglas, algunas generales, otras específicas, que guían a los investigadores o a los inspectores de investigaciones en su trabajo. Frecuentemente, las reglas no son adecuadas para cubrir situaciones complejas, en ocasiones entran en conflicto y a menudo son difíciles de interpretar o aplicar. Un conjunto de principios éticos más amplios proporcionarán una base sobre la cual las reglas específicas se puedan formular, criticar e interpretar.

En esta declaración se identifican tres principios o conceptos generales establecidos que se relacionan con las investigaciones que incluyen sujetos humanos. Otros principios también pueden ser adecuados. Sin embargo, estos tres principios son amplios y están redactados a un nivel general que deberá ayudar a científicos, sujetos, inspectores y personas interesadas a entender las consideraciones éticas inherentes a la investigación que incluya sujetos humanos. El objetivo es proporcionar un marco analítico que dirija la resolución de problemas éticos originados por investigaciones que incluyan sujetos humanos.

Esta declaración consiste en una distinción entre investigación y práctica, una disertación de tres principios éticos básicos y notas acerca de la aplicación de estos principios.

A. Distinción entre Práctica e Investigación

Para saber qué actividades deben someterse a inspección para la protección de los sujetos humanos de la investigación, es importante distinguir entre investigación biomédica y de comportamiento por un lado y la práctica de terapia aceptada por el otro. Esta distinción entre investigación y práctica es vaga, en parte porque con frecuencia ambas ocurren al mismo tiempo (como en la investigación diseñada para la evaluación de una terapia) y en parte porque a las desviaciones notables de la práctica normal a menudo se les llama "experimental" cuando los términos "experimental" e "investigación" no están definidos con claridad.

Como regla general, el término "práctica" se refiere a intervenciones diseñadas solamente para acentuar el bienestar de un paciente o cliente y con expectativas razonables de éxito. El propósito de la práctica médica o de comportamiento es proporcionar diagnóstico, tratamiento preventivo o terapia a individuos particulares². En contraste, el término "investigación" se refiere a una actividad diseñada para probar una hipótesis, lograr conclusiones y en consecuencia desarrollar o complementar el conocimiento general (expresado, por ejemplo, en teorías, principios y declaraciones de relaciones). La investigación se describe generalmente en un documento formal que establece un objetivo y una serie de procedimientos diseñados para alcanzarlo.

Cuando un médico se aparta significativamente de la práctica normal o aceptada, la innovación, por sí misma, no constituye una investigación. El hecho de que el procedimiento sea "experimental" en el sentido de que es nuevo, no ha sido probado o es diferente, no lo coloca automáticamente en la

categoría de investigación. Sin embargo, los procedimientos de este tipo, radicalmente nuevos, deberían ser objeto de investigación formal en sus primeras etapas para determinar si son seguros y efectivos. De ahí la responsabilidad de los comités médicos, por ejemplo, de insistir en que una innovación significativa conlleve un proyecto de investigación formal³.

La investigación y la práctica se pueden llevar a cabo juntas cuando la investigación está diseñada para evaluar la seguridad y eficacia de una terapia. Esta necesidad no ocasiona ninguna confusión sobre si la actividad requiere inspección. La regla general es que si hay un elemento de investigación en una actividad, esa actividad debe someterse a inspección como protección para los sujetos humanos.

B. Principios Éticos Básicos

La expresión "principios éticos básicos" se refiere a aquellos conceptos generales que sirven como justificación básica para los diversos principios éticos y evaluaciones de las acciones humanas. Entre los principios básicos aceptados generalmente en nuestra tradición cultural, tres son particularmente apropiados a la ética de investigaciones que incluyen sujetos humanos: los principios de respeto a las personas, beneficencia y justicia.

1. *Respeto a las Personas* El respeto a las personas incorpora cuando menos dos convicciones éticas: primero, que los individuos deberán ser tratados como agentes autónomos y segundo, que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas. Así, el principio de respeto a las personas se divide en dos exigencias morales separadas: la exigencia de reconocer autonomía y la exigencia de proteger a aquellos con autonomía disminuida. Una persona autónoma es una persona capaz de deliberar acerca de sus metas personales y de actuar en el sentido de tales deliberaciones.

Respetar la autonomía significa dar valor a las opiniones y elecciones de personas autónomas al mismo tiempo que se evita obstruir sus acciones, a menos que éstas sean claramente en detrimento de otros. Mostrar falta de respeto por un agente autónomo es repudiar las decisiones de esa persona, negar a un individuo la libertad de actuar según sus decisiones o retener información necesaria para hacer una decisión, cuando no existen razones apremiantes para ello. Sin embargo, no todos los seres humanos son capaces de hacer decisiones propias.

La capacidad para hacer decisiones propias madura en el transcurso de la vida del individuo y algunos individuos pierden esta capacidad total o parcialmente debido a enfermedad, incapacidad mental o circunstancias que limitan su libertad severamente. Las personas inmaduras o incapacitadas pueden requerir protección en lo que se refiere al respeto que merecen mientras estén incapacitadas.

Algunas personas necesitan protección completa, al punto de excluirlos de actividades que puedan lastimarlos; otras personas requieren escasa protección mas allá de asegurarse que participan en actividades por su propia voluntad y con conciencia de las posibles consecuencias adversas. La cantidad de protección suministrada debe depender del riesgo de daño y la probabilidad de beneficio. La decisión de que algún individuo carece de autonomía deberá evaluarse periódicamente y variará en situaciones diferentes. En la mayoría de los casos de investigación incluyendo sujetos humanos, el respeto a las personas exige que los sujetos participen en la investigación voluntariamente y con información adecuada. Sin embargo, en algunas situaciones la aplicación del principio no es obvia.

La inclusión de prisioneros como sujetos de investigación proporciona un ejemplo instructivo. Por un lado parecería que el principio de respeto a las personas exige que no se prive a los prisioneros de la oportunidad de participar en la investigación voluntariamente. Por otro lado, en las condiciones de una prisión pueden ser obligados sutilmente o influenciados indebidamente para participar en actividades de investigación para las que no accederían en otras condiciones. En este caso, el respeto a las personas exigiría que se protegiera a los prisioneros. Permitir que los prisioneros participen "voluntariamente" o "protegerlos" presenta un dilema. En la mayoría de los casos difíciles, el respeto a la persona, demandado por el propio principio de respeto, implica un equilibrio entre exigencias conflictivas.

2. *Beneficencia.* -- El concepto de tratar a las personas de una manera ética, implica no sólo respetar sus decisiones y protegerlos de daños, sino también procurar su bienestar. Este trato cae bajo el principio de beneficencia. Con frecuencia, el término "beneficencia" se entiende como actos de bondad o caridad que van más allá de la estricta obligación. Para los propósitos de este documento, beneficencia se entiende en un sentido más fuerte, como obligación. En este sentido se han formulado dos reglas generales como expresiones complementarias de beneficencia: no hacer daño; y (2) acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles.

El mandamiento Hipocrático "no hacer daño" ha sido un principio fundamental de la ética médica por muchos años. Claude Bernard lo extendió al campo de la investigación diciendo que uno no debe lastimar a una persona, no importa qué beneficios pudiera traer a otros. Sin embargo, aún el evitar daño requiere saber qué es dañino, y en el proceso de obtener esta información las personas pueden exponerse al riesgo de daño. Mas aún, el Juramento Hipocrático exhorta a los médicos a beneficiar a sus pacientes "de acuerdo a su conocimiento". Aprender qué beneficiará realmente puede requerir exponer personas a riesgos. El problema planteado por estas cuestiones está en decidir cuándo se justifica buscar ciertos beneficios a pesar de los riesgos involucrados y cuándo se deben ignorar los beneficios a causa de los riesgos.

Las obligaciones de beneficencia afectan tanto a los investigadores individuales como a la sociedad en general, porque se extienden tanto a proyectos de investigación particulares como a la institución de la investigación en su totalidad. En el caso de proyectos particulares, los investigadores y miembros de sus instituciones están obligados a planear el incremento de beneficios y la reducción del riesgo que pudiera ocurrir como resultado de la investigación. En el caso de la investigación científica en general, los miembros de la sociedad están obligados a reconocer los beneficios y riesgos a largo plazo que puedan resultar del desarrollo del conocimiento y del desarrollo de nuevos procedimientos médicos, psicoterapéuticos y sociales.

El principio de beneficencia con frecuencia tiene una función bien definida y justificada en muchas áreas de investigación que incluyen sujetos humanos. Un ejemplo es la investigación que incluye niños. Entre algunos de los beneficios que sirven para justificar investigaciones que incluyen niños, aún cuando el propio sujeto de investigación no sea el beneficiario directo, se halla el de encontrar medios efectivos para tratar enfermedades infantiles y promover un desarrollo saludable. La investigación también hace posible que se evite el daño que pueda resultar de la aplicación de prácticas de rutina previamente aceptadas que cuando se someten a una investigación más profunda resultan ser peligrosas. Pero el papel del principio de beneficencia no siempre es tan preciso. Por ejemplo, aún perdura el problema ético de investigaciones que presentan un riesgo mayor al que se considera mínimo sin prospecto inmediato de beneficio directo para los niños involucrados. Algunos opinan que tal investigación no debe permitirse, mientras otros hacen notar que este límite eliminaría muchas investigaciones que prometen grandes beneficios para los niños en el futuro. Aquí también, como en todos los casos difíciles, las diferentes exigencias bajo el principio de beneficencia pueden entrar en conflicto y forzar decisiones difíciles.

3. *Justicia.* -- ¿Quién debe recibir los beneficios de la investigación y soportar su responsabilidad? Esto es una cuestión de justicia, en el sentido de "justicia en la distribución" o "lo que se merece". Una injusticia ocurre cuando un beneficio al que una persona tiene derecho se niega sin razón válida o cuando se impone una responsabilidad indebidamente. Otra manera de interpretar el principio de justicia es que los iguales deben tratarse con igualdad. Sin embargo, esta idea requiere explicación. ¿Quién es igual y quien no lo es? ¿Qué consideraciones justifican una distribución que no sea equitativa? Casi todos los comentaristas aceptan que las distinciones basadas en experiencia, edad, carencia, competencia, mérito y posición algunas veces constituyen criterios que justifican un tratamiento diferente para propósitos diferentes. Es necesario entonces explicar en cuales respectos se debe tratar a la gente con igualdad. Existen varias fórmulas, generalmente aceptadas, de modos justos de distribuir las responsabilidades y los beneficios. Cada fórmula menciona alguna propiedad apropiada, de acuerdo a cuales responsabilidades y beneficios deberán ser distribuidos. Estas fórmulas

son se debe dar a cada persona una participación igual, se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a su necesidad individual, (3) se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a su esfuerzo individual, (4) se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a su contribución social (5) se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a su mérito.

Por muchos años las cuestiones de justicia se han asociado con prácticas sociales, tales como castigo, impuestos y representación política. Hasta hace poco, estas cuestiones no se habían asociado con la investigación científica. Sin embargo, se han vislumbrado desde las primeras reflexiones sobre ética de la investigación que incluye sujetos humanos. Por ejemplo, durante el siglo 19 y a principios del siglo 20, la responsabilidad de servir como sujetos de investigación caía generalmente en pacientes pobres, mientras los beneficios de cuidados médicos mejorados iban principalmente a pacientes privados. Subsecuentemente, la explotación de prisioneros forzados como sujetos de investigación en campos de concentración Nazi fue condenada como una injusticia particularmente flagrante. En este país, en la década de 1940, el estudio sobre sífilis de Tuskegee usó campesinos negros pobres para estudiar el curso de una enfermedad sin tratamiento que de ninguna manera está confinada a esa población. Para no interrumpir el proyecto, estos individuos fueron privados de un tratamiento que había demostrado ser efectivo, mucho después de que ese tratamiento se puso al alcance de la población en general.

Sobre este fondo histórico, puede verse como los conceptos de justicia se relacionan con la investigación que incluye sujetos humanos. Por ejemplo, la selección de sujetos de investigación necesita ser examinada cuidadosamente para determinar si algunas clases sociales (pacientes de beneficencia, minorías raciales o étnicas particulares o personas confinadas a instituciones) están siendo seleccionadas sistemáticamente, simplemente por estar disponibles fácilmente, su posición comprometida o su fácil manipulación, en lugar de ser seleccionadas por razones directamente relacionadas con el problema de estudio. Finalmente, siempre que una investigación financiada con fondos públicos dé como resultado el desarrollo de aparatos y procedimientos terapéuticos, la justicia demanda que estos avances no proporcionen ventajas sólo a aquellas personas que puedan pagarlas y que tal investigación no involucre indebidamente a personas o grupos que no estén en posibilidades de contarse entre los beneficiarios de las aplicaciones subsecuentes de la investigación.

C. Aplicaciones

Las aplicaciones de los principios generales de la conducta de investigación nos llevan a considerar los siguientes requisitos: consentimiento consciente, evaluación de riesgo/beneficio y la selección de sujetos de investigación.

1. *Consentimiento Consciente* -- El respeto a las personas requiere que se dé a los sujetos, en la medida en que sean capaces, la oportunidad de elegir lo que les sucederá. Esta oportunidad se proporciona cuando se satisfacen las normas adecuadas para obtener un consentimiento consciente. Mientras la importancia del consentimiento consciente es indiscutible, la controversia persiste sobre la naturaleza y la posibilidad de un consentimiento consciente.

Aún así, existe un acuerdo general de que el proceso consciente puede ser analizado comprendiendo tres elementos: información, comprensión y voluntad.

Información La mayoría de los códigos de investigación establecen puntos específicos de declaración que tienen por objeto asegurar que se proporcione suficiente información a los sujetos. Estos puntos generalmente incluyen: el procedimiento de la investigación, sus propósitos, riesgos y beneficios anticipados, procedimientos alternos (cuando se incluye terapia) y una declaración ofreciendo al sujeto la oportunidad de hacer preguntas y retirarse en cualquier momento de la investigación.

Se han propuesto otros puntos incluyendo cómo seleccionar sujetos, la persona responsable de la investigación, etc. Sin embargo, el simple hecho de mencionar los puntos no responde la pregunta de cuál deberá ser la norma para juzgar qué cantidad y qué clase de información se debe proporcionar. Una norma que frecuentemente se invoca en la práctica médica, específicamente la información

proporcionada comúnmente por médicos en el campo o en la oficina, es inadecuada, ya que la investigación se realiza precisamente cuando no existe un entendimiento común. Otra norma, actualmente popular en casos de negligencia profesional, requiere que el médico revele la información que personas razonables desearían saber para hacer una decisión con relación a su tratamiento. Esto también parece insuficiente ya que el sujeto de investigación, siendo en esencia voluntario, puede desear saber considerablemente más acerca de los riesgos que tomará que los pacientes que se ponen en las manos de un médico para un tratamiento necesario. Pudiera ser que la norma del "voluntario razonable" se debiera proponer de la siguiente manera: la amplitud y naturaleza de la información deberá ser tal que las personas, sabiendo que el procedimiento no es necesario para su tratamiento o tal vez tampoco comprendido completamente, puedan decidir si desean participar en el avance del conocimiento. Aún cuando se anticipe algún beneficio directo para ellos, los sujetos deberán entender claramente el rango del riesgo y la naturaleza voluntaria de su participación.

Un problema especial de consentimiento se plantea cuando el informar a los sujetos de algún aspecto pertinente a la investigación puede invalidar la investigación. En muchos casos, es suficiente indicar a los sujetos que se les invita a participar en un proyecto de investigación del cual no se revelarán algunos puntos hasta que la investigación haya concluido. En todos los casos de investigación que involucren declaración incompleta, la investigación es justificada sólo si es claro que (1) la declaración incompleta es realmente necesaria para lograr los objetivos de la investigación, dentro de la información retenida no existen riesgos que no sean mínimos para los sujetos y existe un plan adecuado para informar a los sujetos, cuando sea apropiado, y para participar a los sujetos los resultados de la investigación. Nunca debe retenerse la información sobre riesgos con el propósito de facilitar la cooperación de los sujetos y siempre se deben dar respuestas verdaderas a preguntas directas sobre la investigación. Se debe tener cuidado en distinguir casos en los cuales la investigación se invalidaría con una declaración completa, de los casos en los cuales la declaración completa simplemente incomodaría al investigador.

Comprensión La manera y el contexto en que se comunica la información son tan importantes como la información misma. Por ejemplo, presentar la información de manera desorganizada y rápida, dejando poco tiempo para consideraciones o reduciendo las oportunidades para hacer preguntas, puede afectar adversamente la habilidad del sujeto para hacer una elección consciente.

Como la habilidad del sujeto para entender es una función de inteligencia, razonamiento, madurez y lenguaje, es necesario adaptar la presentación de la información a las capacidades del sujeto. Es responsabilidad de los investigadores asegurarse que el sujeto ha comprendido la información. Aún cuando siempre existe una obligación de asegurarse que la información sobre riesgo a sujetos sea comprendida completa y adecuadamente, cuando los riesgos son más serios, la obligación es mayor. En ocasiones puede ser adecuado hacer una prueba de comprensión ya sea oral o escrita.

Puede ser necesario hacer arreglos especiales cuando la comprensión es severamente limitada --por ejemplo, por causas de inmadurez o incapacidad mental. Cada clase de sujetos que pudiera ser considerada como incompetente (bebés y niños menores, pacientes incapacitados mentalmente, los desahuciados y los comatosos) deberá ser considerada de acuerdo a sus propias condiciones. Sin embargo, aún para estas personas el respeto exige que se les dé la oportunidad de elegir, en la medida en que sean capaces, su participación en la investigación. La oposición de estos sujetos a participar deberá respetarse, a menos que la investigación signifique recibir una terapia que no estaría a su alcance de otra forma. El respeto a las personas también exige que se solicite el permiso de otras personas para proteger a los sujetos contra daños. De esta manera se respeta a las personas reconociendo sus deseos y mediante el uso de terceras personas para protegerlos de daños.

Las terceras personas escogidas deberán ser aquellas que estén en las mejores condiciones de entender la situación del sujeto incompetente y actúen en el mejor interés de esa persona. La persona autorizada para actuar en nombre del sujeto debe tener la oportunidad de observar la investigación cuando se lleve

a cabo para tener ocasión de retirar al sujeto de la investigación si considera que tal acto es en el mejor interés del sujeto.

Calidad de Voluntario La aceptación de participar en una investigación constituye un consentimiento válido sólo si se ha hecho voluntariamente. Este elemento del consentimiento consciente exige condiciones libres de coerción y de influencia indebida. La coerción ocurre cuando una persona presenta intencionalmente a otra una amenaza evidente de daño para lograr su consentimiento. En contraste, la influencia indebida ocurre a través de una oferta de recompensa excesiva, injustificada, inapropiada o deshonesto u otra proposición, para obtener el consentimiento. También, persuasiones que ordinariamente serían aceptables pueden ser influencias indebidas si el sujeto es especialmente vulnerable.

Las presiones injustificables ocurren usualmente cuando personas en posiciones de autoridad o que ejercen influencia --especialmente donde existe la posibilidad de sanciones-- insisten en un curso de acción de parte de un sujeto. Sin embargo, existe un continuo de factores con influencia y es imposible establecer con precisión donde termina la persuasión justificable y comienza la influencia indebida. Pero puede decirse que la influencia indebida incluye acciones como manipulación de la elección de una persona a través de una influencia controladora de un familiar cercano y la amenaza de retirar servicios médicos a los cuales el individuo no tendría derecho de otra manera.

2. Evaluación de Riesgos y Beneficios La evaluación de riesgos y beneficios requiere una serie de datos relevantes, incluyendo, en algunos casos, medios alternos de obtener los beneficios que se buscan en la investigación. Así, la evaluación presenta una oportunidad y una responsabilidad de reunir información sistemática y amplia acerca de la investigación propuesta. Para el investigador significa examinar si la investigación propuesta está diseñada de manera adecuada. Para el comité de inspección, es un método de determinar si los riesgos que presentará a los sujetos son justificados. Para los presuntos sujetos, la evaluación les ayudará a determinar si desean participar.

Naturaleza y Gama de Riesgos y Beneficios La exigencia de que la investigación se justifique en base a una evaluación favorable de riesgos y beneficios está íntimamente relacionada con el principio de beneficencia, del mismo modo que la exigencia moral de que se obtenga consentimiento consciente se deriva primordialmente del principio de respeto a las personas. El término "riesgo" se refiere a la posibilidad de que ocurra daño. Sin embargo cuando se usan expresiones como "bajo riesgo" o "alto riesgo", como regla general se refieren (también ambiguamente) a la probabilidad de sufrir un daño y la severidad (magnitud) del daño previsto.

El término "beneficio" se usa en el contexto de la investigación para referirse a algo de valor positivo relacionado con salud o bienestar. A diferencia de "riesgo", "beneficio" no es un término que expresa probabilidades. El riesgo se contrasta adecuadamente con la probabilidad de beneficios y los beneficios se contrastan adecuadamente con daños más que con riesgos de daño. Así pues, las llamadas evaluaciones riesgo/beneficio se refieren a las probabilidades y magnitudes de posibles daños y beneficios previstos. Se necesitan tomar en cuenta muchas clases de posibles daños y beneficios. Existen, por ejemplo, riesgos de daño psicológico, daño físico, daño legal, daño social y daño económico y los correspondientes beneficios. Mientras que los más probables tipos de daños a los sujetos de investigación son psicológico, dolor físico o lesión, no se deben ignorar otros tipos.

Los riesgos y beneficios de la investigación pueden afectar a sujetos individuales, a las familias de los sujetos y a la sociedad en general (o grupos especiales de sujetos en la sociedad). Los códigos y las reglas federales publicadas hace algún tiempo han requerido que los riesgos a los sujetos sean menores que la suma de los beneficios previstos para el sujeto, si los hay, mas el beneficio previsto para la sociedad por el conocimiento logrado mediante la investigación. Al considerar estos diferentes elementos, los riesgos y los beneficios que afectan al sujeto de investigación normalmente tendrán importancia especial. Por otra parte, algunos intereses aparte de los del sujeto pueden en ocasiones ser suficientes por sí mismos para justificar riesgos en la investigación, siempre y cuando los derechos de

los sujetos se hayan protegido. Así, la beneficencia exige que protejamos a los sujetos contra el riesgo de daño y también que consideremos la pérdida de beneficios importantes que podrían obtenerse de la investigación.

La Evaluación Sistemática de Riesgos y Beneficios Comúnmente se dice que los beneficios y los riesgos deben "equilibrarse" y mostrar que están en "proporción favorable". El carácter metafórico de estos términos dirige la atención hacia la dificultad de hacer juicios precisos. Sólo en raras ocasiones se podrá disponer de técnicas cuantitativas para el examen minucioso de registros de investigación. Sin embargo, la idea de análisis de riesgos y beneficios sistemáticos y no arbitrarios debe seguirse en cuanto sea posible. Este concepto requiere que las personas que deciden sobre la justificación de la investigación sean minuciosas en la acumulación y evaluación de información acerca de todos los aspectos de la investigación y consideren alternativas sistemáticamente. Este procedimiento hace que la evaluación de la investigación sea más rigurosa y precisa, al mismo tiempo que hace que la comunicación entre los miembros del comité de inspección esté menos sujeta a mala interpretación, información incorrecta y juicios conflictivos. Así, primero debe haber una determinación de la validez de las presuposiciones de la investigación, después debe distinguirse la naturaleza, probabilidad y magnitud de riesgo con tanta claridad como sea posible. El método de calcular riesgos deberá ser explícito, especialmente cuando no hay alternativa al uso de categorías tan vagas como riesgo bajo o leve. También se deberá determinar si los estimados de la probabilidad de daño o beneficios de un investigador son razonables, de acuerdo a hechos conocidos u otros estudios disponibles.

Finalmente, la evaluación de la justificación de la investigación deberá reflejar cuando menos las consideraciones siguientes: (i) El tratamiento brutal o inhumano de sujetos humanos nunca se justifica moralmente. (ii) Los riesgos deben reducirse a aquellos necesarios para lograr el objetivo de la investigación. Se debe determinar si es realmente necesario usar sujetos humanos. Tal vez el riesgo nunca pueda ser totalmente eliminado, pero con frecuencia puede reducirse mediante el uso de procedimientos alternos estudiados cuidadosamente. (iii) Cuando la investigación involucra un riesgo significativo de deterioro serio, los comités de inspección deben ser extraordinariamente estrictos en la justificación del riesgo (generalmente estudiando la posibilidad de beneficio para el sujeto o, en algunos casos raros, asegurándose de que la participación sea voluntaria). (iv) Cuando se involucran poblaciones vulnerables, también deberá demostrarse que su participación es justificada. Estas decisiones se componen de un conjunto de variables que incluyen la naturaleza y el grado del riesgo, las condiciones de la población particular involucrada y la naturaleza y el nivel de los beneficios previstos. (v) Los riesgos y beneficios pertinentes deben ser detallados minuciosamente en documentos y procedimientos usados en el proceso de obtención del consentimiento consciente.

3. *Selección de Sujetos* Así como el principio del respeto a las personas encuentra su expresión en la exigencia de consentimiento y el principio de beneficencia en la evaluación de riesgos/beneficios, el principio de justicia sostiene las exigencias morales de que existan procedimientos y resultados justos en la selección de sujetos.

La justicia se relaciona con la selección de sujetos de investigación a dos niveles: el social y el individual. La justicia individual en la selección de sujetos requiere que los investigadores muestren imparcialidad: o sea que no deben ofrecer investigación potencialmente beneficiosa sólo a algunos pacientes que estén a su favor o bien seleccionar sólo personas "indeseables" para investigaciones que implican riesgos. La justicia social exige que se marque una distinción entre clases de sujetos que deben o no deben participar en un tipo particular de investigación, basándose en la habilidad de los miembros de esa clase de soportar responsabilidades y en la conveniencia de aumentar las responsabilidades de personas que ya las tienen. De este modo, puede considerarse un asunto de justicia social que exista un orden de preferencia en la selección de clases de sujetos (adultos antes que niños) y que algunas clases de sujetos potenciales (enfermos mentales confinados o prisioneros) puedan involucrarse como sujetos de investigación sólo bajo ciertas condiciones.

Pueden surgir injusticias aparentes en la selección de sujetos, aún cuando los individuos se seleccionen imparcialmente por los investigadores y se traten adecuadamente durante la investigación. En algunos casos, la injusticia surge de prejuicios sociales, raciales, sexuales y culturales establecidos en la sociedad. Así, aún cuando los investigadores traten a sus sujetos de investigación adecuadamente y aún cuando los comités de inspección tengan cuidado de asegurarse que los sujetos se seleccionen correctamente dentro de una institución particular, de todos modos pueden aparecer patrones sociales injustos en la distribución de responsabilidades y beneficios de la investigación. Aún cuando las instituciones o los investigadores no puedan resolver un problema arraigado en la sociedad, pueden considerar una distribución justa al seleccionar sujetos de investigación.

Algunas poblaciones, especialmente las institucionalizadas, ya llevan a costas responsabilidades en muchas formas debido a sus enfermedades y condiciones ambientales. Cuando se propone una investigación que presenta riesgos y no incluye un componente terapéutico, se debe invitar primero a que acepten estos riesgos de investigación a personas de clases menos incomodadas, excepto cuando la investigación está directamente relacionada con las condiciones específicas de las clases involucradas. Asimismo, aún cuando los fondos públicos para investigación pueden seguir la misma ruta que los fondos públicos para tratamiento médico, parece injusto que la población dependiente de cuidados médicos constituya un grupo preferido para elegir sujetos de investigación, si es aparente que la población con más recursos recibirá los beneficios.

Un caso especial de injusticia resulta de la participación de sujetos vulnerables. Ciertos grupos, como minorías raciales, los de pocos recursos económicos, los seriamente enfermos y los institucionalizados, pueden ser requeridos constantemente como sujetos de investigación debido a su disponibilidad en lugares donde se conducen investigaciones. Por razón de su estado dependiente y su frecuentemente comprometida capacidad de consentimiento libre, deben ser protegidos del peligro de verse envueltos en investigaciones solamente por la conveniencia administrativa o porque sean fáciles de manipular como resultado de su enfermedad o condición socioeconómica.

¹Desde 1945, diferentes organizaciones han adoptado varios códigos que regulan la conducta responsable y apropiada de la experimentación humana en la investigación científica. Los códigos más conocidos son el Código de Nuremberg de 1947, la Declaración de Helsinki de 1964 (revisada en 1975) y las Normas de 1971 adoptadas por el departamento de salud, educación y bienestar de los Estados Unidos (codificadas en Normas Federales en 1974), y los códigos de Bienestar para la conducta de estudios sociales y del comportamiento. El código más conocido es el de la asociación psicológica americana, publicado en 1973.

² Aunque en la práctica generalmente requiere intervenciones diseñadas únicamente a fin de mejorar la salud de un cierto individuo, las intervenciones se aplican a veces a un individuo a fin de mejorar la salud de otro (por ejemplo: donación de sangre, injerto de piel, transplante de órganos). Una intervención también puede tener el doble propósito de mejorar la salud de un cierto individuo y a la vez proveer beneficios a otros (por ejemplo, las vacunas, que protegen tanto a la persona que se vacuna como a la sociedad en general). El hecho que algunas prácticas no tengan como fin el dar un beneficio inmediato al individuo que recibe la intervención no debería confundir la distinción general entre lo que es la investigación y lo que es la práctica. Aunque un procedimiento aplicado en la práctica pueda ser de gran beneficio para otra persona, es aún una intervención diseñada para mejorar la salud de un individuo o un grupo de individuos; por lo tanto es práctica y no necesita ser revisado como investigación.

ANEXO 5:
DECRETO EJECUTIVO N° 31078-S

La Gaceta, 27 de marzo de 2003

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA
Y LA MINISTRA DE SALUD

En uso de las facultades que les confieren los artículos 140, incisos 3) y 18) y 146 de la Constitución Política y los artículos 25, inciso 1) y 28), párrafo segundo, inciso b) de la Ley N° 6227 del 2 de mayo de 1978 “Ley General de la Administración Pública”; y 48 bis de la Ley N° 5412 del 8 de noviembre de 1973 “Ley Orgánica del Ministerio de Salud”.

Considerando:

1°—Que los acelerados avances de la ciencia y su aplicación en la práctica de la medicina determinan nuevos problemas éticos que muchas veces llevan a una rápida obsolescencia a los acuerdos y normas, nacionales e internacionales, que buscan estimular el desarrollo de la tecnología biomédica a través de la investigación científica del mejor nivel posible, pero evitando al mismo tiempo posibles excesos derivados de la metodología que necesariamente debe utilizarse para que los resultados sean válidos.

2°—Que toda investigación o experimentación en seres humanos debe realizarse de acuerdo con los principios bioéticos de: beneficencia (búsqueda del bien), autonomía (respeto a las personas) y justicia (equidad).

3°—Que los ensayos clínicos controlados realizados en seres humanos, deben respetar fundamental y básicamente el principio de la autonomía de la persona a través de la aplicación del consentimiento basado en una amplia y profunda información referente a su participación en la investigación, considerando su capacidad y respetando los grupos vulnerables.

4°—Que deben existir disposiciones y controles convenientes, para que los riesgos de la investigación sean razonables frente a los beneficios previstos, que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes para realizar la investigación y para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella.

5°—Que resulta fundamental que exista equidad en la selección de los sujetos participantes en la investigación y que los beneficios de la misma también sean recibidos por quienes más los necesitan.

6°—Que la investigación científica en la que participan seres humanos se encuentra regulada en nuestro país por la Ley General de Salud y por el Decreto Ejecutivo N° 27349-S del 16 de setiembre de 1998, publicado en *La Gaceta* N° 198 del 13 de octubre de 1998 y sus reformas “Reglamento para las Investigaciones en que participan Seres Humanos”.

7°—Que dicha investigación es fundamental e indispensable para el desarrollo del conocimiento en la salud y en consecuencia para una mejor detección, y tratamiento de las enfermedades que afectan a los seres humanos.

8°—Que para cumplir con la responsabilidad de incentivar, normar, regular y supervisar adecuadamente los procesos de investigación que se realizan en nuestro país, se hace necesario actualizar la reglamentación existente, en aras de salvaguardar el interés público. **Por tanto,**

DECRETAN:

El siguiente,

Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos

Artículo 1º—La investigación en salud en que participan seres humanos se desarrollará conforme a los siguientes principios:

- a) El interés del ser humano prevalece sobre los intereses de la ciencia.
- b) Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación en salud, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución, a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia.
- c) Podrá efectuarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda descubrir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
- d) Ninguna autoridad, pública ni privada, podrá autorizar alguna investigación, sin la aprobación del respectivo comité ético científico debidamente acreditado y autorización del CONIS cuando corresponda.
- e) Podrá efectuarse sólo cuando exista seguridad de que el sujeto de la investigación no se expone a riesgos ni daños innecesarios y se cuente con una póliza de seguro nacional que proteja la vida o la salud de este.
- f) Deberá contarse con el consentimiento, por escrito, del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel; una vez enterado, en un lenguaje comprensible para él, de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.
- g) Podrá realizarse únicamente bajo la responsabilidad de investigadores con acreditada experiencia en instituciones de salud, que actúen supervisados por las autoridades sanitarias competentes.
- h) El profesional responsable, el comité ético científico o el Consejo Nacional de Investigación en Salud, según corresponda, deberán suspender la investigación en cualquier momento, si sobreviene riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se lleva a cabo la investigación.
- i) Las investigaciones en niños, mujeres embarazadas o lactantes, enfermos con trastornos mentales o conductuales, privados de libertad, ancianos o pacientes en estado terminal, deberán regirse estrictamente por las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y la Organización Mundial de la Salud (CIOMS-OMS).
- j) Las demás que establezcan la correspondiente reglamentación, tanto del Ministerio de Salud, como de la Institución en que se realizará la investigación.

Artículo 2º—Toda investigación en salud con participación de seres humanos en nuestro país deberá regirse por los mandatos de las leyes de la República, por lo que establece el presente Reglamento, y debe realizarse con base en las normas y principios establecidos en:

- a) Códigos de Ética y Moral de los colegios de profesionales en Ciencias de la Salud.
- b) Declaración Universal de los Derechos Humanos.
- c) Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adoptada en Helsinki, Finlandia en 1964, y sus enmiendas posteriores.

- d) Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización emitidas por los Estados Unidos, la Unión Europea y Japón en 1996 y sus enmiendas posteriores.
- e) Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOM/OMS) de 1993 y sus respectivas revisiones.
- f) Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.
- g) Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica, de la Organización Mundial de la Salud, y sus respectivas revisiones.
- h) Código de Nuremberg de 1947.

La normativa de este Reglamento tiene como fin fundamental, regular la investigación en que participan seres humanos y las instancias encargadas del control de estas actividades.

Artículo 3º—Créase el Consejo Nacional de Investigación de Salud, en adelante “CONIS”, como órgano asesor y de consulta del Ministro de Salud en materia de investigación en que participan seres humanos. El CONIS está integrado por siete miembros titulares o propietarios, cada uno con su respectivo suplente, y serán nombrados por el Ministro de Salud mediante Acuerdo Ejecutivo en el que se hará la designación de los cargos. Uno de ellos deberá ser representante de la Auditoría de Servicios de Salud del Ministerio de Salud.

El CONIS tendrá una Secretaría Técnica Ejecutiva que será ejercida por el Ministerio de Salud. El Ministro designará los funcionarios a cargo de la Secretaría Técnica y la Asesoría Legal del CONIS.

Los integrantes del CONIS deberán tener calidades reconocidas en el ámbito de la bioética, investigación clínica, epidemiología, salud pública, servicios de salud, entre otros, que provengan del ámbito institucional y académico, público y privado, de diferentes profesiones y sexo, y que al menos una de ellas reúna requisitos que le permitan asumir la representación de la comunidad. Estos integrantes no podrán ser nombrados en forma simultánea en el CONIS o en cualesquiera otro Comité Ético Científico nacional o internacional. Ningún miembro del CONIS podrá percibir directa o indirectamente remuneración o reconocimiento alguno por parte de los patrocinadores o investigadores.

Los miembros durarán en sus cargos por dos años, pudiendo ser nuevamente designados a criterio del Ministro, y tendrán que disponer del tiempo y apoyo institucional necesarios para ejercer eficazmente su labor en el CONIS. Podrá el Ministro revocar el nombramiento de cualquiera de los miembros de CONIS por ausencias injustificadas, incumplimiento de sus funciones o conflicto de intereses.

El CONIS establecerá su reglamento interno de funcionamiento. También asistirán a sesiones, con voz pero sin voto, el Secretario Técnico y el Asesor Legal nombrados por el Ministro de Salud.

Artículo 4º—Serán funciones del CONIS:

- a) Promover, acreditar y supervisar el funcionamiento de los Comités Ético-Científicos Institucionales en adelante “CEC”, tanto públicos como privados en el ámbito nacional.
- b) Resolver como instancia de alzada los conflictos entre los investigadores y los CEC. De igual forma conocerá y resolverá las denuncias o reclamos contra los investigadores, los CEC o las instituciones de las que éstos dependen.
- c) Supervisar y auditar cualquier proyecto de investigación, investigador o CEC para verificar el cumplimiento de las normas establecidas en este Reglamento.
- d) Autorizar los protocolos de investigación en Fase I y Fase II aprobados por los CEC y los de Fase III y Fase IV que no cuenten con la aprobación de un CEC institucional.

- e) Promover, organizar e impulsar la capacitación en Bioética e investigación en seres humanos en el ámbito nacional en general y en particular a los CEC e investigadores.
- f) Llevar un registro nacional de todas las investigaciones en que participan seres humanos que se realizan en los centros privados y públicos del país.
- g) Llevar un registro nacional de las instituciones o establecimientos de salud habilitados por las autoridades de salud, para realizar investigaciones en que participan seres humanos.
- h) Llevar un registro nacional de los profesionales autorizados por las instituciones responsables para llevar a cabo investigaciones en que participen seres humanos.
- i) Llevar un registro actualizado de CEC así como de investigadores que hayan sido sancionados por incumplimiento de la normativa que regula la investigación en que participan seres humanos.
- j) Informar por escrito a las autoridades de salud de las Regiones de Salud del Ministerio de Salud y de la Caja Costarricense de Seguro Social, así como a las Juntas de Salud del establecimiento, sobre las investigaciones aprobadas y por desarrollarse en su jurisdicción, en las que participan seres humanos.
- k) Definir en forma anual, los planes de trabajo y presupuestos necesarios para ejercer sus funciones.
- l) Velar porque los fondos que ingresan por concepto de revisión, aprobación y registro de protocolos de investigación en que participan seres humanos, sean utilizados para asegurar el adecuado funcionamiento del CONIS y en la mejora de los procesos de investigación y divulgación de la bioética y los derechos de los usuarios de los servicios de salud.
- m) Presentar al Ministro informes semestrales y anuales sobre su funcionamiento.

Artículo 5°—El CONIS tendrá su sede en el Ministerio de Salud, se reunirá de manera ordinaria una vez por semana y extraordinariamente cuando así se requiera, previa convocatoria hecha por el Presidente con al menos veinticuatro horas de anticipación. El quórum para sesionar será de mayoría simple de los miembros y deberá contarse con la presencia de al menos uno de los miembros no científicos. El CONIS debe resolver las peticiones que se le presenten ajustándose a los plazos que establece la Ley General de la Administración Pública. La secretaría ejecutiva mantendrá actas detalladas de cada una de sus reuniones en donde consten todas sus resoluciones. Las resoluciones del CONIS, tendrán recurso de revocatoria ante el mismo órgano colegiado y de apelación en subsidio ante el Ministro de Salud, el cual agotará la vía administrativa.

Artículo 6°—El CONIS podrá suspender por razones de urgencia comprobada, o bien, cancelar en cualquier momento, siguiendo en ambos casos, las normas y principios del debido proceso, la aprobación de un proyecto de investigación, si se determina que está en peligro la libertad, la dignidad, la privacidad, la salud o el bienestar de las personas participantes. De igual manera, y con igual procedimiento, podrá suspender de manera temporal o permanente, la acreditación de un CEC, si se determina que no está cumpliendo con las normas establecidas en este reglamento. Asimismo, en casos en que existan elementos de juicio comprobados, que permitan suponer que existe riesgo inminente para la salud o bienestar de las personas participantes, el CONIS podrá suspender de inmediato la investigación.

Artículo 7°—Todo proyecto de investigación en el que participen seres humanos, deberá contar con la aprobación escrita del CONIS, según el caso, o de un CEC público o privado, debidamente acreditado y del jerarca máximo o de quien él delegue, de la institución, donde el estudio se llevará a cabo. Las

instituciones públicas o privadas que deseen realizar proyectos de investigación en el que participen seres humanos, podrán integrar su propio CEC, el que solicitará al CONIS su debida acreditación.

Un protocolo de investigación que ha sido rechazado en un CEC, sólo podrá ser revalorado por el CONIS. El CEC solo podrá revisar y aprobar protocolos de investigación en que participan seres humanos que se desarrollará en la institución que representa.

Artículo 8°—La carta de aprobación del estudio por parte del CONIS, o del CEC, junto con la del jerarca máximo o de quien él delegue, de la institución, según el caso, autoriza el inicio inmediato del estudio en los centros aprobados. En los casos de estudios clínicos Fase I y Fase II deberá contarse siempre con la autorización del CONIS.

En el caso de estudios que requieran la importación de medicamentos, equipos, dispositivos y suministros, las aprobaciones que se indican en el párrafo anterior, serán requisitos indispensables para que la Dirección de Registros y Controles del Ministerio de Salud le otorgue al investigador o su designado, la autorización para su importación.

La Dirección de Registros y Controles estará en la obligación de informar en forma inmediata al CONIS de las autorizaciones de importación otorgadas, detallando el uso y sobrantes del suministro autorizado al final del estudio.

Artículo 9°—Los CEC se regirán por las normas establecidas en este reglamento y por la normativa interna de su Institución y estarán constituidos por un mínimo de cinco miembros propuestos por la institución interesada. Deberán tener calidades reconocidas en el ámbito de la bioética, investigación clínica, epidemiología, salud pública, servicios de salud, entre otros, de diferentes profesiones y sexo, y que al menos una de ellas reúna requisitos que le permitan asumir la representación de la comunidad. Estos integrantes no podrán ser nombrados en forma simultánea en cualesquiera otro CEC, nacional o internacional, ni tampoco podrán desempeñar cargos en la administración superior de la institución. La institución será responsable de dotar a su CEC de los recursos humanos y materiales necesarios para su funcionamiento.

Ningún miembro del CEC podrá percibir directa o indirectamente remuneración o reconocimiento alguno por parte de los patrocinadores o investigadores.

Artículo 10.—Serán funciones de los CEC:

- a) Dictar su reglamento interno de procedimiento de acuerdo con la normativa interna de su institución tomando como base las normas contenidas en el presente Reglamento.
- b) Conocer, aprobar o rechazar los proyectos de investigación en los que participen seres humanos en cualquiera de sus modalidades, o sea en todas las fases de los estudios clínicos. Queda entendido que los estudios Fase I y Fase II requieren además de la autorización del CONIS. Sus resoluciones deberán ajustarse a los plazos establecidos por la ley.
- c) Proteger los derechos, seguridad, libertad, dignidad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación.
- d) Suspender por razones de urgencia comprobada o bien cancelar en cualquier momento, siguiendo en ambos casos las normas y principios del debido proceso, la aprobación de un proyecto de investigación, si se determina que está en peligro la salud o el bienestar de los sujetos participantes.
- e) Llevar actas detalladas de todas sus reuniones y un archivo de cada uno de los proyectos que se les presente para su revisión.

- f) Informar mensualmente al CONIS de todos los proyectos presentados a su consideración (aprobados, rechazados, en revisión, en desarrollo o finalizados), con copia al máximo jerarca de la institución.
- g) Velar por el estricto cumplimiento de la normativa establecida en este Reglamento, durante la ejecución de las investigaciones.
- h) Dar seguimiento a la ejecución de los proyectos según normativa contenida en el presente Reglamento.
- i) Conocer todos los eventos adversos y las situaciones relevantes que ocurren durante el desarrollo de los mismos e informar sobre ellos al CONIS dentro de veinticuatro a setenta y dos horas, según clasificación del evento.
- j) Custodiar los archivos de los proyectos sometidos a su conocimiento así como toda la documentación que respalda su accionar durante un mínimo de diez años.
- k) Capacitar a sus miembros, a los funcionarios y usuarios de su institución, en aspectos bioéticos y científicos.

Artículo 11.—Las solicitudes de aprobación de proyectos de investigación en que participan seres humanos serán presentadas por el investigador y la Institución que va a realizar el estudio, en idioma español o traducción oficial, ante el CEC.

Los componentes o contenidos básicos del protocolo de investigación en que participan seres humanos son:

- 1) Título del estudio.
- 2) Resumen del estudio propuesto en lenguaje común, ni técnico ni legal.
- 3) La justificación del estudio: su significado en relación con la satisfacción de las necesidades del país o de la población en la cual el estudio se va a realizar.
- 4) La perspectiva de los investigadores sobre asuntos éticos y consideraciones especiales relacionados con el estudio, y si es apropiado, cómo se propone tratar estos asuntos.
- 5) Resumen de los resultados previos de todos los estudios sobre el tema, incluyendo estudios no publicados conocidos por los investigadores y patrocinadores, información sobre resultados publicados, incluyendo la naturaleza, extensión y relevancia de estudios animales y otros resultados de estudios preclínicos y clínicos.
- 6) Un compromiso del cumplimiento de los principios, guías; documentos e instrumentos citados en los artículos 1 y 2 del presente Reglamento.
- 7) Información detallada de presentaciones previas del protocolo para revisiones éticas y sus resultados.
- 8) Una breve descripción del o los sitios donde se desarrollará la investigación, incluyendo información sobre la adecuación de sus facilidades para desarrollar en forma segura el estudio, e información relevante de tipo demográfico y epidemiológico de la región donde se desarrollará el estudio.
- 9) Nombre y dirección del patrocinador.
- 10) Nombres, direcciones, afiliación institucional o laboral, calificaciones y experiencia del investigador principal y de sus colaboradores, sus direcciones, teléfono, fax, así como las responsabilidades de cada uno en el desarrollo del estudio.
- 11) Objetivos del estudio, hipótesis y preguntas a las que deberá responder la investigación. Presunciones y variables.

- 12) Una descripción detallada del diseño del estudio. En el caso de ensayos clínicos controlados la descripción debe incluir, pero no limitarse, a la modalidad de la asignación de los grupos bajo tratamiento randomizado (incluyendo el método de randomización) y si el estudio es ciego, si es ciego simple, doble ciego o abierto.
- 13) El número de personas participantes necesarias para lograr los objetivos del estudio y su determinación estadística. El número de sujetos que participará en el estudio (total y en el país).
- 14) Los criterios para la inclusión y exclusión de los potenciales participantes y la justificación para la exclusión de cualquier grupo, sobre las bases de edad, sexo, factores sociales o económicos, u otras razones.
- 15) La justificación para incluir a cualquier persona con capacidades limitadas para dar el consentimiento informado, o pertenecientes a grupos sociales vulnerables y una descripción de las medidas especiales que se tomarán para minimizar riesgos y disconformidad de tales personas.
- 16) El proceso de reclutamiento, de advertencia y los pasos que se tomarán para proteger la privacidad y confidencialidad durante el reclutamiento.
- 17) Descripción y explicación de todas las intervenciones (el método de tratamiento, administración, incluyendo vías de administración, dosis, intervalo entre dosis y periodo de tratamiento necesario para la investigación y comparación del producto en estudio).
- 18) Planes y justificación de terapia alternativa estándar en caso de efectos adversos, incluyendo cualquier resultado riesgoso para el participante, en el curso de la investigación.
- 19) Cualquier otro tratamiento que puede darse o contraindicarse durante el estudio.
- 20) Exámenes de laboratorio o gabinete y otros exámenes que se deben llevar a cabo durante el estudio.
- 21) Muestras de los formularios utilizados para el reporte de casos, los métodos utilizados para recoger la respuesta terapéutica (descripción y evaluación de los métodos y frecuencia de las mediciones), el seguimiento de los procedimientos y, si es aplicable, las mediciones propuestas para ver la satisfacción de las personas con el tratamiento.
- 22) El número de aprobación para investigación del producto, emitido por autoridad sanitaria competente (si aplica). Copia del certificado del registro del medicamento en el ámbito nacional, cuando se trate de productos ya registrados y de aquellos que se estudien para nuevas indicaciones.
- 23) Reglas y criterios para identificar las personas participantes que deben ser excluidas del estudio o del ensayo clínico, o de los centros que deberán ser excluidos (en caso de estudios multicéntricos) o de cuándo el estudio debe suspenderse.
- 24) La lista de países y centros donde se está realizando la misma investigación (en caso de estudios multicéntricos).
- 25) Métodos utilizados para anotar y reportar eventos adversos o reacciones, y previsiones identificadas para tratar y manejar las complicaciones.
- 26) Indicación del conocimiento de los posibles riesgos y efectos adversos posibles, incluyendo los riesgos unidos a cada intervención, a cualquier droga, vacuna o procedimiento a ser probado.
- 27) Detalle de los planes, incluyendo cobertura de seguros por lesiones incluyendo los más mínimos riesgos, para proveer tratamiento por tales lesiones, incluyendo su financiamiento, y

para proveer compensación por las discapacidades o muertes secundarias a la participación en el estudio.

- 28) Provisiones para el acceso continuo de las personas participantes al tratamiento en estudio después de finalizado el proyecto, incluyendo la identificación del individuo u organización responsable de costearlo y el tiempo durante el cual será administrado.
- 29) En el caso de investigaciones con mujeres gestantes, se deberá incluir un plan, (si corresponde) para monitorear el resultado del embarazo, que vigile la salud de la madre y los efectos a corto y largo plazo sobre la salud del hijo.
- 30) Los beneficios potenciales de la investigación sobre los participantes.
- 31) El beneficio esperado sobre la población, incluyendo el nuevo conocimiento que la investigación pueda generar.
- 32) Los medios propuestos y el procedimiento planeado para obtener el consentimiento informado, incluyendo el nombre y la profesión de la persona responsable de su obtención.
- 33) Cuando la persona participante no es capaz de dar directamente su consentimiento, deberá explicarse el procedimiento que se seguirá para obtenerlo de su representante legal. Si la persona participante es un menor de edad, pero lo suficiente maduro para entender las implicaciones de su participación, se deberá obtener su aceptación de participación, además de la de su representante legal.
- 34) Un compromiso del investigador de no ofrecer ningún pago o beneficio al participante que pueda inducir su participación, así como de no establecer ninguna obligación financiera al participante, como podría ser el pago por los servicios de atención médica.
- 35) Planes y procedimientos y la persona responsable para comunicar a las personas participantes la información producida durante el estudio (peligros y beneficios) o proveniente de otras investigaciones relacionadas, que puedan afectar su disponibilidad para mantener su participación.
- 36) Planes para informar a las personas participantes sobre los resultados del estudio.
- 37) Las provisiones para proteger la confidencialidad de los datos personales, asegurar la privacidad, incluyendo las precauciones establecidas para evitar la manipulación de muestras biológicas que permitan realizar otros tests, o comunicar los resultados de los tests realizados en el estudio a otros, aunque sean familiares cercanos, sin el consentimiento de sus dueños.
- 38) Información de los códigos, claves utilizados para la identificación de las personas participantes, dónde se guardarán y hasta cuándo, y por qué y quién puede romper estas claves en el caso de emergencias.
- 39) Determinar claramente cualquier uso futuro que se pretenda hacer con la información de las personas participantes o de los materiales biológicos.
- 40) Una descripción de los planes para el análisis estadístico del estudio y de los criterios estadísticos utilizados para suspender el estudio en su totalidad.
- 41) Planes para el monitoreo de la seguridad de las drogas y de otras intervenciones realizadas en el estudio, y si es apropiada la conformación de un equipo o comité independiente de monitoreo de datos.
- 42) Una lista de referencias bibliográficas citadas en el protocolo.
- 43) La fuente y la cantidad de fondos para la investigación: la organización que está patrocinando el estudio y el detalle del apoyo financiero del patrocinador a la institución, al investigador, a los participantes y cuando fuera relevante, a la comunidad. Monto del presupuesto total asignado para la investigación en el ámbito nacional, desglosado por tipo de partidas,

incluyendo salarios. Detallando el aporte de cada una de las instituciones involucradas e identificando el responsable de la administración de los fondos durante el desarrollo de la investigación.

- 44) Los arreglos establecidos para tratar los problemas financieros u otros, que puedan causar conflictos de intereses, que pueden afectar el juicio de investigadores, o de otro personal de investigación: informando sobre los posibles conflictos de interés al CEC, al CONIS y a las personas participantes.
- 45) El tiempo necesario para el desarrollo del estudio.
- 46) Definición de la contribución del patrocinador para mejorar la capacidad de investigación científica y de la formación y capacitación en bioética en el país.
- 47) En el caso de investigaciones patrocinadas por un agente extranjero, un contrato estipulando quién posee el derecho de publicar los resultados del estudio y la obligación de preparar con y enviar al investigador principal el borrador del texto con el reporte de los resultados.
- 48) En el caso de un resultado negativo de un estudio, asegurar que los resultados serán disponibles por medio de una publicación y reportando los mismos a la autoridad de registro de medicamentos o insumos médicos.
- 49) Definir las circunstancias cuando se considere inapropiado la publicación de resultados, como son los hallazgos de estudios epidemiológicos, sociológicos o genéticos, que pueden ser riesgos para los intereses de la comunidad, de una población o de un grupo étnico o racial definido.

Además, se debe adjuntar con la solicitud de aprobación de la investigación lo siguiente:

- a) Currículum vitae del Investigador y del equipo colaborador. Fotocopia de sus documentos de identidad y de las respectivas licencias de los diferentes Colegios Profesionales.
- b) Protocolo de Investigación con 5 copias legibles.
- c) Monografía del producto en estudio (si aplica).
- d) Consentimiento Informado.
- e) Copia de contrato entre investigador principal y el ente patrocinador (si aplica).
- f) Certificación de la aprobación del protocolo por un CEC acreditado en el país de origen del patrocinador (si aplica).
- g) Carta compromiso del patrocinador de:
 - i. Cubrir los costos del tratamiento de las personas participantes que sufrieran alguna lesión como consecuencia de la investigación, sin límite de tiempo.
 - ii. Proveer un seguro para cobertura legal y financiera del investigador y su equipo de trabajo por reclamos originados en el estudio y que no se refieran a negligencia o mal praxis.
 - iii. Compensación a las personas participantes que sufrieran lesiones que se demuestren son consecuencia de la investigación, para lo cual deberá aportar la póliza respectiva del Instituto Nacional de Seguros con una vigencia de al menos 2 años después de finalizado el estudio.
 - iv. Compromiso de proveer a las personas participantes en la investigación, el suministro gratuito del tratamiento, si se ha demostrado que el mismo ha sido beneficioso para su salud, hasta su registro y comercialización en el país, para lo cual deberá cumplir con la normativa que rige esta materia.
- h) Carta de compromiso del investigador de:

- i. Conducir el estudio de acuerdo con lo establecido en este Reglamento.
 - ii. Reportar al CEC y al CONIS sobre todos los eventos adversos que ocurran, y dentro de veinticuatro a setenta y dos horas a partir del conocimiento los eventos adversos, así como aquellos eventos ocurridos en otros países (si aplica).
 - iii. Hacer un reporte de avance conforme al cronograma de la investigación al CEC y al CONIS, de los avances del estudio y un reporte final al completar el proyecto.
 - iv. Carta de compromiso de los investigadores y del personal de apoyo del estudio, de conducir la investigación de acuerdo con lo establecido en este reglamento.
- i) Comprobante de haber efectuado el pago a favor del Ministerio de Salud del arancel que se dirá, indistintamente si el protocolo se somete a conocimiento de un CEC o de CONIS.

Artículo 12.—A la hora de evaluar los proyectos, el CEC, y en su caso el CONIS, tomarán en cuenta los siguientes elementos de juicio:

- a) Los atestados, la idoneidad y la experiencia de los investigadores a cargo del estudio, certificados por la institución donde se llevará a cabo la investigación y de la institución donde laboran.
- b) La solidez científica del protocolo de investigación.
- c) La información clínica y preclínica del producto en estudio (cuando aplique).
- d) El contenido del consentimiento informado con todos los elementos necesarios que protejan los derechos de los sujetos participantes.
- e) Los recursos físicos, humanos y financieros con que se realizará el estudio.
- f) La aprobación de los recursos físicos, humanos y financieros con los que se realizará el estudio y compromiso institucional para el desarrollo del proyecto de investigación por el máximo jerarca de la institución donde se realizará el estudio.

Las aprobaciones deberán especificar claramente: el nombre del protocolo aprobado, su versión, el nombre del investigador principal y de cada uno de sus co-investigadores, el consentimiento informado que se aprueba, los establecimientos autorizados para realizar el estudio y el periodo de vigencia de la aprobación.

Los CEC y el CONIS deberán conocer, resolver y contestar por escrito las solicitudes que se les presenten en los plazos que establece la ley.

Artículo 13.—Los sujetos participantes en las investigaciones y sus representantes legales en caso de incapacidad del sujeto o de menores de edad, deberán ser informados de la naturaleza, propósito, duración, riesgos, beneficios y procedimientos a los que serán sometidos si aceptan participar en la investigación. Su participación debe ser completamente voluntaria y su anuencia deberá quedar expresada en un documento escrito que contenga la información al paciente sobre el producto y sus eventuales efectos adversos, así como el “consentimiento informado” que será firmado y fechado por el sujeto y su representante legal (si aplica), por el investigador, por la persona que explica el consentimiento y por un testigo.

El consentimiento informado deberá cumplir con:

- a) La información debe ser comprensible y adecuada al nivel de conocimiento de la persona participante o de su apoderado legal. Incluirá el propósito del estudio, métodos utilizados, duración, beneficios, molestias, posibles riesgos sobre la salud. Alternativas terapéuticas existentes, responsabilidades y derechos y la posibilidad de retirarse del estudio cuando así se

juzgue conveniente por el participante, sin que ello perjudique su atención médica o de su salud.

- b) Es responsabilidad del investigador que se obtenga el consentimiento, sin que medie ningún tipo de presión sobre las personas participantes. En ningún caso las personas participantes pueden recibir ningún estipendio económico por su participación, con excepción del reconocimiento de los gastos que represente al participante su inclusión: traslados y alimentación.
- c) La persona participante manifestará por escrito su consentimiento, firmando el consentimiento informado ante un testigo independiente del estudio.
- d) Cuando se justifique la realización de un estudio en menores de edad o personas incapaces de manifestar su voluntad, ésta será otorgada por quienes ejerzan la patria potestad o sean sus representantes legales. Cuando la persona menor de edad tenga doce años o más, éstos deberán adicionalmente expresar su consentimiento, manifestando en forma oral o escrita el mismo ante testigos imparciales.

Artículo 14.—Cualquier miembro del CONIS o de un CEC institucional, que a su vez tenga alguna relación con el patrocinador o participe como investigador principal o colaborador de un estudio, deberá ser excluido del análisis y aprobación del protocolo en mención. Los posibles conflictos de interés y procedimientos seguidos para su control por el CONIS o el CEC deben quedar anotados en las actas respectivas.

Artículo 15.—El interesado en la revisión, aprobación y registro por parte del CONIS, de un ensayo clínico en el que participan seres humanos, deberá cancelar al Ministerio de Salud la suma correspondiente al cinco por ciento (5%) del presupuesto total de la investigación.

Por el registro ante el CONIS de los protocolos de investigación en que participan seres humanos, Fases III y IV, aprobados por los CEC institucionales debidamente acreditados, el interesado deberá cancelar al Ministerio de Salud el cero punto cinco por ciento (0.5%) del presupuesto total de la investigación.

El CONIS podrá evaluar y pronunciarse sobre una solicitud de exención parcial o total del pago anterior cuando la investigación obedezca a una prioridad de salud pública claramente establecida.

Dichos fondos serán depositados en el Fideicomiso N° 872-MINISTERIO DE SALUD del Banco Nacional de Costa Rica, cuenta en colones N° 000-213715-6, y cuenta en dólares americanos N° 000-61747777-5, y serán utilizados para financiar el adecuado funcionamiento del CONIS y la mejora de los procesos de investigación y divulgación de la bioética y los derechos de los usuarios de los servicios de salud.

Artículo 17.—El CONIS contará con el apoyo de un Comité Técnico Asesor Ad Hoc, conformado según necesidades específicas detectadas en el desarrollo de las funciones por el CONIS, para lo cual, las diferentes Direcciones Técnicas o Administrativas de los diferentes niveles de gestión del Ministerio de Salud deberán prestar la colaboración que se les requiera.

Con el objetivo de recabar criterio técnico especializado el CONIS podrá convocar a este Comité Técnico Ad Hoc, cuando así lo considere conveniente, así como a profesionales y técnicos de otras instituciones públicas o privadas.

Artículo 18.—Las investigaciones que se realicen en contraposición a las disposiciones del presente Reglamento, podrán ser suspendidas o canceladas por el CEC, CONIS o el Ministro de Salud, previa realización del debido proceso. Asimismo, el establecimiento en el que se desarrolle una investigación en la que se violente la normativa que rige esta materia, podrá ser objeto de una medida sanitaria

especial prevista en los artículos 355 y siguientes de la Ley General de Salud, todo lo anterior sin perjuicio de la determinación de otras eventuales responsabilidades de cualquier orden que pudieran corresponder, incluyendo las de índole penal.

Cualquier violación a este reglamento podrá ser sancionada como falta grave.

Artículo 19.—Deróguese el Decreto Ejecutivo N° 27349-S del 16 de setiembre de 1998, publicado en *La Gaceta* N° 198 del 13 de octubre de 1998 y sus reformas.

Artículo 20.—Rige a partir de su publicación.

Transitorio único.—Hasta tanto no esté en funcionamiento la Auditoría de Servicios de Salud del Ministerio de Salud, creada según Ley N° 8239 del 2 de abril del 2002, publicada en *La Gaceta* N° 75 del 19 de abril del 2002, el Ministro hará la designación de su representante ante CONIS de igual forma que los otros miembros.

Dado en la Presidencia de la República.—San José, a los cinco días del mes de marzo del dos mil tres.

ABEL PACHECO DE LA ESPRIELLA.—La Ministra de Salud, María del Rocío Sáenz Madrigal.—1 vez.—(Solicitud N° 7793).—C-178510.—(D-31078-20125).

COSTA RICA. MINISTERIO DE SALUD. 2003. Decreto Ejecutivo N°. 31078-S.
Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos.
Disponible en: <http://www.ucimed.com/decreto.htm>