



LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA PARA CENTRO AMÉRICA





La investigación clínica en Centroamérica Avances y desafíos



ReLaCEIC
Red Latinoamericana de Centros de Excelencia
en Investigación Clínica



UCIMED



**Instituto Nacional
de Investigación e
Innovación Social**

La investigación clínica en Centroamérica. Avances y desafíos

©Instituto Nacional de Investigación e Innovación Social

NIT 901.100.889-8

ISBN: 978-628-95461-9-4

www.inis.com.co

editorial@inis.com.co

Edición 2023.

COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Fanny Chan Solano —Presidente del Comité Organizador

Dr. Luis Gustavo Celis —Director General de la Red Latinoamericana de Comités de Ética en Investigación Clínica (ReLaCeic)

Dr. Pablo Guzmán Rector Universidad de Ciencias Médicas (Ucimed)

Dra. Fabiana Ibelli —Secretaría ReLaCeic

Dr. Arturo Avalos —Vocal ReLaCeic

Dr. Ignacio Mora —Vocal ReLaCeic

Dr. Armando Ortiz —Vocal ReLaCeic

Andrik Drummond Barrantes Productor Audiovisual Ucimed

Laura Camila Rosas —Facultad de Medicina Universidad de la Sabana

Juan Felipe Trujillo —Facultad de Medicina Universidad de la Sabana

ISBN: 978-628-95461-9-4

EDITOR

Víctor Eligio Espinosa Galán

Instituto Nacional de Investigación e Innovación Social —INIS.

director@inis.com.co

COMITÉ EDITORIAL

Fabio Antonio Esposito —Facultad de Medicina Universidad de la Sabana

Lorena Faride Maggiorani Davila —Facultad de Medicina Universidad de la Sabana

María José Morelo Guerrero —Facultad de Medicina Universidad de la Sabana

Sofía Maldonado Ajiaco —Facultad de Medicina Universidad de la Sabana

Bogotá, Julio 2023

Contenido

Prólogo	7
Acto inaugural	9
2.1. Palabras doctor César Acosta presidente del Consejo Nacional de Salud de Costa Rica (CONIS).	9
2.2. Palabras MSc. Lily Gordillo Alas coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud y Asistencia Social de Guatemala.	10
2.3. Palabras doctor Pablo Guzmán Stein rector de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).	11
2.4. Palabras doctor Luis Gustavo Celis director general de ReLaCeic. Profesor asociado Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana.	12
2.5. Palabras doctora Fanny Chan Solano, directora del comité ético y científico de UCIMED, directora de la comisión de investigación de UCIMED. Presidenta del comité organizador del simposio.	14
Conferencias Magistrales	15
3.1. Avances y perspectivas de la investigación clínica.	15
3.2. Investigación clínica en Costa Rica.	20
3.3. Experiencia del comité de ética clínica en la investigación científica del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” en los ensayos clínicos de candidatos vacunales para la Covid-19.	24
3.4. Investigación clínica en El Salvador.	44
3.5. Investigación clínica en Guatemala.	50
3.6. Investigación clínica en Panamá.	54
3.7. Aspectos éticos de los protocolos de investigación.	57
3.8. Indicadores para comités de ética en investigación clínica. Multiplicidad de comités de ética vs. comités por centro de investigación.	61
3.9. Aspectos regulatorios de la investigación clínica en Colombia	67
3.10. Consentimiento informado.	71
3.11. Asentimiento informado.	77
3.12. Consentimiento informado colectivo: Abordaje en las poblaciones centroamericanas.	88
3.13. Indemnización de eventos asociados y pólizas de seguro en investigación clínica desde el punto de vista del patrocinador. Moderador doctor Arturo Avalos.	94
3.14. Indemnización de daños y pólizas de seguro en ensayos clínicos en España.	99
3.15. Indemnización y pólizas de seguro en investigación clínica desde el punto de vista del comité de ética.	110
Conclusiones y recomendaciones.	114




Prólogo

La investigación clínica para Centro América: Avances y desafíos

El pasado 14 de octubre del 2022 se llevó a cabo el Primer Simposio internacional de investigación clínica para Centroamérica con el objetivo de impulsar esta área del conocimiento en esta región del continente americano, la misma se llevó a cabo en la Universidad de Ciencias Médicas de San José de Costa Rica (Ucimed) bajo las modalidades presencial y virtual. El evento fue organizado con la colaboración de la Red Latinoamericana de Comité de Ética e Investigación Clínica (ReLaCeic), contando con la asistencia de 545 personas bajo modalidad virtual y aproximadamente 25 personas en modalidad presencial. Este evento permitió estrechar lazos de cooperación y de amistad entre nuestros pueblos lo que le da un vigoroso impulso al fortalecimiento de la investigación clínica en la región, al igual que la recopilación de las distintas ponencias y conclusiones surgidas a partir del Simposio.

Al final del evento se realizó una encuesta de satisfacción donde los asistentes destacaron: La claridad, la importancia y el interés de las distintas ponencias presentadas además de la contribución a los avances de la investigación clínica, lo



que permite una visión panorámica de la misma en nuestra región.

Otros aspectos resaltados en la encuesta es que se abordan, de una manera muy completa y concisa, diferentes puntos de vista relacionados con la investigación clínica que es indispensable conocer y aplicar en cada uno de nuestros países, al igual que también en los distintos centros de investigación. Esto permitirá abrir nuevos conocimientos y perspectivas para todos los integrantes del ecosistema de investigación clínica, ya que, muchos de ellos no se habían escuchado para dar cuenta de los múltiples dilemas que atraviesan los comités de ética en investigación clínica en América Latina; como también la ruptura de algunos de los paradigmas en investigación clínica, lo cual conlleva ampliar, actualizar y generar nuevos conocimientos y horizontes, con tal grado de profundidad, que les permite tener una mejor y más integra visión sobre la investigación clínica en Centro América.

Dado los importantes resultados obtenidos a partir de la realización de este Simposio, nos encontramos preparando el Segundo Simposio de investigación clínica para Centro América, el cuál será realizado en ciudad de Panamá, con la colaboración del Centro de Investigación Curaex Clinical Trials, donde se abordará como tema central los “Desafíos de la Investigación Clínica y la transformación digital”.

Luis Gustavo Celis
Director General de la Red Latinoamericana de Comités
de Ética en Investigación Clínica (ReLaCeic).

Acto inaugural

2.1 Palabras doctor César Acosta presidente del Consejo Nacional de Salud de Costa Rica (CONIS).

En primera instancia se hizo mención a la importancia de la ética y la regulación de las investigaciones biomédicas; haciendo un especial énfasis en las funciones que desempeñan los Comités Éticos Científicos no sólo en Costa Rica sino en el mundo entero, con el fin de que la investigación se desarrolle con altos estándares éticos y científicos evitando los errores del pasado que hicieron surgir las normativas y regulaciones actuales.

Posteriormente se exaltó la importancia de la legislación y la necesidad de que existan autoridades reguladoras pero que no solo estén viendo hacia la implementación de mecanismos de regulación, sino que se convierten en acompañantes del proceso de investigación; sirviendo como promotoras de la investigación de calidad cuyo fin último debe ser que los participantes estén seguros durante el desarrollo de los protocolos de estudio.

Por último, se abordó la necesidad de continuar mejorando, innovando y articulando para que la suma de esfuerzos

permita aumentar la investigación en salud en los países de la región, especialmente desde la academia.

2.2 Palabras MSc. Lily Gordillo Alas coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud y Asistencia Social de Guatemala

Los ensayos clínicos son importantes estudios realizados por las más diversas ramas del área de la salud, ya que tienen como objetivo descubrir nuevos fármacos, conocer detalles de enfermedades, establecer nuevos tratamientos y proporcionar calidad de vida al paciente. Para su puesta en práctica, toda la investigación clínica pasa por la evaluación de un comité de ética en la investigación, que garantiza la seguridad y el bienestar de los pacientes que colaboran con el estudio. La mayoría de los países han desarrollado normas nacionales para los ensayos clínicos haciendo que el número de estudios crezca de forma constante, por ello el actual auge de los estudios clínicos en la región de Centroamérica ha contribuido en el desarrollo de medicamentos innovadores y su repercusión en la gestión sanitaria y clínica. Por ello es de vital importancia que los procesos administrativos y regulatorios que permiten la implementación adecuada y segura de los ensayos clínicos, incluyendo comités de ética en investigación, así como la disponibilidad de personal experto que colabore con investigadores cumplan con todos los pasos necesarios para garantizar la seguridad y los derechos de los sujetos que deciden participar en un estudio clínico.

2.3 Palabras doctor Pablo Guzmán Stein rector de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

Desde nuestra fundación hace 45 años hemos tenido la convicción que una universidad sin investigación, no es universidad, estamos absolutamente convencidos que investigar es una parte fundamental de nuestro ADN y debe serlo también para cualquier universidad en el mundo entero, en consecuencia, con esta visión, hemos apoyado la investigación, la hemos promovido y hoy contamos con suficiente evidencia para demostrarlo, de hecho somos en Costa Rica la única entidad que hemos recibido fondos públicos por este concepto.

Sin lugar a duda existe en Centroamérica un enorme potencial científico, tecnológico y humano para hacer investigación, y en el caso particular de costa rica el hecho de contar con una ley en el cual se establece claramente el marco regulatorio para llevar a cabo la investigación es un elemento que da mayor valor y garantiza componentes claves para la legislación y la ética, entre otros factores.

La oportunidad que hoy se plantea en este espacio es fundamental para seguir construyendo y aportando a la calidad de vida y a la salud de las personas por medio de la investigación, pues estamos claros en UCIMED que la capacitación constante, la búsqueda de mejores prácticas y compartir experiencias es fundamental, para la entidades y organizaciones que nos dedicamos a la investigación.

La significativa participación que hoy vemos en este simposio estamos hablando de alrededor 200 personas conectadas más la participación presencial, eso nos habla de la importancia que tiene la investigación, tanto en el número de personas como la calidad de los participantes es una

muestra clara de la relevancia que tiene el tema de la investigación clínica en la región, sobre todo de las oportunidades que tenemos por delante, todo lo que podamos hacer para unir esfuerzos y trabajar juntos, potencializan de forma significativa el trabajo que cada comité de ética realiza en nuestros países.


2.4 Palabras doctor Luis Gustavo Celis director general de ReLaCeic. Profesor asociado Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana.

Centroamérica es una región de Nuestra América con grandes potencialidades para el desarrollo de la investigación, su gran biodiversidad, costas a ambos lados del continente y sobre todo un gran recurso humano que constituye su gente. En la reunión que hoy nos convoca a explorar la potencialidad de un nuevo frente de investigación como lo es el de la investigación clínica que pretende resolver las necesidades más sentidas de la población en materia de salud pero que también puede constituirse en un polo de desarrollo regional. En este orden de ideas al final de la jornada esperamos poder identificar las potencialidades de la región, las barreras u obstáculos que impiden su desarrollo y finalmente las soluciones o propuestas que con la ayuda de todos los actores del ecosistema de investigación clínica nos permita llevar el barco de la investigación clínica a buena mar para resolver las necesidades más sentidas de nuestras poblaciones.

Así mismo, deseo agradecer al Señor Rector de UCIMED Dr. Pablo Guzmán Stein y a la Dra. Fanny Chan Solano Presidenta del Comité Organizador, todo el apoyo y colaboración para realización del Simposio, al igual que a los

conferencistas que muy gentilmente aceptaron nuestra invitación, a los internos del Semillero de Terapia Celular y Metabolismo de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Sabana que desde Bogotá están coordinando la relatoría de este evento y a todo el Consejo Directivo, la Comisión de Educación Continuada y los representantes de los países miembros de ReLaCeic por su compromiso y dedicación a la misma, hace un año el 22 de Octubre del 2021 tuvimos un gran sueño, contar con un foro de discusión para los comités de investigación clínica en donde pudiéramos compartir nuestras fortalezas y debilidades, en la que trabajaremos todos juntos en pro de la seguridad de nuestros pacientes pero también constituyendo un espacio de participación ciudadana y con un rol pedagógico para los pacientes, investigadores, académicos y estudiantes para de esta manera contribuir al fortalecimiento de los principios de ética, bioética e integridad científica que también es uno de mis principales objetivos de nuestra organización. En la actualidad contamos con unos 80 comités de ética en investigación clínica de más de 10 países de América Latina y sumando las afiliaciones de miembros de comités superamos los 100 afiliados

Finalmente, quiero expresarles que la Red está al servicio de todos, cuenten con nosotros que donde se nos requiera ahí estaremos y en especial para apoyar a los más necesitados.



2.5 Palabras doctora Fanny Chan Solano, directora del comité ético y científico de UCIMED, directora de la comisión de investigación de UCIMED. Presidenta del comité organizador del simposio

Este simposio nace de la idea de incorporar a la región de Centroamérica en este tipo de congresos para hablar sobre el tema de investigación. La investigación clínica se ha destacado en los grandes países como México, Brasil, Argentina, Colombia, Chile, sin embargo existen países en nuestra región en Centroamérica que tienen gran potencial para investigar, el talento humano necesario y la infraestructura, es importantísimo y siempre es algo que yo he dicho que es necesario incorporar en estas conversaciones y dentro de todo a la infraestructura que se da en Latinoamérica, somos un área con gran potencial y hablo desde mi país, tiene grandes investigadores y gran trayectoria, el comité de ética tiene una historia de 20 años en investigación en nuestro país, de hecho es uno de los primeros comités de ética que se formaron y esto nos da mucha solidez para el país y la región para contar y ofrecer oportunidad de salud para los pacientes.

Esta es una iniciativa que va a dar a conocer cuál es el estatus en el que nos encontramos para compartir ideas, para conocer qué hace el otro país y poder compartir y mejorar todas las actividades que estamos haciendo, no solo individualmente sino como región. Es importante colaborar mutuamente en el fortalecimiento de la bioética, en la buena práctica de investigación clínica y continuar desarrollando esta misma como lo hemos venido haciendo hasta ahora.

Conferencias Magistrales

Doctor Luis Gustavo Celis – director de la Red Latinoamericana de Comités de Ética en Investigación Clínica (ReLa-Ceic). Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana – Colombia.



3.1 Avances y perspectivas de la investigación clínica

La investigación clínica presenta tres tipos de beneficios para nuestra región, entre estos identificamos beneficios de primer orden, dado que los pacientes tienen acceso a medicamentos de última generación como los derivados de las terapias avanzadas para la terapia génica, la terapia celular y las inmunoterapias, que para algunos de nuestros pacientes representa una mejor calidad de vida.

Los beneficios de segundo orden corresponden al incremento del IQ de los profesionales de las ciencias biomédicas, gracias a que la transferencia de tecnología permite una mayor capacitación en tecnologías de punta por parte de los mismos, en especial el personal médico. Lo cual genera un efecto de cascada, que promueve el incremento del conocimiento médico y permite que la población acceda a tecnologías de vanguardia para un mejor diagnóstico y tratamiento de sus enfermedades.

Respecto a los beneficios de tercer orden, se atraen capitales para la investigación, la innovación y el desarrollo tanto a nivel regional como local; lo cual puede conducir a la generación de nuevas fuentes de trabajo para el personal con formación de tercero y cuarto nivel.

En este orden de ideas, la investigación clínica también puede permitir o impulsar el desarrollo de capital endógeno de investigación, tales como la producción de nuevos medicamentos, vacunas, sueros y derivados sanguíneos, entre otros. Esto puede constituir una fuente importante de capital y así contribuir al aumento del Producto Interno Bruto (PIB) de un país. Todo esto enmarcado dentro de un concepto, que ha venido tomando fuerza en los últimos años, que es la *bioeconomía*, mediante la cual los productos biosimilares y biotecnológicos se están convirtiendo en una fuente importante de generación de capital y en países como los de la unión europea estos productos ya constituyen el 2,5% del PIB.

El concepto de bioeconomía se introdujo en la Unión Europea (UE) a mediados de la última década. La bioeconomía abarca todos los sectores y sistemas que dependen de los recursos biológicos (animales, plantas, microorganismos y biomásas derivadas incluidos los desechos orgánicos) sus funciones y principios (Hodson de Jaramillo, 2018).

Antes de la pandemia por Covid-19, las proyecciones indicaban que en los próximos cinco años se desarrollarían unas 7.000 moléculas nuevas por parte de la industria farmacéutica mundial y, un 72-73% serían de nuevos mecanismos moleculares (primeros en su clase) destacando unas 1.100 moléculas oncológicas. Para octubre de 2022 de acuerdo con el registro de Clinical Trial (<https://clinicaltrials.gov/>) se estaban desarrollando sobre la diabetes 18.579 estudios, en Covid-19 8.299 estudios, oncológicos se reportan 13.330 estudios en cáncer de seno, 9.771 estudios en cáncer de pulmón, 5.603 estudios en cáncer de próstata, 2.263 estudios en cáncer de útero y 2.029 en cáncer de colon. Otras patologías reportan que hay 3.179 estudios de emergencia, 2.938 en alzhéimer y apenas 24 estudios en enfermedades huérfanas.

Finalmente, quisiera presentarles un caso clínico publicado en la revista *Genes* (2019) para evidenciar los aportes que genera la investigación clínica en la resolución de las necesidades de nuestros pacientes. Este es el caso de un par de hermanas del municipio de Ventaquemada perteneciente al departamento de Boyacá en Colombia, estas hermanas presentaban un índice de masa corporal (IMC) mayor a 35 el cual representa una situación de obesidad mórbida, por lo que presentaban comorbilidades como diabetes mellitus tipo II, osteoartritis, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y demás complicaciones asociadas al sobrepeso y obesidad. En una revisión inicial se observó que a pesar de que una de ellas se practicó un procedimiento de manga gástrica donde logró la pérdida de 20 kilogramos, inmediatamente después del procedimiento empezó de nuevo a recuperar el peso corporal perdido, esto nos llevó a inferir que la etiología de la enfermedad estaba asociada a un déficit congénito de leptina.

Así entonces, se tomaron muestras de sangre para estudios preclínicos y moleculares los cuales arrojaron que había hiperleptinemia lo cual corroboraba que la etiología de la enfermedad estaba asociada a un déficit de la producción de leptina con un resultado de 0,05 mg/ml producto de mutaciones en dicho gen, siendo los valores de referencia de 3,7-11. Los análisis moleculares corroboraron este hecho dado que las hermanas presentaban una mutación en estado homocigoto en el gen *LEP* (p.Cys117Phe) que conducen a que la fenilalanina sea sustituida por cisteína en la posición 350 del exón 3 del gen de la leptina. La sustitución de estos aminoácidos conduce a que no se puedan formar los puentes que unen las cadenas de la hormona entre sí y, por lo tanto, la misma no se ensambla provocando leptinemia que se traducirá en hiperfagia, además de que no pueden aumentar su gasto calórico, lo cual causa la obesidad mórbida observada.

El tratamiento para esta paciente ha consistido en la administración subcutánea del análogo de leptina (metreleptina) en ampollas de 11,3 mg/2,2 ml, la dosis para pacientes mayores de 40 kg es, en mujeres de 5 mg subcutáneo al día y en hombres de 2.5 mg subcutáneos al día. esta dosis tuvo que ser importada y se encuentra en el proceso de trámite ante la agencia regulatoria de Colombia que es el Invima. La cirugía bariátrica no es el tratamiento adecuado para estas pacientes. Se obtuvieron los resultados en el siguiente orden, la primera hermana inició con un índice de masa corporal en 59, a los seis meses en 49 y finalizó en 38, la segunda hermana inició con un índice de masa corporal en 60, a los seis meses en 51 y finalizó con un resultado de 48.

Así mismo, se observó que hubo una mejoría en la glucemia, colesterol, triglicéridos y así mismo, en el índice de masa corporal de cada paciente, lo cual indica una sensible

mejoría o respuesta a este tratamiento. De esta manera hemos evidenciado, con este ejemplo, cómo la investigación clínica resuelve las necesidades sentidas de nuestros pacientes, en este caso particular se hicieron dos grandes aportes al conocimiento científico, siendo el primero la mutación identificada, puesto que no se había reportado a nivel mundial y, en el segundo término, esta fue la primera vez en el continente americano (desde Alaska hasta la Patagonia) en la que se reportaron pacientes con obesidad mórbida por déficit congénito de leptina.

Bibliografía.

Hodson de Jaramillo, E. (2018). Bioeconomía: el futuro sostenible. *Rev. acad. colomb. cienc. exact. fis. nat*, 42(164),188-201. <http://dx.doi.org/10.18257/raccefyn.650>.

Yupanqui, H., Bastarrachea, R., Yupanqui, M., Alvarez, M., Medina, E., Giraldo, A., Arias, A., Torres, C., Garcia, A., Mastronardi, C., Restrepo, C., Rodriguez, E., Nava, E., Arcos, M., Kent, J., Cole, S., Licinio, J. y Celis, L. (2019). Congenital Leptin Deficiency and Leptin Gene Missense Mutation Found in Two Colombian Sisters with Severe Obesity. *Genes*, 10(5), 342-353. <https://doi.org/10.3390/genes10050342>.



Doctora Fanny Chan Solano. Directora del comité ético y científico de UCIMED y directora de la comisión de investigación de UCIMED. Presidenta del comité organizador del simposio.

3.2 Investigación clínica en Costa Rica

Costa Rica es un país ubicado en Centro América. Cuenta con una extensión de 51.100 km² de los cuales aproximadamente una cuarta parte está protegido por temas de biodiversidad. La población es de aproximadamente cinco millones de habitantes. Actualmente Costa Rica apuesta por un futuro en el que el talento humano, la sostenibilidad y la tecnología guíen el camino hacia el desarrollo.

Con respecto a la historia de la investigación clínica en Costa Rica se resalta que en la década de los 80's se realizaban ensayos clínicos e inició la actividad de los mismos amparados en la Ley General de Salud y regulaciones internacionales; a partir del 2003, el gobierno estableció un marco regulatorio para la investigación clínica mediante el Decreto Ejecutivo 31078 que reglamenta la Investigación Clínica en seres humanos, lo cual incentivó posteriormente la investigación clínica en el país. Sin embargo, en el 2009, se presentó una solicitud para derogar el decreto de investigación biomédica, y se anunció que dada la relevancia del tema era necesario contar con una Ley, por lo que se prohi-

bió la realización de estudios de investigación hasta el 2014, cuando se dio la aprobación de la Ley 9234 que regula la investigación biomédica.

Marcos regulatorios:

- Ley 9234: Ley Reguladora de Investigación Biomédica.
- Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica No. 39061.
- Otras regulaciones afines:
 - Ley General de Salud.
 - Ley 8968: Protección de la persona frente al tratamiento de sus datos personales.
 - Reglamento de Investigación Biomédica de la Caja Costarricense de Seguro Social (ccss).

Las investigaciones biomédicas reguladas bajo la Ley 9234 son todas aquellas realizadas en seres humanos, incluyendo aquellas intervencionistas como también observacionales. Este marco regulatorio es amplio, por un lado, contempla diferentes artículos acerca de los principios bioéticos de la investigación, la investigación en población vulnerable, el consentimiento y asentimiento informado con todas las instrucciones y forma en que debe conducirse. Por otro lado, también cuenta con regulaciones acerca del manejo de las muestras biológicas, establece derechos y deberes de los participantes y la responsabilidad de los investigadores y todas las partes que se encuentran involucradas en el estudio.

En Costa Rica se cuenta con bases estructurales para investigación, los comités de ética deben ser acreditados por el CONIS (Consejo Nacional de Investigación en Salud), al igual que los investigadores, los cuales pueden ser acreditados en tres diferentes categorías como: intervencionales, ob-

servacionales y/o estudiantes que deseen realizar investigación clínica. Los CRO (Organizaciones de investigación por contrato) y SMO (Organizaciones de investigación por manejo de sitio) deben ser acreditados por el gobierno, adicionalmente el CONIS establece como obligatorio que cada uno cuente con el curso de buenas prácticas clínicas (mínimo 30 horas, acreditado), es decir, no todas las entidades pueden impartirlo si este no ha sido acreditado y supervisado por el CONIS; actualmente Costa Rica cuenta con 21 comités acreditados, activos y funcionales, 8 OIC (Desarrollar siglas), 8 OAC (Desarrollar siglas) y un registro de investigadores mayor de 400 personas.

Ahora bien, los comités también cuentan con centros privados de investigación en diferentes áreas terapéuticas, hospitales, centros de salud públicos, universidades públicas y privadas, al igual que con el apoyo de asociaciones médicas, organizaciones no gubernamentales e investigadores independientes. Los comités de ética deben ser multidisciplinarios, contar al menos con cinco miembros, uno con experiencia en investigación, al igual que condiciones para elegir representantes del comité. Siempre se debe garantizar la independencia ética y de funcionamiento.

Actualmente en Costa Rica las principales áreas terapéuticas de investigación son en oncología, vacunas (VSR, Chikungunya, COVID-19, VPH), infectología, dermatología, gastroenterología, ortopedia, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil y afecciones respiratorias. Adicionalmente, se ha iniciado la investigación relacionada con dispositivos médicos y la gran gama de estudios observacionales. Todas las investigaciones que actualmente se están llevando a cabo, se encuentran reguladas bajo la Ley de Investigación, por lo cual se encuentran supervisadas y reguladas por los comités de ética.

En mayo del 2020 se declaró de interés público y nacional a la industria médica y de bienestar, al igual que a Costa Rica como centro de bienestar e innovación en ciencias de la vida, por lo que a través de las diferentes aristas se ha impulsado el trabajo entre diferentes grupos y disciplinas para mantenerlo como una realidad constante en el país.

Los retos identificados en los últimos años, posterior a la pandemia, han sido la digitalización de los procesos, el cual ha sido complicado, pero se ha logrado el manejo digital de los documentos. También se ha encontrado un reto en la actualización a las regulaciones locales para que las mismas vayan en sincronía con la realidad vigente, por lo tanto, es necesario realizar una actualización de esta de la mano con la realidad actual. Dichosamente, el gobierno ha facilitado los trámites que permiten promover los temas relacionados con investigación biomédica.

A partir de lo anteriormente mencionado, el camino de la investigación biomédica en Costa Rica, a pesar de haber tenido algunos momentos de pausa, se encuentra avanzando y creciendo en el área científica, contando con apoyo gubernamental y leyes vigentes que permiten realizar la investigación dentro de un marco regulatorio adecuado.

Doctor José Ramón Acosta. Médico, especialista en salud pública, máster en bioética y doctor en ciencias filosóficas. Profesor titular y presidente del comité de ética de la investigación científica del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.



3.3 Experiencia del comité de ética clínica en la investigación científica del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” en los ensayos clínicos de candidatos vacunales para la Covid-19

José Ramón Acosta Sariego MD, MSc, PhD¹; Alina Josefina Alerm González MD., M.Sc; Marta Elena Herrera Álvarez, MSc.; Raúl Fernández Regalado, MD., PhD.; Ubaldo González Pérez, M.Sc.; Katiuska Navarro Bustamante, M.Sc.; Hilda Katia Sarmiento Rivero, M.Sc.; Pedro Antonio Martínez Díaz, M.Sc.; Johann Delgado Sosa, MD.; Víctor Manuel Rodríguez Sosa, MSc.; Zenayda Leal Ortega, Lic.

¹ Para correspondencia: joseacostasariego@gmail.com

Introducción

La pandemia por Covid-19 ha mostrado en toda su crudeza las falencias, vulnerabilidades, injusticias y desigualdades que aquejan al entramado económico, social, cultural y político contemporáneo. Una vez más ha quedado expuesto que las determinantes de la salud individual y colectiva rebasan con mucho el ámbito de la organización sanitaria, así como ha emergido de manera indubitable el substrato bioético y biopolítico de los estrechos lazos interdependientes de la trama de la vida con lo social, y su influencia decisiva en el curso y desenlace de cualquier problema de salud (Acosta, 2018). La rápida y letal expansión de la pandemia por Covid-19 creó una situación catastrófica y excepcional que cada día sumaba miles de contagios y víctimas fatales. Todavía no se conoce la magnitud de las secuelas que dejará entre las personas afectadas que la sobrevivan, así como los inevitables efectos devastadores sobre las condiciones de existencia actual y futura de los grupos más vulnerables y menos favorecidos en cualquier lugar del centro o la periferia económica mundial donde se encuentren (Acosta y Hernández, 2020).

Ese escenario de endebles sistemas públicos de salud, una crisis medioambiental patente, intensa circulación de viajeros, migrantes y mercancías, concentración de los asentamientos humanos, débiles redes de apoyo social, así como poblaciones desprotegidas asediadas por carencias y conflictos de todo tipo, es donde se ha cebado la pandemia por Covid-19, ante cuya aparición no existía tratamiento, ni protección específica contra el SARS-COV-2, su agente causal. La desesperación ante el avance inexorable y demolidor de esta pandemia generó grandes expectativas acerca de las so-

luciones que la ciencia podía aportar. Independientemente de ese comprensible interés mundial porque se obtuvieran resultados al más breve tiempo, esto no es óbice para que se exigiera el seguimiento de todos los pasos estipulados garantes de la seguridad y efectividad de candidatos vacunales, medicamentos o esquemas de tratamiento. En previsión de posibles desviaciones la Organización Mundial de la Salud emitió unos “Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies” (Who, 2020).

El control ético de las investigaciones científicas es un requisito insoslayable en el proceso actual de obtención y validación de nuevos conocimientos, máxime cuando en el mismo estén involucrados individuos, grupos de personas u otros organismos vivos, sistemas naturales o sociales, cualquiera que sea la extensión y complejidad de estos últimos (Brussino, Martinelli, Aronna, Lavarello y Prósperi, , 2017).

En el caso de las investigaciones relacionadas con la atención de salud y la biomedicina, estos controles externos e independientes están minuciosamente regulados por normas y procedimientos estandarizados en los ámbitos institucionales, nacionales e internacional (De Queiroz, Cavalcanti y Garrafa, 2017). Sin embargo, no dejan de sorprendernos eventuales revelaciones sobre transgresiones de los más elementales principios éticos que deben regir la conducta de los investigadores hacia quienes son objeto de estudios formalmente protocolizados y aprobados por las instituciones que los promueven y financian.

Todos los códigos éticos internacionales en sus distintas versiones, tales como, la Declaración de Helsinki (WMA, 2013), así como las Normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y la Organización Mundial de la Salud (CIOMS/OMS, 2016) y las Directrices de

Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, 2016), prevén que todo proyecto de investigación debe ser evaluado por un comité de ética independiente, y no podrá ejecutarse hasta que haya recibido el correspondiente aval de dicha instancia, así como que durante su ejecución debe ser monitoreado sistemáticamente por el mismo comité que lo avaló.

Estos instrumentos normativos de reconocimiento y alcance internacional tienen un hilo conductor que se expresa en tres aspectos fundamentales, los cuales inexcusablemente deben ser evaluados en todos los proyectos sometidos a evaluación ética:

El valor social de la investigación que se propone.
El consentimiento absolutamente voluntario e informado de las personas que participen como sujetos de la misma.
El correcto diseño metodológico del proyecto y su adecuada conducción por investigadores expertos en el problema que se pretende investigar. (Acosta, 2010).

Sin embargo, la experiencia práctica indica que no es suficiente la existencia de normas regulatorias y órganos de revisión independientes. Los publicitados casos de mala conducta científica de los doctores Hwang y Anversa tuvieron lugar en contextos que están regidos por estrictas normas y plagados de comités institucionales de ética. Todo esto inclina a pensar que las mayores fisuras en el control ético de las investigaciones científicas radican en la funcionalidad de los comités de ética, probablemente debido a su infiltración por intereses corporativos y la deficiente formación en bioética de sus integrantes, lo que les dificulta establecer adecuados algoritmos de trabajo para la evaluación de protocolos, el seguimiento de su ejecución y solución de controversias (Acotas y Hernández, 2020).

El control ético de las investigaciones clínicas en Cuba.

El desarrollo de una industria biofarmacéutica autóctona en Cuba ha traído aparejada la necesidad de refinar el control ético de las investigaciones científicas que le han dado sustento.

El instrumento regulatorio cubano, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, aprobadas en 1992, revisadas en 1995 y el 2000 (MINSAP, 2000), así como las Resoluciones del Ministerio de Salud Pública, 40/2014 sobre Comités de Ética de la Investigación Científica (MINSAP 2014) y la Resolución 435/2017 que establece el Reglamento de los Ensayos Clínicos en Cuba (MINSAP, 2017), refrendan el sistema nacional del control externo y colegiado de los proyectos de investigación científica por parte de comités de ética independientes. Esta visibilidad pública del proceso de diseño, evaluación y ejecución de investigaciones que incluyan sujetos humanos, se ha reforzado con la creación del Registro Nacional de Ensayos Clínicos en 2007, y la ulterior incorporación de Cuba al sistema de registro público internacional de ensayos clínicos (Jiménez, 2015).

Con la instauración de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas en el ámbito nacional, inicialmente se adoptó el modelo europeo de Comités de Revisión y Ética (CRE), bajo el auspicio del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Los CRE se convocaban con carácter ad hoc, para evaluar determinado proyecto, fundamentalmente en el caso de ensayos clínicos multicéntricos. Al ser integrados por miembros provenientes de diversas instituciones ajenas a las que promovían o ejecutarían el ensayo, sus decisiones tenían un alto grado de autonomía. Sin embargo, una vez avalado el proyecto por uno de estos comités, no se le

convocaba nuevamente, excepto que ocurrieran eventos inesperados, por lo que no podían darle seguimiento ulterior durante la realización de la investigación.

Paralelamente, en determinadas instituciones cubanas con tradición investigativa y alto número de proyectos a evaluar, fueron surgiendo espontáneamente comités de ética locales. El primer reporte conocido de los mismos data de noviembre de 1995, contenido en una publicación del Programa Regional de Bioética OPS-OMS para América Latina y el Caribe, resultante de su tercer seminario celebrado ese mismo año en La Habana, y que fuera dedicado a la temática de ética de la investigación científica. En el informe del MINSAP presentado durante el evento, se consigna que en Cuba existían cinco comités institucionales de ética de la investigación (CEI), todos en centros ubicados en la ciudad de La Habana en el Hospital “Hermanos Ameijeiras”, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Hospital Militar “Carlos J. Finlay”, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; y Hospital “Comandante Manuel Fajardo” (Acosta, 1995).

En un estudio publicado en 2010, se constató que durante los quince años transcurridos desde el reporte de 1995, el número de CEI había aumentado a más de un centenar diseminados por toda la geografía nacional. No obstante, el mismo trabajo reconoció los grandes desniveles en la calidad y en su desempeño, evidenciados en la revisión realizada de la documentación conservada por una muestra seleccionada de estos órganos colegiados (Rodríguez, 2010).

El esfuerzo llevado a cabo por el CENCEC con la realización sistemática de cursos y talleres para lograr la superación de los miembros de los CEI, hasta el momento ha confrontado el inconveniente de la constante y profusa renovación de la membresía de estos.

El comienzo de la maestría de ensayos clínicos, la cual incluye cursos de filosofía y ética de la investigación científica, puede ser una contribución sustancial a la solución futura de esta problemática. Por otra parte, la inclusión como miembros de los CEI de expertos egresados de los dos programas de maestría de bioética existentes en Cuba, el de la Universidad de La Habana y el del Instituto de Bioética Juan Pablo II, es de esperar que contribuirán al incremento de la calidad del trabajo de los CEI.

La experiencia del CEI del ICBP. “Victoria de Girón” en el control ético de investigaciones científicas.

El comité de ética de la investigación científica (CEI) del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” existe desde que fue formalmente reconocido el 23 de noviembre de 1999, al amparo de la Resolución Ministerial No. 110 del 31 de julio de 1997 que facultaba a las comisiones de ética médica de las instituciones del sistema nacional de salud para crear este tipo de comités cuando el volumen y complejidad de las investigaciones que llevaban a cabo así lo aconsejaban, a fin de garantizar la calidad y control ético de las mismas. Los objetivos, composición, funciones, así como el alcance e independencia de sus decisiones fueron esclarecidos posteriormente por la Instrucción VADI No. 4/001.1 y refrendados más recientemente por la Resolución Ministerial No. 40 de fecha 31 de enero del 2014 y la Resolución Ministerial No. 435 de fecha 4 de octubre del 2017 (Reglamento de Ensayos Clínicos en Cuba).

En el contexto del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”, el CEI está regulado también por la Resolución Decanal 109/2018, dictada el 24 de mayo del

2018 a fin de atemperar y precisar su sistema de trabajo con lo dispuesto por las resoluciones ministeriales anteriormente citadas.

Del Manual de Procedimientos Normativos de Trabajo del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” (2022), se puede resaltar lo que refiere acerca de su:

Alcance

Las principales normativas internacionales vigentes referidas al control de la validez científica y sustento ético de los proyectos de investigación que involucren a organismos vivos, comunidades, grupos humanos y ecosistemas en general, [...] establecen como uno de sus requerimientos comunes para todo protocolo de investigación que debe ser sometido a consideración, comentario, consejo y recibir el aval, de un comité de ética de investigación científica (CEI), el cual será independiente del investigador, el patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia ajena al mismo.

Objetivos

- Velar por el valor social, la validez científica y la justificación ética de las investigaciones que involucren seres vivos, comunidades, grupos humanos y ecosistemas en general.
- Garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de las personas, animales, grupos sociales y ecosistemas que participen o sean objeto en investigaciones científicas.
- Asesorar a la dirección del ICBP. “Victoria de Girón” en la solución de conflictos éticos relacionados con el desarrollo de cada una de las fases del proyecto en revisión.
- Promover la capacitación de la comunidad académica en el campo de la bioética y la ética de la investigación científica.

Funciones

- Examinar, comentar y enjuiciar el valor y la justificación social de la necesidad de realizar el estudio propuesto, así como la validez científica de su diseño metodológico.
- Solicitar de los investigadores la inclusión de los documentos establecidos para la evaluación del proyecto.
- Emitir dictamen de aval de un determinado proyecto de investigación después de evaluar la documentación presentada y las explicaciones oportunas de sus promotores e investigadores.
- En el caso de investigaciones que involucren a sujetos y comunidades humanas, deben analizar el proceso de consentimiento informado, tanto la calidad de la información brindada a los participantes, como las técnicas de comunicación previstas, la metodología de medición de la capacidad y competencia de las personas, o su representante legal, y las herramientas (formularios) concebidas para su obtención.
- Evaluar la calificación y experiencia profesional de los investigadores para la ejecución del proyecto, utilizando para ello su currículum vitae actualizado y cualquier otra información relevante que se precise, así como la idoneidad de la infraestructura de la institución ejecutora del proyecto acorde al tipo de investigación propuesta.
- Dar seguimiento periódico a las investigaciones científicas aprobadas y tomar las acciones pertinentes en caso de desviaciones del proyecto original.
- Evaluar eventuales propuestas para modificar determinados aspectos del proyecto original de investigaciones científicas aprobadas y en curso, cuando los resultados parciales de las mismas así lo requieran.
- Organizar y realizar sus actividades de acuerdo con procedimientos normalizados de trabajos escritos, armónicos con las Normas de Buenas Prácticas para la investigación científica y las Guías Operacionales para el funcionamiento de los Comités de Ética de la OMS, así como mantener los registros establecidos.

- Elaborar un reglamento de trabajo interno que incluya los requisitos para la revisión de los proyectos, la periodicidad y condiciones para la celebración de las reuniones, así como el sistema de votación adoptado para la toma de decisiones.
- Divulgar los requisitos para solicitar la evaluación de un proyecto de investigación o de una investigación en curso, así como de los plazos de evaluación y las apelaciones para conocimiento público. (CEI del ICBP. “VICTORIA DE GIRÓN”, 2022, pp. 2-4).

Otro elemento importante que se recoge en esta normativa del sistema de trabajo del CEI del ICBP. “Victoria de Girón” es la documentación exigida a los investigadores que sometan proyectos a su consideración, estos son los siguientes:

3.2. Documentación a presentar

- Todos los documentos deberán presentarse en idioma español.
- El protocolo de la investigación propuesta, junto a documentos de apoyo y anexos, deberán entregarse claramente identificados (versión y código), firmados y fechados.
- El protocolo de investigación deberá presentarse con todas las evaluaciones y decisiones previas, junto a un escrito que indique las modificaciones realizadas, para facilitar su identificación.

La presentación de un proyecto ante el CEI requerirá de la entrega de los documentos que se detallan a continuación:

- Carta de los investigadores dirigida al CEI de solicitud formal para la evaluación del proyecto.
- Un aval de la Dirección de la unidad promotora que dé fe de su acuerdo y responsabilidad con la ejecución del mismo;
- Un aval del Consejo Científico de la unidad promotora acerca de su factibilidad;

- Copias en soporte de papel y digital del proyecto; y en caso de que el proyecto no lo contenga, debe agregarse adicionalmente los currículos del investigador principal y los co-investigadores. (CEI del ICBP. “VICTORIA DE GIRÓN”, 2022, p. 6).

El último aspecto por enfatizar acerca de este documento normativo es el referido al proceso de comunicación en la toma de decisiones.

7. COMUNICACION DE UNA DECISIÓN

La aprobación o rechazo del protocolo se comunicará al investigador en un lapso de 72 horas después de la reunión donde se tomó la decisión.

El CEI tiene hasta 30 días hábiles para emitir el dictamen final sobre aprobación, desaprobación o sugerencias de modificación del protocolo. Este mismo proceder se seguirá para el caso de revisiones a modificaciones del protocolo.

La concesión del AVAL de aprobación de un estudio por parte del CEI de referencia no conlleva la aprobación del mismo por parte de la Dirección del centro participante. En el caso de los ensayos clínicos, el AVAL debe contener determinada información requerida por la Agencia Regulatoria (Anexo # 6).

En el caso de que el CEI solicite información suplementaria o cambios en los documentos del solicitante el documento modificado o la información solicitada debe entregarse en un plazo de hasta 7 días al secretario del CEI.

Existen diferentes tipos de decisiones:

1. Aprobación del AVAL sin modificaciones al proyecto [...]
2. Aprobación del AVAL con modificaciones al proyecto [...]
3. Devuelto a los investigadores para modificaciones mayores [...]
4. Rechazo del protocolo propuesto [...].
5. Suspensión de la evaluación. (CEI del ICBP. “VICTORIA DE GIRÓN”, 2022, p. 10).

Durante el período 2017-2022 el CEI del ICBP. “VICTORIA DE GIRÓN” ha considerado un total de doce proyectos. La principal dificultad ha sido la demora de los investigadores para dar respuesta a los dictámenes del CEI y en ocasiones la falta de comprensión ante determinadas indicaciones de modificaciones obligatorias.

Tabla 1

Situación de los Proyectos presentados al CEI 2018-2022

Resultado de las evaluaciones	Total
▪ Avalados sin modificaciones	0
▪ Avalados con modificaciones	8
▪ Devueltos a los autores para modificaciones mayores	2
▪ Suspensión de la evaluación	2
▪ No avalados	0
Total de proyectos evaluados	12

Nota. CEI del ICBP. “VICTORIA DE GRÓN” (2023, p. 3).

Participación en las investigaciones clínicas con los candidatos vacunales Soberana 02+Soberana Plus y Abdala.

La comunidad científica cubana respondió al reto de la COVID-19 desarrollando cinco candidatos vacunales contra el SARS COV-2, de estos productos, la combinación Soberana 02+Soberana Plus y Abdala, llegaron a la fase de ensayos clínicos en humanos a fines de 2020. Estos candidatos vacunales se crearon sobre plataformas ya conocidas y aplicadas en otras vacunas anteriormente desarrolladas por la industria biofarmacéutica cubana, lo que ofrecía una posibilidad real de llegar a buen término.

Los ensayos clínicos fase I de estos productos fueron controlados por los CEI de las instituciones que los ejecutaron, pero el carácter multicéntrico de la fase II requirió que la Dirección de Ciencia Tecnología e Innovación del MINSAP creara un Comité Centralizado Adjunto (CEICA) conformado por once personas de diferentes instituciones e incluso un miembro de la comunidad (MINSAP, 2020). Sin embargo, la envergadura de lo previsto para la fase III, requirió ampliar el CEICA a 19 miembros para ocuparse del ensayo clínico fase III del candidato vacunal Soberana 02+Soberana Plus y los estudios de intervención poblacional para evaluar efectos directos e indirectos de la vacunación en cohortes de riesgos de infección por SARS COV-2, tanto de este producto como también con Abdala para la provincia La Habana (MINSAP 2021). Mientras el ensayo clínico fase III del candidato vacunal, Abdala a desarrollarse en las provincias orientales de Santiago de Cuba, Granma y Guantánamo requirió de la creación de un segundo CEICA.

Estas investigaciones clínicas han sido las de mayor envergadura en cuanto a participación de instituciones y voluntarios sanos. En el caso de los ensayos clínicos, en ambos casos se trataba de estudios multicéntricos, adaptativos, en grupos paralelos, aleatorizados, controlados con placebo y a doble ciego. Lo que implicó en el caso del candidato Soberana 02+Soberana Plus extenderlo a un total de 47 sitios clínicos, así como a la elevada cantidad de voluntarios sanos de 44.010 sujetos y una razón de aleatorización 1:1:1 (14.670 por grupo de tratamiento) (Instituto Finlay de Vacunas, 2021, p. 15).

Independientemente de la premura impuesta por la situación epidemiológica originada debido a la pandemia por Covid-19, los CEICA tanto el de La Habana, como el de las provincias orientales no hicieron concesiones en la evalua-

ción de estos proyectos en cuanto al cumplimiento de los estándares éticos, la documentación a presentar y el análisis de la misma. Ninguno fue avalado en primera instancia, sino que los investigadores tuvieron que cumplir con las indicaciones obligatorias y dar respuesta a las interrogantes antes que el CEICA otorgara el aval y se pudiera presentar el expediente a la Agencia Regulatoria.

Uno de los grandes desafíos de este diseño para el control ético consistió en el seguimiento de lo avalado según el protocolo. En marzo del 2021 se estableció un convenio de colaboración entre el Comité de Ética de la Investigación Centralizado Adjunto de La Habana (CEICA) y seis comités institucionales de ética de la investigación científica de las facultades de ciencias médicas para colaborar en el control ético en la ejecución en los sitios clínicos del ensayo clínico fase III del candidato vacunal Soberana 02+Soberana Plus y del estudio de intervención de ese producto, así como también del candidato vacunal Abdala, a tenor del cual, el CEI del ICBP. “Victoria de Girón” asumió los sitios clínicos de ambas investigaciones ubicados en instituciones de APS del municipio Playa.

En CEI del ICBP “Victoria de Girón” realizó 49 visitas de seguimiento a los siete sitios clínicos del municipio Playa en las que se realizaron observaciones del cumplimiento de los procesos previstos en el proyecto de ensayo clínico fase III del candidato vacunal Soberana 02 con 245 entrevistas a voluntarios. En los Estudios de Intervención, en el caso del candidato vacunal Abdala se realizaron seis visitas y 30 entrevistas; y en el caso del candidato vacunal Soberana 02 fueron 11 visitas de seguimiento con 56 entrevistas.

En estas visitas se aplicó el procedimiento estandarizado por el CEICA para todos los CEI que comprendía una guía

de observación de procedimientos, una guía de entrevistas a los voluntarios sanos (que al menos deberían ser cinco sujetos por sesión) y de acuerdo con los resultados se levantaba un acta que firmaban el observador del CEI y el investigador responsable del sitio clínico.

Tabla 2.

Resultados cuantitativos fundamentales del seguimiento en los sitios clínicos asignados al CEI del ICBP. “Victoria de Girón”

Investigación	Visitas de seguimiento	Entrevistas a Voluntarios
Ensayo Clínico Fase III con Soberana 02 + Soberana Plus	49	245
Estudio de Intervención con Abdala	6	30
Estudio de Intervención con Soberana 02	11	56
Total	66	331

Nota. CEI del ICBP. “VICTORIA DE GIRÓN” (2023, p. 4).

Así entonces, los resultados cualitativos fundamentales del seguimiento son:

- Los miembros de los CEI fueron recibidos en los sitios clínicos, les brindaron condiciones para su trabajo y la información solicitada.

- Las condiciones materiales y organizacionales se correspondían con lo previsto en el proyecto.
- En todas las visitas se constató el cumplimiento de las normas de buenas prácticas en cuanto a la conservación del producto, su administración, el registro de datos y el trato respetuoso a los voluntarios.
- El personal de enfermería mostró experticia en los procedimientos propios de la vacunación.
- En las visitas se constató que se comprobaron los requisitos clínicos de inclusión.
- Existían condiciones para cumplir con el período de una hora de observación post-administración y dar solución a la eventual ocurrencia de un evento adverso inmediato.
- Casi la totalidad de los voluntarios convocados para ser entrevistados por los miembros del CEI dieron su consentimiento y cooperación sincera.
- En el ciclo de visitas inicial durante la administración de la primera dosis del producto, se constataron algunos voluntarios que en el proceso de reclutamiento en la atención primaria de salud no fueron suficientemente esclarecidos acerca de sus derechos y deberes. Esto fue resuelto porque en los siguientes dos ciclos de visitas este fenómeno no se repitió.
- Se constató que todos los voluntarios entrevistados, por medio del proceso de consentimiento informado, conocían desde el inicio acerca de la posibilidad de ser seleccionados aleatoriamente para el grupo control que recibiría placebo. (CEI del ICBP. “VICTORIA DE GIRÓN”, 2023, p. 4).

Conclusiones

La situación actual y perspectiva del CEI del ICBP. “Victoria de Girón” para asumir la investigación clínica, sobre todo después de la experiencia enriquecedora como los ensayos clínicos y estudios de intervención con candidatos vacunales para la prevención de la Covid-19, se caracteriza por la experticia y motivación de sus miembros, así como el esta-

blecimiento de un sistema de trabajo y la documentación correspondiente.

Existe un ambiente favorable en el país para potenciar el papel de la ciencia en la toma de decisiones, a lo que se añade la existencia de normativas del MINSAP que regulan el papel de los CEI en el proceso de evaluación de proyectos de investigación. Sin embargo, hay falta de hábito de los investigadores para dar respuesta a las observaciones realizadas por el CEI a los proyectos y de regulación ética por parte de instituciones ajenas al MINSAP y la industria biofarmacéutica.

Bibliografía.

Acosta, J. (1995). Desarrollo de la bioética en Cuba. Seminario-Taller Bioética e Investigación. Programa Regional de Bioética OPS-OMS, Santiago de Chile, *Serie Documentos*, (18-25).

Acosta, J. (2010). Perspectiva bioética de la investigación en salud En: García J.F., Acosta J.R. (Ed.), *Bioética aplicada. Ética de la investigación en salud y biomedicina* (pp. 184-200). Secretaría de Salud del Estado de Tabasco - Universidad Juárez Autónoma de Tabasco Ultradigital Press..

Acosta, J. (2018). Bioética y biopolítica en tiempos del capitalismo transnacional. *Revista Redbioética*, 9(1),11-24. <http://www.unesco.org/new/fileadmin/MULTIMEDIA/FIELD/Montevideo/pdf/RevistaBioetica17.pdf>.

Acosta, J. y Hernández, T. (2020). El control ético de las investigaciones científicas en tiempos de la COVID-19. En: Martínez, J., Arellano, J. y Ruiz, R. (Coordinadores).

Bioética y derechos humanos. Ensayos desde la pluralidad y la reflexión ética. Editorial Gedisa.

Brussino, S., Martinelli, B., Aronna, A., Lavarello, D. y Prósperi, R. (2017). Defensa de la integridad de las personas que participan en investigaciones: Comité Provincial de Bioética de Santa Fe-Argentina. *Revista Redbioética, / UNESCO*, 8(1-15), 9-11.

Comité de ética de la investigación del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. (2023). *Informe a la comunidad científica del trabajo realizado, 2017-2022. La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”*

(2022). Manual de Procedimientos Normativos de Trabajo. La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”.

Consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas. oms. (2016). *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos.* Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Disponible en: <https://cioms.ch/publications/product/pautas-eticas-internacionales-para-la-investigacion-relacionada-con-la-salud-con-seres-humanos/>.

De Queiroz, M., Cavalcanti, T. y Garafa, V. (2017). Comitês de ética em pesquisa no Brasil: estudo com coordenadores. *Revista Bioética*, 25(1), 61-71.

Instituto Finlay de Vacunas. (2021). Estudio Fase III multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad del Candidato Vacunal Profiláctico anti SARS - cov2. Protocolo de Ensayo Clínico. Versión 1, febrero 2021.

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use-ICH. (2016). *ICH Guidelines*. Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines.htm>.

Jiménez, G. (2015). El registro de ensayos clínicos: Principio ético y precondition para publicar los resultados de ensayos clínicos. *Revista Cubana Farm.*, 49(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000300001.

Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. (2000). Resolución 165/2000. Normas de Buenas Prácticas Clínicas. La Habana.

Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. (2014) Resolución 40/2014. Comités de Ética de la Investigación Científica. La Habana.

Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. (2017). Resolución 435/2017. Reglamento de los Ensayos Clínicos en Cuba. La Habana.

Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. (2020). Instrucción 1/2020.

Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. (2021). Instrucción 2/2021.

Rodríguez, O. (2010). Comités de ética de la investigación científica, estructura y funciones. En: García J.F., Acosta J.R. (Ed.). *Bioética aplicada. Ética de la investigación en salud y biomedicina* (pp. 184-200). Secretaría de Salud del Estado de Tabasco - Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Ultradigital Press.

World Health Organization who.. (2020). Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-Ethics_criteria-2020.1.

World Medical Association wma. (2013). Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, 310(20). <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>.

Doctor Walter Aguilar. Decano Facultad Ciencias de la Salud UNICAES, médico cirujano.



3.4 Investigación clínica en El Salvador

El Comité de Ética de Investigación en Salud (CEIS), según la UNESCO, es un grupo de personas (un presidente y miembros) que se reúnen con el propósito de “Proteger a los seres humanos que participan en investigaciones como sujetos de investigación, encaminadas a obtener conocimientos biológicos, biomédicos, conductuales y epidemiológicos, susceptibles de ser generalizados.” (Milla, 2004).

La realización de estudios clínicos en todos los países de nuestro continente, como en el resto del mundo, debe seguir estrictos principios éticos y científicos. Estos principios son universales, por encima de cualquier diferencia entre las personas, con el objetivo de salvaguardar la integridad física y psíquica de los sujetos involucrados, tal como lo establece la declaración de los derechos de las personas de Helsinki.

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 69 de la Constitución de la República de El Salvador, el Estado proveerá los recursos necesarios e indispensables para el control permanente de la calidad de los productos químicos, farmacéuticos y veterinarios, por medio de organismos de vigilan-

cia. Por Decreto Ministerial, en acuerdo entre el Consejo Superior de Salud Pública y el Ministerio de Salud Pública, se creó el Comité de Bioética Nacional el 27 de abril del 2005, que luego fue denominado Comité Nacional de Ética de Investigación Clínica, y posteriormente Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud (CNEIS).

El CNEIS tiene como propósito ser el ente rector de la ética de la investigación en El Salvador, y su principal responsabilidad es velar por la adecuada protección de los derechos de las personas que se involucran como sujetos de estudio en investigaciones para la salud, durante todo su proceso, desde la evaluación de los proyectos, durante su desarrollo y cumplimiento de los compromisos adquiridos por los investigadores y promotores al finalizar los proyectos; prestando especial atención a los proyectos que puedan incluir sujetos vulnerables. Realiza sus funciones por medio de la emisión de opiniones técnicas a las autoridades competentes en salud. Y para el buen funcionamiento de los CEIS, uno de los documentos más difundidos sobre el funcionamiento de los CEIS, denominado *Guía Funcional de un Comité Ético Científico* (CEC), difundido por la Unidad de Bioética OPS/OMS de la Universidad de Chile, menciona que en los archivos de todo CEC debe encontrarse el Manual de Procedimientos Operativos.

Las guías operacionales de funcionamiento de un comité de ética de investigación dictadas por la OMS refieren que:

Los Comités de Ética deben señalar públicamente los procedimientos operacionales que determinan la autoridad bajo la que el comité está establecido, las funciones y tareas del Comités de Ética, los requisitos de sus miembros, los términos y las condiciones de los nombramientos, las oficinas, la estructura del secretariado, los procedimientos internos, y los requisitos de quórum. Los

Comités de Ética deben actuar de acuerdo con sus procedimientos operativos escritos. (OMS, 2000).

Los glosarios de ética de la investigación definen procedimientos operativos estandarizados como los procedimientos escritos, detallados para el desarrollo uniforme de una función según el *Glosario General* de la Red de Bioética Latinoamericana.

Los objetivos del CNEIS se desglosan de la siguiente manera:

Objetivo general.

Estandarizar los procedimientos operativos del Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud (CNEIS) y Comité Locales de la Investigación en Salud (CLEIS) de El Salvador, para garantizar la calidad en el funcionamiento documental y administrativo, y cumplir con las pautas internacionales y la *Guía de buenas prácticas clínicas*.

Objetivos específicos.

- Estandarizar los procedimientos para la revisión de las consideraciones éticas de las investigaciones en salud.
- Establecer una guía para una inducción apropiada de los nuevos miembros de los Comités.
- Optimizar procesos para la toma de decisiones.
- Establecer procedimientos interinstitucionales para la evaluación integral de los Ensayos Clínicos.

Es importante mencionar que las bases legales que rigen al CNEIS son diversas, para mencionar las más importantes tenemos:

- Constitución de la República de El Salvador Art. 68, 69.
- Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes Art. 5 literal c), Art. 9 literal L), Art. 16, 17 y 18.
- Ley de Medicamentos Art. 2, 29, 66, 68 74 b).
- Código de Salud Art. 7 y 14.
- Reglamento General de la Ley de Medicamentos Art. 34, 85.

Desafíos con la regulación y la gobernanza.

En El Salvador existe una Ley de investigación en salud, aunque es necesario actualizar el marco legal del Comité Nacional de Ética en Investigación en Salud (CNEIS) y la Política Nacional de Investigación en Salud.

Desafíos en la revisión ética y la capacitación.

En el contexto de la pandemia, se dio prioridad al fortalecimiento del sistema de salud, la mejora de la atención hospitalaria y la construcción de un hospital específico para Covid-19. Otra prioridad es el desarrollo de la investigación en las universidades para lograr su desarrollo.

Desafíos para la colaboración y la cooperación internacionales.

No identifico participación de las organizaciones comunitarias de El Salvador que representaban las poblaciones o individuos involucrados en la investigación científica en la

formulación de políticas y estándares éticos en la investigación.

Recomendaciones.

1. Promover la importancia de la investigación en salud, como respuesta a las situaciones de emergencias, desastres y brotes de enfermedades.
2. Se requiere desarrollar procedimientos operativos para atender la generación de conocimientos como respuesta a las situaciones de emergencia y brotes de enfermedades.
3. Establecer los mecanismos de implementación, seguimiento, monitoreo y evaluación del plan estratégico en ética de la investigación con énfasis en emergencias, desastres y epidemias y en la investigación internacional.
4. Lograr que los países establezcan un porcentaje mínimo del presupuesto dedicado a la ética de la investigación en salud, a la investigación para la salud en situaciones de emergencia. Los Estados deben prepararse para estas situaciones emergentes.
5. Fortalecer los mecanismos de participación ciudadana, de comunicación entre miembros de la comunidad, los investigadores, los comités de ética y las autoridades sanitarias a través de los espacios deliberativos.
6. Que la aplicación de los principios éticos de la investigación constituye un elemento clave para salvaguardar la dignidad humana y los derechos de los participantes y las comunidades en investigaciones científicas.

Bibliografía.

OMS. (2002). *Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (CIOMS)*. <http://www.recerca.uab.es/ceeah/docs/CIOMS.pdf> 7

¶Milla, L. (2004). *Guías operacionales de funcionamiento de un CEC*. Universidad de Chile, Unidad de Bioética, OPS/OMS.

¶OMS. (2000). *Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigaciones biomédicas*.

Definición de términos. Glosario General. Curso de Introducción a la Ética de la Investigación, Red Bioética Latinoamericana.



Doctora Ligia Urizar. Médico cirujano Universidad de San Carlos de Guatemala. Secretaria del comité de ética Zugueme.

3.5 Investigación clínica en Guatemala

Guatemala ha ido aumentando progresivamente su participación en estudios clínicos internacionales. A principios de los años 80, iniciaron los primeros estudios clínicos internacionales. En esa época no existía regulación nacional para estudios clínicos, por lo que los mismos se iniciaban y conducían con base a las regulaciones internacionales, y eran revisados y supervisados por comités de ética centrales de otros países. Con el paso del tiempo se vio la necesidad de regular dichos estudios a nivel local, por lo que a finales de los años 90 se publica en el reglamento para el control sanitario de los medicamentos y productos afines, el Acuerdo Gubernativo 712-99 en el cual en su artículo 93 describe la autorización de ensayos clínicos y estudios de utilización de medicamentos con moléculas nuevas o ya existentes; los protocolos de investigación deberían estar sometidos a la autorización del departamento y se definen las siguientes: definición del ensayo clínico, la autorización de los protocolos por parte del departamento y los requisitos para los ensayos clínicos.

A principios del 2000 se crean los comités de ética locales, los cuales no estaban registrados ante el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Por solicitud de los patrocinadores, los investigadores tomaban cursos de buenas prácticas clínicas en investigación en otros países ya que en Guatemala no se impartían dichos cursos. Entre los años 2001 y 2002 se elaboran las Normativas de Estudios Clínicos, estas normativas son internas del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, se publican en junio 2003, en ellas se describen lo que es el comité de ética institucional, el comité de ética independiente, los estudios clínicos y el formato de protocolo y consentimiento informado.

Los comités de ética en investigación inician su registro y acreditación ante el Departamento. Bajo esta normativa se rigieron los estudios clínicos en esa fecha. En el año 2000 se empiezan a impartir los cursos de buenas prácticas clínicas por la Asociación de Medicina Interna de Guatemala, avalados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y el Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala. Debido a la existencia de una normativa y reglamentación para los estudios clínicos en nuestro país, empezaron a llegar más estudios clínicos, por lo que la comunidad de investigación notó la necesidad de fortalecer la regulación, se iniciaron reuniones con una comisión nombrada por la Asociación de Medicina Interna de Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala a través del Departamento de Regulación y Control de Medicamentos y Productos Afines en la Sección de Ensayos Clínicos y el Programa Nacional de Competitividad. Hubo múltiples reuniones con estos grupos para tratar de consen-

suar una normativa más amplia y actualizada, lográndose en el 2007, que se promulgara el Acuerdo Ministerial SP466-2007. Esta normativa para la regulación de ensayos clínicos estuvo vigente durante varios años; sin embargo, con los avances de la medicina y de los estudios clínicos, se hizo necesario fortalecerla y ampliarla, por lo que se volvieron a realizar reuniones por varios grupos para revisarla, discutirla y mejorarla.

En el año 2011 se crea la Asociación de Investigación Clínica de Guatemala, la cual está conformada por miembros de comités de ética, investigadores, coordinadores, miembros de CROS y SMOS, es un cuerpo colegiado perteneciente al Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala. Del 2010 al 2019 se realizan múltiples reuniones con una comisión nombrada por la Asociación de Investigación Clínica de Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social a través de la Sección de Ensayos Clínicos, el Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala, para tratar de mejorar la regulación vigente, después de muchas reuniones se llegaron a acuerdos y se formalizó la promulgación de una nueva normativa; sin embargo, en diciembre del 2019 salió publicado el Acuerdo Ministerial 299-2019 del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social el cual había sido modificado en varios puntos, los cuales no habían sido consultados ni consensuados, por lo que en enero del 2020 se empiezan a solicitar reuniones con el Ministerio de Salud para tratar de modificar dicho acuerdo ministerial. Desafortunadamente inició la pandemia por Covid-19 y no se pudo avanzar mucho en la revisión. En febrero del 2020 se realizó un dictamen técnico sobre dicho acuerdo, en el cual se encuentran varias contradicciones. Hasta el 2021 se lograron reuniones con el Ministerio de Salud y finalmente,

en noviembre del 2021, se promulga el Acuerdo Ministerial 206-2021 Normativa para la Regulación de Ensayos Clínicos en Humanos, la cual es la que está vigente.

En esta nueva normativa se incluyen los estudios por emergencias de salud pública, estudios de farmacogenética farmacogenómica, la acreditación y reacreditación de comités de ética, acreditación de sitios de investigación, acreditación de investigadores, subinvestigadores y coordinadores, la obligación de tener seguros para los estudios clínicos y disminuye los tiempos de evaluación de protocolos por la sección de ensayos clínicos. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, a través del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos tiene una página web en la cual están registrados actualmente los comités de ética y las CROS tienen programado incluir un listado de los protocolos revisados y los investigadores.

La Pandemia obligó a toda la comunidad de investigación a implementar cambios en su funcionamiento, por lo que los comités de ética inician sus funciones de forma virtual al igual que la Sección de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud. Si bien es cierto, inicialmente creó un poco de dificultad, al implementarse la vía virtual se mejoraron los tiempos de revisión, la recepción y respuesta a los investigadores, por lo que dichos cambios implementados llegaron para quedarse.

Actualmente Guatemala participa activamente en varios estudios clínicos internacionales, el país ha sido reconocido como un país con investigadores, sitios de investigación, comités de ética y ente regulador y regulación adecuados y robustos para realizar estudios clínicos, los cuales han ido aumentando con el tiempo, lo que nos ha colocado como país en un lugar preponderante en la región centroamericana.

Doctora Claude Vergés. Administración Pública Universidad de Panamá. Profesora de deontología médica y bioética en la Universidad de Panamá. Presidenta del comité de ética de la Universidad de Panamá.



3.6 Investigación clínica en Panamá

La investigación en la que se estudian personas, datos o muestras de tejidos de personas para entender la salud y la enfermedad, busca encontrar formas nuevas y mejores de detección, diagnóstico, tratamiento y prevención de una enfermedad; esta incluye ensayos clínicos en los que se prueban tratamientos para distintas personas, como también, estudios sobre la evolución natural a fin de recabar información de salud para entender cómo se forma y avanza la enfermedad con el paso del tiempo. La investigación clínica es una rama de la ciencia de la salud que determina la seguridad y efectividad de medicamentos, dispositivos, productos de diagnóstico y regímenes de tratamiento destinados para el uso humano.

En Panamá se cuenta con centros de investigación clínica públicos y privados. Los centros públicos son el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Centro de Investigación e Información de Medicamentos Tóxicos (CI-IMET), Centro de Investigaciones Clínicas de la Universi-

dad de Panamá y el Centro de Investigaciones Clínicas y de Medicina Traslacional de INDICASAT AIP; entre los centros privados se encuentran cevaxin (Centro de investigación médica que realiza ensayos clínicos y epidemiológicos), el Instituto Panameño de Investigaciones Clínicas, Laboratorio en Panamá y el Instituto de Ciencias Médicas.

Durante el periodo comprendido entre el 2015-2019 se registraron 331 investigaciones clínicas en diferentes centros de investigación de Panamá. A partir del advenimiento de la pandemia por COVID-19, hubo un auge en las investigaciones dado a la financiación por parte de las diferentes empresas farmacéuticas.

El marco ético legal de la investigación en salud se rige por la pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas CIOMS, la *Declaración de Helsinki AMM* 1964 y actualizaciones, las *Guías de Buenas Prácticas Clínicas*, la Resolución 201 del 6 de agosto de 1999, que establece las políticas, prioridades y normas básicas de las investigaciones en Salud, la Resolución 390 del 6 de noviembre del 2003, la cual adopta la *Guía Operacional de Bioética en la Investigación*, la Ley 84 de 2019 sobre gobernanza de la Investigación en Salud y la Resolución 512 del 28 de junio del 2019 sobre registro de investigación para la salud.

Dentro de las normativas disponibles, se encuentra la Ley 84 del 2019, la cual se refiere a una Ley de interés social, aplicable en el ámbito público y privado de la república, en los principios establecidos resalta la ética, la adherencia a las normativas como obligación de aval, la competencia, la inclusión social y la cultura de investigación de calidad y libre acceso a bases de datos.

Para la publicación de estudios de investigación clínica, los mismos deben someterse a evaluación por parte de los

comités de bioética donde se realiza una revisión del cumplimiento de los protocolos de investigación, el proceso de consentimiento informado o asentimiento y documentación pertinente, idoneidad de los investigadores; la determinación del impacto social, protección de los participantes y validez científica como también la declaración de los investigadores.

A raíz de lo mencionado anteriormente se determinan por un lado, como ventajas, el reconocimiento social y autonomía de decisiones, el diálogo con los investigadores y la red nacional de comités de investigación clínica; por otro lado las desventajas identificadas son la ausencia de presupuesto propio y las normas burocráticas de manejo del sector público, la ausencia de descarga horaria, la pobre supervisión y la visión comercial de la investigación clínica.

Doctor Ignacio Mora. Doctorado en Bioética Universidad Nacional Autónoma de México. Investigador en bioética y educativo.



3.7 Aspectos éticos de los protocolos de investigación

El protocolo de investigación nos permite llevar, paso por paso, cada uno de los momentos que van a suceder en el estudio, sin cometer errores de proyectos previos y teniendo un registro perfecto de todo lo realizado. Si por ejemplo, se realiza la investigación clínica con los fármacos para reconocer su impacto en la comunidad y conocer su comportamiento en cada uno de los pacientes el protocolo ha de estar constituido por 7 pasos:

- Antecedentes.
- Pregunta de investigación.
- Justificación.
- Hipótesis.
- Objetivo.
- Material y métodos.
- Aspectos éticos.

Este es un proceso de generación de nuevo conocimiento que nos permite mejorar la calidad de vida y contribuir

al bienestar de la humanidad. Además, nos permite evaluar nuevas pruebas diagnósticas, tratamientos que las grandes industrias preparan y encontrar cómo es su comportamiento en nuestra comunidad.

En los *antecedentes* se resaltan varias cosas con respecto a la ética, si es un ensayo clínico controlado aleatorizado fase III hay que contar con los resultados de la fase I y la fase II, es decir, seguridad y dosis. Hay que tener en cuenta su comportamiento en las primeras fases, si tuvieron problemas se debe tener claridad de cómo se resolvieron y si hubo sesgos, es necesario identificar cuales fueron. El *problema* y la *pregunta de investigación* es una parte muy relevante. Tenemos que estar seguro de que realmente sea un problema pertinente el que se quiera resolver y no sea algo intrascendente. En la *justificación* se pregunta ¿es el proyecto realmente relevante? Puesto que hay que descartar posibles soluciones más simples en las que no se comprometa la salud de las personas. En cuanto a la *hipótesis*, hay que tener en cuenta que de la pregunta de investigación inicial pueden desarrollarse otras. Es por esto por lo que al momento de responder se han de considerar todas y cada una de las hipótesis, deben ser resueltas explicando que no hay otra posible intervención sin comprometer la salud de los pacientes, si esto es así, no se debe desarrollar la investigación.

El tamaño de la *muestra* es importante y se debe tener en cuenta cómo fue recabado, con base en qué formulas y qué artículos fueron usados para señalar el tamaño de la muestra. No se debe exponer a sujetos de forma innecesaria, de la misma manera que si la muestra no es lo suficientemente representativa tal vez su relevancia estadística no sea positiva. En cuanto al *material* se debe tener en cuenta si los instrumentos están calibrados, las escalas son aplicables a

nuestra población y si los investigadores están calificados para la toma de datos, por ejemplo, si se quiere evaluar la toma de presión arterial el personal debe estar entrenado en la toma de la misma. Todo esto debe estar perfectamente definido en el protocolo de investigación.

Continuamos con el *método*, se debe señalar con qué métodos se toma la información, cómo se recopila información y de qué lugares se toma. ¿Cómo está determinada la modalidad de doble ciego? ¿El enmascaramiento es correcto? Estas preguntas son de gran importancia puesto que se debe indicar en el ensayo qué tipo de ciego se utilizó, aclarar que los investigadores realmente están sesgados, y que el enmascaramiento sea debidamente aplicado, de tal manera que la población a evaluar no pueda identificar cuál es el placebo y cuál es la intervención por evaluar. Posteriormente se debe poner información sobre los investigadores, su cargo, si son o no médicos, si fueron entrenados o no para este proyecto de investigación. Todo esto debe estar perfectamente identificado en el protocolo de investigación y en el manual del investigador que debe presentarse ante el comité de ética.

El plan de análisis estadístico también es una parte fundamental del protocolo, ya que las grandes industrias requieren un análisis apropiado, se debe estar seguro de que la prueba estadística es adecuada para el estudio que se pretende implementar.

Al final, encontramos lo que va más de la mano con el comité de ética y esto es el *consentimiento informado*. El cual debe estar siempre debidamente diligenciado y firmado por los pacientes. debe estar en un lenguaje claro y entendible para que los mismos conozcan los riesgos y beneficios de someterse a dicho estudio, y qué va a ocurrir durante el proceso de investigación. Desde luego, el paciente debe tener

muy clara su condición de salud en el momento de diligenciamiento del consentimiento.

Por otro lado, está el *asentimiento informado* el cual se realiza en menores de edad, ya que estos no pueden hacer uso pleno de las capacidades jurídicas hasta llegar a una edad determinada, cada país tiene su forma de hacerlo. Solo los padres o tutores legales pueden tomar decisiones por esta población joven. No obstante, los menores deben conocer el proceso en el que van a ser intervenidos, en caso de no estar de acuerdo, su disentimiento es vinculante de forma sólida. Se debe respetar la decisión del paciente pediátrico.

El estipendio económico tiene el motivo de compensar el tiempo invertido por parte del paciente. Debe ser lo suficiente para cubrir transporte y alimentos una vez se tomen muestras o culmine una visita. esto debe estar perfectamente claro y señalado.



Doctor Armando Ortiz. Neurocirujano Universidad de Chile. Presidente del comité ético científico Braford Hill (Chile).



Doctora Fabiana Ibelli, intensivista e Internista pediatra Universidad de Buenos Aires, Argentina. Presidenta del comité de ética independiente para ensayos en farmacología clínica en la Fundación de Estudios Farmacológicos.

3.8 Indicadores para comités de ética en investigación clínica. Multiplicidad de comités de ética vs. comités por centro de investigación

La pirámide de la evidencia es un modelo jerárquico que nos permite identificar la validez interna de los diferentes diseños de investigación. De acuerdo con este modelo, cuanto más cerca de la cúspide se sitúe un diseño de investigación, más sólida y fiable será la evidencia reportada. Los estudios randomizados controlados son el pilar de la investigación clínica y se caracterizan además por ser multicéntricos, modalidad universalmente aceptada teniendo en cuenta que permite evaluar de manera más eficiente, permite acumular una cantidad suficiente de sujetos para satisfacer el objetivo del estudio dentro de un marco de tiempo razonable

y permite sentar una mejor base para la subsiguiente generalización de los hallazgos ya que se reclutan sujetos de una población variada, numerosa y representativa para un potencial uso futuro.

En adherencia al Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (o ICH, por sus siglas en inglés), las pautas éticas, disposiciones, regulaciones y leyes de cada país, no someter un protocolo a la evaluación de un comité de ética en investigación es una seria violación de las normas éticas.

Los comités de ética en investigación tienen diferentes responsabilidades que forman parte del cumplimiento de su objetivo primario que es, la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes. Se pueden destacar dentro de estas responsabilidades, la revisión y eventual aprobación de los protocolos de investigación (incluyendo la evaluación metodológica y ética de los mismos), de los consentimientos informados, la documentación para el participante, los materiales de reclutamiento, el manual del investigador y demás información de seguridad, el otorgamiento de altas de investigadores y centros y todo requisito establecido en las normas de procedimientos de cada comité de ética en investigación. Ahora bien los comités de ética en investigación, deben tener capacidad para realizar el seguimiento del estudio, en este sentido vale la pena nombrar a las *Pautas CIOMS (2016)* que indican que los comités de ética en investigación desarrollan una labor fundamental en la vigilancia del respeto de las pautas éticas en la investigación clínica, es decir el rol de los comités de ética en investigación no se circunscribe solo a la evaluación y eventual aprobación del estudio, también debe continuar a lo largo del desarrollo del mismo.

A prima facie se podría suponer que la multiplicidad de evaluaciones por múltiples comités de ética en investigación, al menos mejoraría sustancialmente la integridad ética de los estudios multicéntricos, sin embargo, en la literatura se describen algunas razones para creer que no solo no es así, sino que la multiplicidad brinda relativamente pocos beneficios. Este dilema ha sido referenciado en un artículo publicado hace ya varios años en la *New England Journal of Medicine* (2010), el mismo indica que hay poca evidencia existente que justifique que múltiples evaluaciones revisando un único estudio, han llevado a la mejora ética de los estudios, por el contrario, el artículo hace referencia a que parece plantear un riesgo significativo de disminución de la integridad ética de los estudios, aludiendo que múltiples evaluaciones reducen la probabilidad de que se realicen los cambios apropiados al protocolo. Por razones científicas, en un estudio multicéntrico, todos los centros de investigación deben llevar a cabo un mismo estudio. Si se permitiese un cambio sustancial en algún centro de investigación, se introduciría un sesgo y riesgos de hacer que los resultados del estudio no sean valederos. Así entonces, por ejemplo, si un comité local tiene serias preocupaciones sobre el diseño del estudio, según el artículo, salvo que sea un cambio realmente sustancial y muy justificado, por lo general simplemente se evita que el estudio sea realizado en dicho centro de investigación y el patrocinador del estudio encuentra otro centro o aumenta el reclutamiento en los centros de investigación restantes.

Las consecuencias detalladas son, desperdicio de recursos y retrasos en el desarrollo de la investigación, generando pocos beneficios y reduciendo la probabilidad de que los estudios estén en consonancia con la ética. Con respecto a las

modificaciones a los consentimientos informados, por un lado, son aceptadas solo para el centro de investigación que lo ha solicitado, generando consentimientos centro específicos, teniendo en cuenta informes anecdóticos de patrocinadores que han concluido que discutir las preocupaciones de un comité de ética en investigación con otros representa una violación de los acuerdos de confidencialidad. Por otro lado, si se solicitan cambios al formulario de consentimiento y estos son significativos, se plantea el dilema que presumiblemente podría tener un efecto sobre decisiones de los posibles sujetos con respecto a la inscripción en el estudio, lo que significa que podrían existir diferencias entre las poblaciones enroladas en diferentes centros de investigación. Si tales diferencias son significativas entre los centros, se puede generar un sesgo, afectándose, de esta manera la integridad ética.

La conclusión de dicho artículo es que existe una escasa evidencia de que tener múltiples revisiones de parte de comités de ética en investigación en un solo estudio ha dado lugar a la mejora ética de los protocolos o del formulario de consentimiento. Por el contrario, la práctica parece plantear un riesgo significativo de la disminución de la integridad ética.

Oportunamente la Oficina de Protección de la Investigación Humana (OHRP por su siglas en inglés *The Office for Human Research Protections*), oficina con competencia dentro del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS) que se ocupa de la supervisión ética en la investigación clínica, ha sacado a comentario público una propuesta para tomar medidas contra los múltiples comités de ética en investigación con la intención de fomentar una mayor confianza en un 'comité externo'.

En la misma época, en diferentes países de la Unión Europea, en un intento por limitar la duplicación de esfuerzos de revisión para estudios multicéntricos internacionales se fue adoptando este enfoque. Ahora bien, unos años más tarde, la OHRP (2016) ha planteado que no pretende servir como una herramienta de decisión, sino más bien como un conjunto de puntos a considerar al tomar la decisión de actuar como un comité de ética en investigación, aclara que es indispensable la cooperación, la colaboración y la comunicación con el centro de investigación. Así mismo, establece que es aplicable a los Estados Unidos, pero que también puede ser aplicable al contexto internacional cuando se trate de investigaciones multicéntricas. Denomina a la delegación de responsabilidades del centro al comité interviniente 'Acuerdo de confianza o acuerdo de revisión de cesión', es decir cede la revisión, eventual aprobación y supervisión/seguimiento. Esto es aceptado desde un punto de vista regulatorio en diferentes países, cuando un centro de investigación no presenta un comité de ética propio o que no cumple con los requisitos establecidos por cada país y/o no tenga compliance con las buenas prácticas clínicas, puede delegar en un comité externo de ética en investigación.

Dentro de otros, los requisitos que la OHRP recalca que deben tener los comités de ética son: tener recursos, tener la capacidad de revisión, tener capacidad para monitorear el estado de la investigación, tener capacidad de administrar versiones centro específicas, tener capacidad de comunicar, tener capacidad de almacenar información y que dicha información sea de fácil acceso, tener disponibilidad de uso de tecnologías de información y comunicación y, fundamentalmente, recalca la importancia de tener experiencia, todos estos requisitos son condición *sine qua non* si la investigación está regulada por la FDA.

Ahora bien, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (*National Institute of Health* conocido por sus siglas NIH) hace referencia a que es posible que los estudios respaldados por el NIH que sean multicéntricos deben tener un solo comité revisor aclarando que hay excepciones, pero que son precisamente excepcionales. En conclusión, dependerá de cada país regular las exigencias de los comités de ética; en lo que respecta a este tema continúa siendo un dilema. Sin embargo, sí existe consenso en lo que respecta a la importancia de profesionalizar a los comités de ética en investigación.

Bibliografía.

Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. (2016). *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Menikoff, J. (2010). *The paradoxical problem with multiple IRB.*

Referencia no encontrada <https://www.hhs.gov/ohrp/sachrp-committee/recommendations/attachment-a-november-2-2016-letter/index.html>.2016

Doctor Rafael Andrés Bertel Negrette.
Magíster en Salud Pública.



3.9 Aspectos regulatorios de la investigación clínica en Colombia

La investigación clínica en Colombia está guiada bajo un marco legal que comprende Decretos, Resoluciones, y Acuerdos que dictan la formas de hacer dicha actividad en el país. La Resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y la Resolución 2378 del 2008 por la cual se adoptan las buenas prácticas clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.

En Colombia quien es el responsable de vigilar el cumplimiento de la Resolución 2378 es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), este tiene la facultad para verificar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas. No se pueden iniciar proyectos que no sean aprobados por dicha entidad y también se pueden interrumpir las investigaciones en los siguientes casos:

- Alteración de las condiciones de autorización.
- Incumplimiento de las buenas prácticas clínicas.
- Protección a los seres humanos sujetos de ensayo.
- Defensa de la salud pública.

Así mismo, el INVIMA es el encargado de certificar los centros de investigación clínica en el país, a través de la verificación y cumplimiento de los requisitos expuesto en el anexo técnico de la normatividad arriba mencionada. Los componentes por evaluar son: equipo investigador, comité de ética en investigación, patrocinador, laboratorio clínico, sistema de gestión de calidad y servicio farmacéutico.

Actualmente en Colombia se cuenta con más de 100 centros de investigación con sus respectivos comités de ética certificados por el INVIMA en los cuales se encuentran adelantando protocolos de investigación para ser aprobados por el ente regulador.

En Colombia, todo protocolo de investigación clínica, así como tramites asociados, debe ser primero aprobado por el comité de ética de cada centro de investigación y posteriormente remitido al INVIMA, por lo cual el proceso es secuencial. Para un protocolo inicial los comités de ética deben tener en cuenta una serie de requisitos al momento de llevar a cabo el proceso de aprobación, las cuales son el diligenciamiento del formato ASS-RSA-FM055 que debe ser diligenciado en su totalidad. Este documento debe ser firmado y sellado por el presidente del CEI, en los espacios correspondientes se ha de registrar la información general del CEI, información sobre el investigador principal e investigadores secundarios en lo que se debe revisar el número de horas dedicadas para investigación clínica y número de estudios que el investigador tiene a su cargo, además se debe emitir concepto de los documentos evaluados y espe-

cificar el número del acta, numeral y fecha de la emisión del concepto. Para el INVIMA es importante que en las actas generadas en las reuniones se especifique el nombre de los miembros que sesionaron, el número de miembros para que haya quórum y el número de miembros del CEI.

El proceso de sometimiento en Colombia se hace de manera virtual, dentro de estos encontramos protocolos de investigación clínica y tramites asociados, los cuales cuentan con centros adicionales, consentimientos informados y las actualizaciones de estos, investigador principal y subinvestigador como soporte cuando esto aplique, enmiendas sustanciales, nuevas licencias de importación y vida útil del medicamento. Estos trámites requieren aprobación por parte del ente regulador para ser implementados. Para el caso de las notificaciones encontramos diferentes versiones del manual del investigador, informe anual del estudio el cual se debe presentar un año después de aprobado el estudio, cierre de centro y/o el estudio, desviaciones y el informe final del estudio.

Para el INVIMA los protocolos de investigación Fase IV observacionales, deben ser presentados ante la oficina de correspondencia del instituto para su evaluación. Previo a su inicio, para dicho sometimiento se debe allegar un resumen del diseño, objetivos, desenlace, plan de análisis de resultados y código de identificación en registro público de ensayos clínicos; en caso de incluir análisis de muestras biológicas diferentes a las de la práctica habitual como (biomarcadores/genéticos) es mandatorio adjuntar el consentimiento(s) informado(s) y la aprobación del comité de ética del centro donde se va a desarrollar la investigación. Frente a los temas de importación para este tipo de estudios al momento de sometimiento se deben adjuntar los formatos establecidos por el.

Bibliografía.

Resolución 8430 DE 1993: Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.pdf>.

Resolución 2378 de 2008: Las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Archivos_de_usuario/Documentos/Documentos_Investigacion/Docs_Comite_Etica/Decreto-2378de2008_Buenas_practicas_clinicas_unisabana.pdf.



Doctora Fabiana Ibelli. Intensivista e internista pediatra Universidad de Buenos Aires, Argentina. Presidenta del comité de ética independiente para ensayos en farmacología clínica en la Fundación de Estudios Farmacológicos.

3.10 Consentimiento informado

La herramienta que utiliza la farmacología clínica para la determinación de la relación eficacia y seguridad de los medicamentos es el ensayo clínico, el cual debe llevarse a cabo con el debido respeto por los derechos, seguridad y bienestar de los participantes y las comunidades donde se realiza la investigación (ops, 2017). Este respeto y preocupación se manifiestan, entre otros, en los requerimientos para obtener un consentimiento informado. Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables y debe apearse a las buenas prácticas clínicas y a los principios éticos que tienen su origen en la *Declaración de Helsinki*.

Las pautas éticas y las buenas prácticas clínicas, hacen referencia al consentimiento informado como un proceso mediante el cual, un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio de una forma escrita, firmada y fechada. Se puede aseverar que el

consentimiento informado es pilar ético y básico de la investigación clínica y es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en un ensayo clínico después de haber comprendido la información. Por lo tanto, es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía. Cabe aclarar que el consentimiento informado debe obtenerse antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio y que el proceso de consentimiento informado debe ser conducido por el investigador principal o un subinvestigador capacitado y autorizado para ello. La capacidad del posible participante para entender la información depende, entre otras cosas, de la madurez, el nivel educativo y el sistema de creencias de la persona. La comprensión del participante también depende de la capacidad y la voluntad del investigador para comunicarse con paciencia y delicadeza, así como la atmósfera, la situación y la ubicación donde el proceso de consentimiento informado tiene lugar.

Las mismas buenas prácticas clínicas indican que el lenguaje utilizado en la información escrita y verbal deberá ser práctico y no técnico y el sujeto, su representante legalmente aceptado y el testigo cuando sea el caso deberán comprenderla. Desde luego, también hacen referencia a que el investigador o la persona designada por el Investigador, debe proporcionar al sujeto o a su representante legalmente aceptado tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar sobre los detalles del estudio para decidir si va a participar o no en el mismo, todas las preguntas sobre el estudio deben responderse a satisfacción del sujeto o de su representante legalmente aceptado de corresponder. Las *Pautas CIOMS* (2016) recalcan que es importante hacer una presentación oral

de la información o usar ayudas audiovisuales apropiadas, incluidas pictografías y cuadros de resumen, para complementar los documentos impresos y ayudar a la comprensión. La persona que obtiene el consentimiento informado debe asegurarse de que el posible participante haya comprendido adecuadamente la información proporcionada. Deberá evaluarse oportunamente el uso de los consentimientos informados electrónicos, los cuales incluyen estos complementos con el objetivo de optimizar la comprensión del potencial participante.

Cabe destacar que el consentimiento informado en investigación clínica, presenta habitualmente un contenido extenso y en general la redacción y el diseño es poco atractivo, habida cuenta la exigencia de requerimientos nacionales e internacionales y de terminología médica, científica, y legal requerida, se recalca que para salvar esta situación siempre es importante el ‘proceso de consentimiento informado’, en el cual la información debe ser comunicada de la manera más práctica, sencilla, cabal y entendible posible para que el potencial participante, pueda ser parte de dicho proceso, tenga la posibilidad de preguntar, re preguntar, pueda llevarse el consentimiento para conversarlo con quien considere y se tome el tiempo que necesite para poder tomar la decisión ya sea aceptando o rechazando cabalmente su participación.

Un artículo publicado recientemente (Ibelli, 2022) analizó el resultado de 3.400 participantes de ensayos clínicos que contestaron voluntariamente encuestas de satisfacción, las cuales fueron implementadas por el Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFyM) “Prof. Luis M. Zieher”, como instrumento de comunicación con los participantes, más allá de los demás

medios de comunicación estándares como, por ejemplo, comunicaciones telefónicas o correos electrónicos.

El objetivo principal del estudio publicado fue describir el grado de satisfacción de los sujetos con el proceso de consentimiento informado y con la participación en un ensayo clínico. La primera parte de la encuesta tenía preguntas relacionadas con el proceso de consentimiento informado y preguntas de satisfacción con el mismo. Las dos preguntas de satisfacción estaban referidas a la información recibida y la clarificación de las dudas. La segunda parte de la encuesta, relacionada con la participación de la persona en el estudio, tenía preguntas de satisfacción en cuanto a la continuidad de atención por el médico que tomó el consentimiento, la clarificación de dudas, el cumplimiento con los procedimientos del estudio, la percepción de utilidad del producto en investigación y la resolución de eventos adversos. La población de análisis fue de 3.115 encuestas. El procedimiento más frecuentemente utilizado para la toma del consentimiento fue la lectura y explicación del mismo en el día de la firma, la mayoría de las personas consultó previamente a firmar el consentimiento y les resultó útil la presencia de un testigo.

El nivel de satisfacción con el consentimiento informado evaluado a través de las dos preguntas relacionadas con la información recibida y la aclaración de las dudas fue elevado. El 91.3% (IC 95%: 89.9-92.5) de las personas clasificó la información recibida como muy buena o excelente y el 95.1% (IC 95%: 92-96) contestó que todas sus dudas fueron aclaradas. Esto condice con resultados de otros estudios internacionales. En lo relativo al grado de satisfacción con la participación en el estudio, éste fue alto en los diferentes aspectos evaluados. No obstante, la encuesta mostró que casi uno de cuatro pacientes tenía un grado bajo de satisfacción

con la atención y resolución de eventos adversos durante el estudio. Este resultado merece ser investigado en mayor detalle y destaca la relevancia que tiene durante el transcurso del estudio asegurarse que los pacientes no tengan preguntas o dudas que no se hayan abordado adecuadamente, en especial en lo referido a los eventos adversos. El puntaje de satisfacción se asoció en forma independiente con el deseo de volver a participar en un ensayo clínico y con la recomendación a un tercero para que también participe, ambos resultados significativos.

Si bien el estudio presenta limitaciones, siendo la limitación principal el diseño observacional y voluntario entre otros, la elevada cantidad de encuestas disminuye la posibilidad de este sesgo. Habitualmente las encuestas voluntarias de opinión suelen ser contestadas cuando no se cumplieron las expectativas generadas, este no fue el caso. La cantidad de encuestas recibidas muestra que los participantes se involucran y expresan voluntariamente sus opiniones, las cuales deben ser tenidas en cuenta por investigadores, agencias regulatorias, comités de ética y patrocinadores, los que, a su vez, debieran trabajar mancomunadamente para responder eficazmente a las expectativas y demandas de los participantes en ensayos clínicos.

Varios estudios internacionales han analizado la motivación y la satisfacción de los participantes en el marco de la investigación clínica. Sin embargo, ante la pregunta, si los participantes de los ensayos clínicos están satisfechos con la información recibida y con su participación en los ensayos clínicos o no, existe escasa evidencia en la bibliografía. Se debe continuar trabajando con el mayor rigor ético y científico para optimizar la comprensión y satisfacción de los participantes de ensayos clínicos.

Bibliografía.

Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. (2016). *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Ibelli, F., Scublinsky, D., Acuña, E., Higuera, F., Vidal, E. y Lannantuono, R. (2022). Grado de satisfacción con el proceso de consentimiento informado y la participación en ensayos clínicos. Un estudio en 3400 pacientes. *Medicina*. 82, 534-543.

Doctor Ignacio Mora. Doctorado en bioética Universidad Nacional Autónoma de México. Investigador en bioética y educativo.



3.11 Asentimiento informado

“El término asentimiento es sinónimo de un significado general de consentimiento y conciencia, apunta al componente informado; asentir es estar de acuerdo o aceptar una opinión o cumplir con un acuerdo”, así lo señala Beauchamp (Faden et al., 1986). “El Asentimiento Informado es: la integración del paciente pediátrico al proceso de toma de decisiones de su salud con respeto a su persona y a su autonomía” (Mora y Casas, 2021), este Asentimiento Informado (AI) se presenta y solicita cuando se va a llevar a cabo un procedimiento médico-quirúrgico de diagnóstico o tratamiento o bien cuando se invita a participar en un protocolo de investigación. Tanto el asentimiento como el consentimiento se cimentan en la confianza que ha construido la relación médico-paciente (Pellegrino, 1989).

El niño es un ser humano en desarrollo. NO es un adulto pequeño. Así como no tiene la estatura final que alcanzará con los años, tampoco tiene la inteligencia, capacidad y autonomía que finalmente logrará en la edad adulta, sin embargo, son personas con toda la dignidad, derechos y prin-

decisiones que tienen todos los seres humanos (Mora y Casas, 2021). El niño todavía desconoce que sus decisiones tendrán consecuencias, y pueden o no ajustarse a lo que desean sus padres (Gómez y Suárez, 2010).

La toma de decisiones en pediatría tiene al menos tres actores: a) el niño candidato a sujeto de investigación o paciente, b) Los papás o tutores, y c) el médico o investigador. El investigador o médico debe tratar sobre la decisión en salud o participación en investigación directamente con el paciente o candidato a sujeto de investigación, pero dado que es menor de edad debe tratar el tema con los padres o tutores, pues son quienes han de firmar el consentimiento informado, que es un documento médico-ético-legal, y generalmente al paciente niño no se le toma en cuenta, especialmente si no es adolescente y estas decisiones están influenciadas por aquellos que discuten la decisión. Quien representa al menor puede tener conflictos de interés originados en el cariño y en las particularidades de cada familia. El trabajo no es fácil para el profesional de la salud que tiene que resolver esto. (Córdoba, 2010).

Históricamente, el juez Benjamin Cardozo en 1914 señaló: “todo ser humano de edad adulta y mente sana tiene derecho a determinar qué se hará con su cuerpo” (Bolsin y Saunders, 2012; Berg et al., 2001). En 1957, el juez J. Bray expresó en una Resolución:

[...] cada paciente presenta un problema separado, que la condición mental y emocional del paciente es importante y en ciertos casos puede ser crucial, y que al discutir el elemento de riesgo con cierta discreción debe emplearse consistente con la divulgación completa de los hechos necesarios para un consentimiento informado” (Stanford, 1957).

Aunque este concepto nació en el ámbito judicial, corresponde hoy al ámbito bioético (Faden y Beauchamp, 1986).

En 1977 la Comisión para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Conducta, en Estados Unidos, señaló que: “deben tomarse disposiciones adecuadas para el asentimiento de los hijos y el permiso de sus padres o tutores” (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1977). Es la primera mención que se hace sobre el asentimiento. En España señalan, respecto al Real Decreto 561 de 1993 de Ensayos Clínicos, que para incluir a un niño “cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años” (Gracia, 2001). El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en México, indica en el Artículo 37: “Cuando la capacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, deberá obtenerse, además, su aceptación para ser sujeto de investigación, después de explicarle lo que se pretende hacer” (Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, 2014). La Comisión Nacional de Bioética, también en México en el documento para la instalación de Comités de Ética en Investigación Clínica copia el mismo enunciado anterior (Comisión Nacional de Bioética Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación, 2018):

Cuando la capacidad mental y estado psicológico del menor lo permitan, deberá obtenerse, además, el asentimiento informado, después de explicarle lo que se pretende hacer. El Comité de Ética en Investigación podrá dispensar el cumplimiento de estos requisitos por causas justificadas.

En el texto del asentimiento informado se debe asegurar que la información proporcionada es apropiada para la comprensión de los menores de edad.

Hasta ahora nadie ha señalado ni cómo ni con qué instrumento medir la ‘capacidad mental’ o qué debemos entender por eso.

Según el modelo cognitivo de Piaget, el pensamiento operacional concreto es un logro importante en la tercera infancia y es gracias a este que el razonamiento lógico ocurre. La generación de imágenes mentales dan pie a la memoria y a la estructura de los recuerdos y parten del desarrollo sensoriomotor así como de la función semiótica-simbólica. Es hasta ese momento que el niño puede ya realizar operaciones concretas del pensamiento y está listo para las relaciones interindividuales. Al tener acceso a la operación proposicional surge el pensamiento combinatorio del esquema operatorio formal. Ya tiene 12 años de edad y que suceda el pensamiento abstracto es natural (Cheah y Parker, 2014).

Kohlberg y Erickson cada uno en su propuesta de desarrollo moral plantea que se reconocen valores o principios universales así como el espacio de otros en la sociedad en igualdad de derechos y aspiraciones fundamentales. Es el inicio del aprendizaje sistemático. Esto sucede a los 11-13 años (Kohlberg, 1992; Bordinon, 2006).

La decisión de participar o no en una investigación debe ser autónoma y para ello los pacientes y candidatos a sujetos de investigación deben ser competentes y comprender el documento de consentimiento informado y asentimiento informado al igual que todo el proyecto de investigación, así como las implicaciones que eso va a tener en su condición particular tanto médica como personal. Esto se consigue si el candidato a sujeto de investigación comprende los elementos del AI (Berg et al., 2001).

Grisso y Appelbaum señalan que la demostración de competencia implica cuatro elementos:

- 1) la capacidad de comprender el protocolo de investigación;
- 2) la capacidad de comprender las divisiones de su

participación; 3) la capacidad de razonar respecto a su elección de participar o no; y 4) la capacidad de tomar una decisión y de expresarla con claridad. (Appelbaum et al., 1999).

El principialismo nos abrumó con su publicación original y toda la investigación se vinculó directamente por los *cuatro principios* de Beauchamp y Childress. Su característica principal es que son irrenunciables. El sujeto de investigación no puede renunciar a los beneficios directos de éstos, pero tampoco el investigador puede renunciar a brindar éstos a los sujetos de investigación. Son Beneficencia, No Malficencia, Justicia, y Autonomía. El último es relevante para el tema de este capítulo. Hoy, más allá del inicio del tercer milenio, no podemos cejar en la protección de los niños, pero debemos reconocer que la persona que habita en ese cuerpo en desarrollo aún no es autónomo y que en él/ella se está fraguando la autonomía.

El desarrollo del niño y el desarrollo de la moral en el niño son relevantes al momento de obtener el AI. El profesional de la salud, debe conocerlo antes de solo abordar al pequeño en un consultorio. El trato ha de ser lúdico, amable con buenas maneras, pues el niño todo lo detecta. En ese sentido, hay herramientas informáticas en español y en inglés para determinar la literacidad o legibilidad de los documentos. Es una buena idea para medir tanto los AI como los CI que cuando proceden de la industria farmacéutica vienen plagados de tecnicismos, las más de las veces poco comprensibles para el candidato.

Hein en Holanda ha utilizado un instrumento desarrollado para determinar la competencia de los niños para asentir. Con este instrumento ha identificado que a partir de los 12 años el menor puede asentir sin problema (Hein , 2015). Su comprensión del proceso es suficiente para tomar

una decisión informada. Identificó también que los niños menores de 9 años no son competentes, para ellos bastaría con el CI firmado de los padres e informar de manera lúdica a los niños de qué tratará el procedimiento, solo para que no vayan al protocolo en total desconocimiento. Queda un rango entre ambos, los niños de 10 y 11 años. Ellos deben ser evaluados de manera individual sobre su competencia. Los factores que identificó Hein como los determinantes fueron: coeficiente intelectual, edad, y nivel socioeconómico, en ese orden. La experiencia previa de enfermedad no es significativa.

Conclusión.

En investigación en niños debe participar siempre un pediatra y en caso de subespecialidades, el responsable debe ser un subespecialista pediátrico auxiliado por una enfermera pediatra. De este modo la comunicación será fluida y el niño se empoderará en la toma de decisión (Unguru, 2008). Se estará forjando su capacidad moral para ejercicios autónomos futuros.

Bibliografía.

Abdel, S. (2019). Facilitating Informed Permission/ Assent/Consent in Pediatric Clinical Trials. *Pediatr Drugs*. 21(4), 205–14. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00347-5>.

Appelbaum, P., Grisso, T., Frank, E., Donnell, S. y Kupfer, D. (1999). Competence of Depressed Patients for Consent to Research. *Am J Psychiatry*. 1380(4).

Bordignon, N. (2006). El desarrollo psicosocial de Eric Erikson. El diagrama epigenético del adulto. *Revista Lasallista Investigación*. 2(2), 49–63.

Barrio, I. (2007). Legibilidad y salud. Universidad Autónoma de Madrid. http://digitool-uam.greendata.es/R/SAM4SN4YMYHBJ9NK5RANEV9N1V4BH82BVV-9G5LTPD TT21FE7SJ-01133?func=dbin-jump-full&object_id=3907.

Barrio, I., Simón, P., Melguizo, M., Escalona, I., Marijuán, M. y Hernando, P. (2008). Validación de la Escala INFLEZ para evaluar la legibilidad de los textos dirigidos a pacientes. *An Sist Sanit Navar*. 31(2), 135–52.

Berg, J., Appelbaum, P., Lidz, C. y Parker, L. (2001). Informed Consent: Legal Theory and Clinical Practice. *Oxford University Press*, 353.

Beatriz, S., Bosch, O., Ibis, A. y Nuñez, B. (2021). El asentimiento informado en la investigación clínica. *Revista Cient Estud*. 3(2).

Bolsin, S. y Saunders, K. (2012). Informed consent in medical practice. *TRENDS Urol MEN'S Heal*, 34–6.

Cajal, A. (2017). Elementos De La Comunicación. *Significados*, 1–6. <https://www.significados.com/elementos-de-la-comunicacion/>.

Camara de Diputados del H. Congreso de la Unión (México). (2014). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. Ley General de Salud. <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Reglamentos.aspx>

Cheah, P. y Parker, M. (2014). Consent and assent in paediatric research in low-income settings. *BMC Med Ethics*. 15(1), 1–10.

CONBIOETICA. (2018). Comisión Nacional de Bioética Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. *Conbio-etica*, 60.

De Lourdes, M., Larcher, V., Kurz, R., Chambers, T., Crawley, F. Gill, D., et al. (2003). Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr*. 162(9), 629–33.

Diekema, D., Mercurio y M., Adam, M. (2011). *Clinical Ethics in Pediatrics. A Case-Based Textbook*. Cambridge University Press. 1999, 264.

Faden, R., Beauchamp y T., King, N.. (1986). *History and Theory of Informed Consent*. Oxford University Press, 409.

Geller, G., Tambor, E., Bernhardt, B., Fraser, G., Wis-sow, L. (2003). Informed consent for enrolling minors in genetic susceptibility research: A qualitative study of at-risk children's and parents' views about children's role in decision-making. *J Adolesc Heal*. 32(4), 260–71.

Gómez, A. y Suárez, D. Consentimiento informado en pediatría. Aplicaciones en psiquiatría. *Revista Colombiana Psiquiatria*. 39(4), 758–70.

Gracia, D., Jarabo, Y., Martín, N. y Ríos, J. (2001). Decision-making in minors. *Medicina Clínica*. 117(5), 179–90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(01\)72054-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(01)72054-4).

Hein, I., Troost, P., Lindeboom, R., Benninga, M., Zwaan, C., Van Goudoever, J., et al. (2015). Key factors in children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics*. 16(1), 1–6. <http://dx.doi.org/10.1186/s12910-015-0066-0>.

Julián, B., Bustamante, P. y Díaz, R. (2013). Asentimiento y consentimiento informado en pediatría : aspectos bioéticos y jurídicos. *Revista Colombiana Bioética*. 8(1), 44–65. http://www.bioeticaunbosque.edu.co/publicaciones/Revista/rev81/arti9_Borispinto.pdf.

Kant, I. (2003). *Fundamentación de la metafísica de las costumbres*. Vasa, 7–21. <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf%5Cnhttp://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=Nyb3CgqdiE4C&oi=fnd&xpg=PA5&dq=FUNDAMENTACION+METAFISICA+DE+LAS+COSTUMBRES&ots=p802KTEvh4&sig=fGcyUX8PVUJGTPtef3MtabzIOPk>.

Kohlberg, L. (1992). *Psicología del desarrollo moral*. Sevilla: Desclée de Brouwer.

Kuther, T. y Posada, M. (2004). Children and adolescents capacity to provide informed consent for participation in research. *Adv Psychol Res*. 32, 161–71.

Lee, S., Kapogiannis, B., Flynn, P., Rudy, B., Bethel, J., Ahmad, S., et al. (2013). Comprehension of a simplified assent form in a vaccine trial for adolescents. *J Med Ethics*. 39(6), 410–2.

Levy, N., Douglas, T., Kahane, G., Terbeck, S., Cowen, P. y Savulescu, J. (2015). ¿Are You Morally Modified?: The Moral Effects of Widely Used Pharmaceuticals. *Europe PMC Funders Group*. 21(2),111–25.

Lewis, C., Lewis, M. y Ifekwunigwe, M. (1978). Informed consent by children and participation in an influenza vaccine trial. *Am J Public Health*. 68(11),1079–82.

Mora, M. y Casas, M. (2021). Asentimiento Informado ¿Cuándo es Pertinente? En: Hincapie, J. y Fortul, T (Ed.). *Tópicos Selectos en Bioética*. Ciudad de México: Tirant Lo Blanch México. www.tirant.com/mex/

National Commission For Protection Human Subjects In Biomedical And Behavioral Research. (1979). *The Belmont Report*.

National Commission For The Protection Of Human Subjects Of Biomedical And Behavioral Research. (2016). *Research Involving Children*. 15(2), 1–23.

Pediatría, S. Misión Visión Valores. <https://socmexped.org/quienes-somos/#quienes-somos-mision-vision-valores>

Pellegrino, E. (1989). The Virtues in Medical Practice. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 53, 160.
Piaget, J. (1969). *Psicología del niño*. Madrid: Ediciones Morata.

Pieper, P. (2008). Ethical perspectives of children's assent for research participation: deontology and on utilitarianism. *Pediatr Nurs.* 34(4), 319–23.

Pinto, B. y Gulfo, R. (2013). Asentimiento y consentimiento informado en pediatría: aspectos bioéticos y jurídicos en el contexto colombiano. *Revista Colombiana Bioética.* 8(1), 144–65. <https://www.redalyc.org/pdf/1892/189228429010.pdf>

Simpson, C. (2003). Children and research participation: who makes what decisions. *Health Law Rev.* 11(2), 20–9.

Shell, S. (2009). Kant and the limits of autonomy. *Choice Rev Online.* 47(4), 1929–47.

Unguru, Y. y Kamani, N. (2008). Rethinking Pediatric Assent: From Requirement to Ideal. *Pediatr Clin North Am.* 55, 211–22.

Weithorn, L., Campbell, S. y Weithorn, L. (2015). Society for Research in Child Development The Competency of Children and Adolescents to Make Informed Treatment Decisions. 53(6), 1589–98.

Magister Rocío Loria Bolaños. Consejo Nacional de Investigación en Salud de Costa Rica (Conis). Universidad Nacional – CONARE.



3.12 Consentimiento informado colectivo: Abordaje en las poblaciones centroamericanas

El consentimiento informado colectivo constituye una posibilidad y oportunidad para ser implementado en las investigaciones, tomando en cuenta la singularidad de la diversidad cultural y social de los países en la región.

Relevancia del proceso del consentimiento informado.

La relevancia del proceso del consentimiento informado radica en el significado que tiene para la investigación clínica, se entiende como el proceso que busca informar al participante de la investigación de una manera anticipada y con una comunicación clara y transparente sobre la investigación en que está participando. También evidencia la relación entre investigador y el sujeto de la investigación, donde se le informa sobre la justificación, la razón de realizar la investigación con la intervención, los riesgos, los beneficios, los alcances y las limitaciones que puede presentar el estudio (Lolas, 2003).

En este proceso las personas que van a intervenir logran una interacción con el investigador principal que es fundamental para la aplicación de cuestionarios, para realizar o conducir algún tipo de tratamiento y dar así, un primer punto de contacto en el que debemos lograr o no la empatía y convenir el proceso de comunicación que se dará a lo largo de la investigación. Además se debe tener en cuenta que todos los miembros del equipo deberán estar involucrados en este proceso, no solamente los asistentes de campo sino también los investigadores principales que deben estar involucrados desde el comienzo de la investigación. Es un proceso que precisa de claridad y transparencia, en el que se discuten riesgos, alcances y limitaciones que van a presentarse en la investigación, haciendo énfasis en que en este momento se establece la relación de investigador con el participante, donde se aclaran dudas y se dan a conocer también las condiciones de los participantes y su entorno (Lolas, 2003).

¿Por qué el consentimiento colectivo?

En algunas culturas un investigador puede entrar en una comunidad para llevar a cabo la investigación o acercarse a los posibles participantes para su consentimiento individual solo después de obtener el permiso de un líder de la comunidad, un consejo de ancianos u otra autoridad designada. Tales costumbres deben ser respetadas. En ningún caso el permiso de un líder de la comunidad u otra autoridad puede sustituir el consentimiento informado individual (CIOMS, 2008).

Un consentimiento colectivo es fundamental dado que hoy en día la regulación internacional ha sido muy insistente en establecer protección para poblaciones vulnerables, lo

cual ha llevado al retiro de estas poblaciones de los proyectos de investigación, dado que para los centros de investigación conllevan más condiciones que deben tomar en cuenta, por lo que los equipos de investigación pueden excluir a estas comunidades por no tener las condiciones para su inclusión, para protegerlos o desconocer el trabajo que conlleva, por lo cual se deben tomar medidas específicas para que estos colectivos se involucren o participen en la investigación.

Al hablar de un modelo colectivo se hace referencia al sentido de pertenencia que tiene una población en particular. La identidad colectiva la constituye la comunidad o el gremio, esto trasciende lo geográfico, lo político y lo administrativo, se habla de colectivos que tienen una identidad y sentido de pertenencia y con su relación de la enfermedad misma. Así mismo, se pueden establecer límites y distancias, también maneras colaborativas de decidir y hacer las cosas. La investigación debe hacer explícito los beneficios y riesgos sociales de una intervención y definir la forma en que se va a trabajar (Decreto 001-4573 del 4 de agosto de 2008, Ministerio de Salud-Uruguay).

El consentimiento colectivo es un instrumento bioético de la investigación, vinculado a un proceso de gestión grupal que reconoce y valida la pertenencia social, que identifica y que se adapta al contexto como lo son las representaciones sociales y pautas de buenas prácticas. Facilita la comunicación y adecuación de las intervenciones y reconoce diversidad y desigualdad en la diversidad.

Antecedentes: Legislación y jurisprudencia regional.

Con respecto a los antecedentes legislativos y de jurisprudencia regional, debe haber un consentimiento previo, libre e informado, con un marco legal de procesos consultivos

y de consulta popular, de igual manera, un mecanismo de consulta a los pueblos indígenas, donde se especifique sobre el reconocimiento de poblaciones diversas y vulnerables.

En Centro América no se encuentra una normativa específica que reconozca el uso y la aplicación del consentimiento informado colectivo en la investigación, en especial la biomédica, pero si encontramos que en la mayoría de los países de la región han ratificado el Convenio 169 de la Organización Internacional del Trabajo que en sus artículos 6 y 7, en los que se reconocen los mecanismos de consulta y el proceso para gestionar cualquier intervención en los territorios indígenas y este incluiría la investigación. Así mismo, países como Guatemala, Honduras, Panamá y Costa Rica cuentan con un marco legal con respecto a los procesos consultivos y de consulta popular, en el caso de Costa Rica el mecanismo se ha delimitado a los pueblos indígenas y existen casos de jurisprudencia relacionados con el reconocimiento de las poblaciones diversas o vulnerables en distintos procesos de intervención y estos podrían incluir a la investigación. La experiencia a nivel regional ha permitido demostrar que los proceso de consulta por un lado reconocen la gestión y por el otro el desarrollo del consentimiento previo, libre e informado, esto constituye un mecanismo que da seguridad jurídica no solo a los colectivos sino también a los procesos que intervienen en la investigación.

El Consentimiento Informado Colectivo permite reconocer la especificidad y el capital cultural de poblaciones específicas y esto da un acercamiento al entendimiento, al reconocimiento, al respeto, lo cual permite adecuar los procesos, los formularios, las forma de comunicarse con las poblaciones o con los participantes y esto conlleva a la preparación de los equipos de trabajo por ejemplo se aplica

el consentimiento informado individual de manera estandarizada y los aplicamos de la misma manera en cualquier contexto bien sea urbano o rural, mientras que cuando se aplica el Consentimiento Informado Colectivo, esto conlleva la preparación de los equipos de trabajo de manera que se presente una colaboración interdisciplinaria, que permite concertar mecanismos y adecuar la pedagogía de cómo se explica, se traduce y como se desarrollan los protocolos de acuerdo a las experiencias y las pautas que los participantes puedan proponer.

Se reconoce el proceso intercultural y de manera transversal de las intervenciones, no solo hablando de un proceso de consentimiento que se da al inicio de la investigación sino que este se debe sostenerse a lo largo del proceso desde el momento en que se presenta la investigación, dar seguimiento y ser coparticipes en el cierre de la investigaciones o de los procesos de intervención , es un mecanismo que facilita la participación en la investigación y que facilita, coadyuva la rendición de cuentas, la entrega de productos o resultados sobre todo para validar los beneficios colectivos. Para finalizar, queremos compartir unas anotaciones finales entre las que destacamos: que se debe enfatizar que el consentimiento informado colectivo no sustituye nunca el consentimiento individual, este es complementario al proceso de gestión de la investigación y al proceso en que esta misma se conduce. En este caso no está regulado ni se exige ante todas las poblaciones, aplica para investigaciones en salud intervencionales y observacionales (comunitarias y participativas). Es un mecanismo que posibilita la participación y cooperación no solo a nivel colectivo, sino el acercamiento y disponibilidad de los participantes una vez se involucran en este tipo de procesos.

Bibliografía.

CIOMS. (2008). International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. <https://www.ufrgs.br/bioetica/cioms2008.pdf>.

Decreto de Investigación en seres humanos. Ministerio de Salud de la República Oriental del Uruguay. https://psico.edu.uy/sites/default/pub_files/page/2010/02/decreto-investigacion-con-seres-humanos.pdf.

Convenio No.169 de la OIT sobre Pueblos Indígenas y Tribales. Declaración de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---americas/---ro-lima/documents/publication/wcms_345065.pdf.

Lolas, F. (2003). *Bioética y Antropología Médica*. Santiago de Chile: Mediterráneo.

Doctora Gabriela Dávila **Área Head**
EUCALA Europe, Canada and LA-
TAM Pfizer Global Product Develop-
ment.



3.13 Indemnización de eventos asociados y pólizas de seguro en investigación clínica desde el punto de vista del patrocinador. Moderador doctor Arturo Avalos

Moderador: En primer lugar debemos definir el término *seguro* el cual proviene del latín *securus* y tiene diversos usos y significados en el idioma español, sin embargo se entiende como aquello que es cierto e indubitable o que aparece exento de riesgo y peligro. Para avanzar debemos preguntarnos ¿desde cuándo y por qué la investigación clínica ha requerido pólizas formales para asegurar los pacientes durante la conducción de un estudio clínico? Esto se debe a que las ICHS (*Harmonisation for better Health*) muestran este documento para el *sponsor* (patrocinador). Esto está regulado de forma internacional, no está bajo la potestad del patrocinador.

También tenemos el consentimiento informado el cual debe tener información completa y clara para el paciente, de tal manera que este conozca a qué se va a someter para que el patrocinador pueda solventar las posibles consecuencias del estudio.

¿Quién debe patrocinar la póliza?

Gabriela Dávila: Deberá ser cubierto por el patrocinador, pero se espera que los centros tengan también una póliza por posible negligencia médica.

M. ¿Las pólizas sustituyen las responsabilidades de los patrocinadores y son un techo que no se puede superar?

G. D. La realidad es que la póliza es parte de la responsabilidad del patrocinador de acuerdo con ICHS.

M. ¿Con póliza o sin póliza qué riesgos el patrocinador debe cubrir?

G. D. Relacionados al medicamento y/o procedimientos de estudio. No hay escenario sin póliza ya que es un requerimiento para el patrocinador.

M. ¿Cuánto debe durar esa póliza?

G. D. Desde el FSFV (*First Subject First Visit*) al LSLV (*Last Subject Last Visit*) periodo extendido de reporte de aproximadamente dos años.

M. ¿A quiénes asegura? ¿Cubre riesgos de malformaciones fetales cuando las mujeres que se encuentran en un estudio quedan embarazadas?

G. D. Lo primero es que la póliza no asegura al paciente, sino al patrocinador y al ser responsabilidad civil que cubre al tercero/afectados que en este caso serían los pacientes y, si fuera el caso, puede cubrir

malformaciones fetales, afectaciones a las mujeres embarazadas, etc. De igual manera, ampara a los investigadores en caso de negligencia. No ampararía en caso de dolo ni a los investigadores ni a los pacientes (excluyente). Para el caso de los investigadores los cubre ya que tenemos un contrato con ellos y son nuestros representantes en la conducción de los estudios.

M. ¿De qué monto estamos hablando?

G. D. Depende del estudio, pero puede ser desde un millón (\$1'000.000) hasta cinco millones (\$5'000.000) de dólares por evento en el acumulado anual.

M. ¿Qué pasa si la indemnización supera el monto de la póliza?

G. D. No se espera que pueda rebasar este monto ya que está determinado para cubrir el máximo del evento anualmente.

M. ¿Cómo se calculan los siniestros?

G. D. El procedimiento lo determina la aseguradora y tarda aproximadamente mes y medio.

M. ¿Cómo se ejecuta una póliza?

G. D. El procedimiento lo determina la aseguradora.

M. ¿Cuáles son las exclusiones existentes?

G. D. Solo se cubren eventos relacionados con el protocolo (medicamento de estudio y procedimiento). Las pólizas no contienen ningún lenguaje de exclusión que no permitan al participante de un estudio clínico recibir la compensación por daño en el estudio.

M. ¿Quién determina la causalidad y temporalidad para decidir si se paga o no una póliza?

G. D. De primera instancia el medio, pero el patrocinador deberá tener un *Safety Council* que determine la causalidad, se cubre hasta la resolución del evento.

M. ¿Cuáles son las obligaciones del contratante y del asegurado?

G. D. Del contratante la obligación es tenerla vigente y renovarla cada año. Del asegurado el reporte oportuno del evento.

M. ¿Quién le comunica al asegurador de enmiendas que puedan afectar la cobertura de la póliza?

G. D. El patrocinador o su representante.

M. ¿Cómo se inicia y ejecuta la reclamación?

G. D. En el caso de Pfizer el participante completa el *Clínica Study Patient Claim Form* y se envía al grupo *Clínica Study Patient Claim* y al grupo de *Corporate Insurance Group*.

M. ¿En caso de muerte quien recibe el pago?

G. D. En caso de fallecimiento si se puede indemnizar al cónyuge, hijos, padres, hermanos, dependiendo cual sea el estado civil de la persona, y la cifra se determina de acuerdo a la ley.

M. ¿Hay conflictos con otras pólizas como responsabilidad civil de los investigadores?

G. D. Es importante mencionar que no son pólizas sino certificados los que se cuelgan de nuestra póliza máster. No se espera que sean certificados con diferentes responsabilidades.

M. ¿Qué pasa cuando el siniestro se debe a impericia, negligencia, imprudencia o inobservancia del investigador o el centro?

G. D. Esto debería estar cubierto por la póliza del sitio o investigador.

M: ¿Deben contras los centros de investigación con aseguramientos específicos además de los propios de las investigaciones que tienen en curso?

G. D. Deberían, aunque este no es un requerimiento que se verifique.

M. ¿Si se entra en disputa quien debe decidir?

G. D. El responsable será el *Safety Council* el cual decide la causalidad del evento.

Doctora Iciar Alfonso. Vicepresidenta del comité de ética de la investigación con medicamentos de Euskadi. Presidenta de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (AN-CEI). España.



3.14 Indemnización de daños y pólizas de seguro en ensayos clínicos en España

La investigación biomédica y en ciencias de la salud es un instrumento clave para mejorar la calidad, la expectativa de vida de los ciudadanos, aumentar su bienestar y contribuir a mejorar la comprensión de la biología humana. En ese sentido, la realización de ensayos clínicos debe dar respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de las diferentes terapias (farmacológicas u otras intervenciones), facilitando el desarrollo y autorización de nuevos medicamentos.

Consideraciones éticas en la evaluación de ensayos clínicos.

La investigación debe realizarse garantizando la protección de los sujetos participantes. La preocupación por esta protección ha dado lugar, a lo largo de la historia, a los diferentes códigos éticos que han servido de referencia tanto para la comunidad científica como para los comités éticos,

responsables de garantizar los derechos de los participantes en la investigación.

La legislación y las diferentes referencias éticas internacionales asignan a los comités de ética de la investigación la función de velar por los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un proyecto de investigación biomédica. Así se recoge en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la *Declaración de Helsinki*, adoptados por la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Helsinki en junio de 1964 y sometidos a posteriores actualizaciones, la última en el 2013 en Fortaleza y enmendada en octubre del 2022.

La legislación define ‘Comité de Ética de la Investigación (CEI)’ como órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes. Además, define ‘Comité de Ética de la Investigación con medicamentos’ (CEIM) como un comité de ética de la investigación que además está acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

La justificación ética para realizar investigaciones relacionadas con la salud, en las que participen seres humanos, radica en su *valor social y científico* basado en la perspectiva de generar conocimiento y en los medios necesarios para proteger y promover la salud de las personas, de forma que el posible beneficio que se obtenga, para los sujetos parti-

cipantes o para la sociedad en su conjunto, compense las molestias derivadas de la participación. A su vez, debe garantizarse que la investigación se realice conforme a los principios éticos universales (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia).

Marco regulatorio en Europa.

El Reglamento (UE) No. 536 del 2014 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, entró en vigor el 31 de enero del 2022 con objeto de armonizar los procesos de evaluación y supervisión de los ensayos clínicos en toda la Unión Europea, a través de un Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS), punto de entrada único para el envío de la información de los ensayos clínicos en la UE y en el Espacio Económico Europeo (EEE), que agrupa el portal y la base de datos centralizados de la Unión Europea para ensayos clínicos.

El reglamento establece que cada Estado miembro determina qué organismos deben participar en la evaluación de la solicitud dirigida a realizar un ensayo clínico y articular la participación de los comités éticos dentro de los plazos de autorización de dicho ensayo clínico. En cumplimiento de esta exigencia, la realización de ensayos clínicos en España está regulada por el Real Decreto 1090 del 2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos.

Definición de ensayo clínico.

Desde el punto de vista metodológico se define un ‘ensayo clínico’ controlado aleatorizado como un estudio experimental en el que los participantes son asignados de forma aleatoria para recibir un tratamiento o intervención entre dos o más opciones posibles. De cara a tramitar la autorización de un ensayo clínico debe tenerse en cuenta la definición recogida en el Real Decreto 1090 del 2015 sobre Ensayos Clínicos, que define ensayo clínico como un:

estudio clínico que cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1) se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la clínica habitual,
- 2) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en un estudio clínico y
- 3) se aplican procesos de diagnóstico o seguimiento que van más allá de la práctica clínica habitual.

La connotación de experimental viene determinada por el medicamento en investigación y por la intervención realizada en el paciente.

El marco regulatorio europeo define, por otra parte, los ‘ensayos clínicos de bajo nivel de intervención’ (BNI) como aquellos en los que los medicamentos están autorizados y se utilizan de acuerdo con sus indicaciones, o su utilización se basa en pruebas respaldadas por datos científicos y los procedimientos de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo para la seguridad del paciente que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual.

Procedimiento de autorización.

El reglamento diferencia la documentación de los ensayos clínicos en aspectos de parte I y parte II que el promotor debe remitir a evaluar de forma simultánea y coordinada a cada país participante a través de CTIS (*clinical trials information system*). Todos los países realizan una evaluación coordinada de la parte I y cada uno emite su dictamen para la parte II que será local (nacional).

Entre los documentos para evaluar la parte I se encuentran el protocolo, el manual del investigador y la asesoría científica realizada por la EMA si aplica. La documentación de la parte II corresponde a la idoneidad de las instalaciones y del investigador, el tratamiento de muestras biológicas, la confidencialidad de los datos y el cumplimiento de la normativa de protección de datos, la memoria económica, el consentimiento informado, las compensaciones a los investigadores y a los sujetos por su participación y el seguro.

El responsable de redactar el informe definitivo es el Estado Miembro Coordinador (RMS) que debe considerar las aportaciones realizadas por el resto de los países, o bien motivar si finalmente no las tiene en cuenta. La aceptación definitiva de un ensayo clínico con medicamentos depende de la decisión final del RMS, si bien un país que participe como implicado en la evaluación podrá decidir no realizar el ensayo clínico y por tanto, no será incluido en esa autorización. Si el RMS decide rechazar el estudio o dictaminar de manera negativa o desfavorable, este dictamen aplica a todos los países participantes. El reglamento establece el silencio positivo en la evaluación.

En España, la AEMPS emite la autorización del ensayo clínico con medicamentos (decisión consensuada entre el

CEIM y la AEMPS a la parte I), y el CEIM emite el dictamen a la parte II. El reparto de tareas se realiza conforme a lo establecido en el memorando de colaboración (Ministerio de Sanidad, 2016) , documento elaborado por el grupo de coordinación de ensayos clínicos (GCEC) formado por representantes de la AEMPS y de CEIM. Este grupo ha elaborado también el documento de instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, así como los anexos que contienen los modelos de documentación a presentar a los comités (Ministerio de Sanidad, 2022) .

Aseguramiento en los ensayos clínicos.

Los principios éticos de la *Declaración de Helsinki* establecen que debe asegurarse la compensación y el tratamiento apropiado para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

El Reglamento Europeo (UE) 536 del 2014 afirma que serán los estados miembros quienes velarán por la existencia de mecanismos de indemnización de los daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto como consecuencia de su participación en un ensayo clínico realizado en su territorio en forma de seguro, garantía o mecanismo similar que sea equivalente en cuanto a su finalidad y acorde a la naturaleza y el alcance del riesgo.

El Real Decreto 1090 del 2015 establece que sólo podrá iniciarse un ensayo clínico cuando la AEMPS y el CEIM consideren que se cumplen todos los requisitos necesarios, entre los que se encuentra la existencia de una póliza del seguro.

El promotor del ensayo es el responsable de que se haya contratado un seguro o garantía financiera que cubra los daños y perjuicios señalados sufridos como consecuencia del

ensayo, al mismo tiempo que las responsabilidades en que pudieran incurrir el promotor, el investigador principal y sus colaboradores, incluyendo a los investigadores clínicos contratados, y el hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico, lo cual deberá documentar previamente a la realización del ensayo. Esta indemnización será independiente de la capacidad financiera del promotor, del investigador y del centro.

Los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención no precisarán estar cubiertos por un contrato de seguro si los mismos estuvieran cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

El Artículo 10 del RD 1090 del 2015 recoge la presunción de causalidad entre aquellos daños que afecten a la salud de los sujetos y aparezcan durante el desarrollo del ensayo clínico y en el primer año tras la finalización, de manera que se consideran consecuencia del mismo. Pasado ese tiempo, será el sujeto del estudio quien deberá probar dicha relación. Además, quedan recogidas las situaciones de excepción que no son objeto de resarcimiento: cuando los daños aparecidos sean inherentes a la patología del estudio o cuando formen parte de la evolución natural de la enfermedad por ineficacia del tratamiento.

Los CEIM deben garantizar la seguridad de los sujetos participantes en los ensayos clínicos, comprobando la ausencia de franquicias (importe mínimo de \$250.000 €/ persona y un capital máximo de \$2'500.000 €/año y por ensayo clínico) y/o exclusiones, que puedan dejar al descubierto posibles daños o perjuicios sufridos por los sujetos participantes. Para facilitar la evaluación de los CEIM, el GCEC elaboró

un modelo de certificado de seguro (Ministerio de Sanidad, 2019) que incluye la referencia a la ausencia de franquicias, listado de exclusiones y otros aspectos relevantes.

Es tarea del CEIM verificar que la póliza no contiene cláusulas fuera de lo estipulado en el Real Decreto 1030 del 2015. Con objeto de analizar si las cláusulas reflejadas en algunas pólizas pudieran ser aceptables se creó un grupo de trabajo entre la AEMPS y los CEIM que planteó la siguiente clasificación:

- Exclusiones que pueden aparecer en las pólizas de seguro de los ensayos clínicos y pueden ser aceptadas por el CEIM, ya que no disminuyen las garantías para el paciente.
- Exclusiones que pueden aparecer en las pólizas de seguro de los ensayos clínicos y no deberían ser aceptadas por el CEIM, porque pueden suponer una disminución de la cobertura de los sujetos participantes.
- Exclusiones que pueden aparecer en las pólizas de seguro de los ensayos clínicos y que plantean dudas sobre su aceptabilidad. Deben ser valoradas en detalle por cada CEIM y aceptarse en función de las características específicas de cada ensayo. De forma excepcional en aquellas situaciones en las que no fuera posible eliminar las cláusulas de exclusión, se ha propuesto la presentación de un compromiso adicional de responsabilidad del promotor por el que se compromete a indemnizar los daños y perjuicios que, pudiendo aparecer durante el ensayo, no estuvieran cubiertos por dichas pólizas. (Ortega y Abad, 2020).

El CEIM debe revisar que se informa de manera adecuada al paciente en el consentimiento informado sobre los procedimientos del estudio, las posibles molestias, riesgos y beneficios, explicando que el estudio está cubierto por un seguro, tal y como describe el modelo elaborado por el GCEC (Ministerio de Sanidad, 2023):

Seguro

(Cuando se requiera, debe contener la siguiente información)
<<El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real decreto 1090/2015) y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio, siempre que no sean consecuencia de la propia enfermedad que se estudia o de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

Si desea más información relativa a este apartado, consulte con el investigador principal del estudio en su centro, con el CEIM que ha evaluado el estudio, o la información relativa al estudio disponible en el Registro Español de estudios clínicos (<https://reec.aemps.es/>)

Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su aseguradora para determinar si la participación en este estudio afectará a su actual póliza de seguros>>.

Los avances en investigación dependen en gran medida de la generosidad de los sujetos participantes en ensayos clínicos, por lo que es fundamental garantizar su seguridad y bienestar. Por ello, todos los agentes implicados deben contribuir a fomentar una investigación clínica de excelen-

cia que respete los derechos de los participantes; desde luego, los comités de ética de la investigación deben revisar el cumplimiento de los requisitos sobre la indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto como consecuencia de su participación en un ensayo clínico.

Bibliografía.

Grupo de Trabajo de CEIM sobre el seguro de ensayos clínicos. (2019). Aceptabilidad de las exclusiones en las pólizas de seguro para ensayos clínicos *ICB Digital*. N. 115. <https://se-fc.org/boletin-icb-digital-numero-115-julio-2019/>.

Ministerio de Sanidad. (2016). Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>.

Ministerio de Sanidad. (2017). Anexo V *Modelo de certificado de seguro*. Versión de 9 de mayo de 2016 actualizado el número de anexo en la versión de 18 de abril de 2017. Corrección de errores con fecha 17 de octubre de 2018 (ver al final) <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo5-Ins-AEMPS-EC.pdf>.

Ministerio de Sanidad. (2019). *Anexo VB. Compromiso de responsabilidad adicional en relación con la cobertura de los seguros de ensayos clínicos*. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo5b-Ins-AEMPS-EC.pdf?x17133>.

Ministerio de Sanidad. (2022). Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España Versión 17, de 18 de noviembre de 2022 (se pueden revisar todas las versiones al final del documento). Fecha de publicación: 18 de noviembre de 2022. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>.

Ministerio de Sanidad. (2023). Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI). <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8a-Ins-AEMPS-EC.pdf>.

Ortega, M. y Abad, F. (2020). Seguros en los ensayos clínicos: cambios más relevantes respecto a la normativa previa. *Boletín ANCEI*. III(1). <https://ancei.es/wp-content/uploads/2020/03/BOLETIN-III-ANCEI.pdf>.

Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2014/158/L00001-00076.pdf>.

Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>.

Doctor Orlando Londoño. Médico cirujano Universidad Autónoma de Nuevo León, México. Especialista en derecho sanitario. Medicina y derecho con economía. Consultor externo del comité de ética en investigación del Hospital La Misión Monterrey, Nuevo León, México. Presidente del comité de ética en investigación en Axis Hellisa Monterrey, Nuevo León, México.



3.14 Indemnización y pólizas de seguro en investigación clínica desde el punto de vista del comité de ética

En todos los países latinoamericanos existe una regulación sobre los estudios clínicos, México, Costa Rica, Chile y en general en todos los países que realizan investigación clínica, estos se rigen por una pirámide jerárquica que es la pirámide de Hans Kelsen (1967), la cual contempla en su base la constitución política de cada país, continuando por las leyes federales, decretos, reglamentos, normas oficiales de cada país, acuerdos y lineamientos que se deben llevar a cabo para tener una estructura propia de las pólizas de seguros en la investigación clínica de seres humanos.

Se deben tener en cuenta dos pasos a la hora de asegurar a los pacientes, el primero las *Normas* ICHS (Conferencia Internacional de Armonización) donde muestran este documento como un requerimiento para el patrocinador, para las grandes empresas que invierten en estos procesos tan

largos de investigación, donde se llevan a cabo años para obtener resultados, es aquí donde es importante asegurar el bienestar del paciente y su adecuada indemnización en caso de algún inconveniente durante el proceso investigativo (CIOMS, 2016).

El segundo paso del proceso se encuentra en el DCI (Documento de Consentimiento Informado) que debe contener las políticas y procedimientos del patrocinador, donde estén contemplados los costos del tratamiento, de los sujetos del estudio en caso de daños relacionados con el mismo, y de conformidad con el requerimiento regulatorio aplicable.

El objetivo de la guía de la conferencia internacional de armonización es proporcionar una norma única (*admin.ich.org*), para todos los países de este modo facilitando un modo de aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades regulatorias de las jurisdicciones. Esta guía es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos, siempre velando por su bienestar. De aquí deriva la importancia, de que cuando un paciente participe en un ensayo clínico en forma autónoma cuente con el respaldo de una póliza en caso de un evento adverso no deseado, teniendo en cuenta el marco jurídico de cada país.

El consejo internacional para la armonización de las buenas prácticas clínicas define que son productos farmacéuticos para consumo humano y que se deben modificar los protocolos de investigación en seres humanos, siguiendo los protocolos adecuados de investigación clínica (*admin.ich.org*). Existen los peritos en seguro de salud que son los encargados de analizar la cobertura de servicios médicos, según el contrato suscrito con la empresa aseguradora, así se

identifican problemas asistenciales derivados o problemas contractuales.

Con respecto al seguro de responsabilidad civil para ensayos clínicos, los mismos se encuentran enfocados en definir la eficacia y seguridad de tratamientos médicos nuevos en humanos, donde inicialmente se incluye un grupo de pacientes voluntarios sanos que participan en un proyecto piloto y posteriormente se incrementa el tamaño de la muestra para obtener resultados confiables. Este seguro tiene como objetivo, el resarcimiento de los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico de la persona sometida al ensayo clínico.

Las coberturas de la póliza de seguros para ensayos clínicos tienen una de limitación temporal y territorial. Se entiende que un siniestro ocurre en el momento en que la persona sometida al ensayo clínico consulta a un médico por los síntomas de la enfermedad y que pueden atribuirse al medicamento utilizado en la prueba. Por otra parte, el periodo máximo de cobertura para los ensayos clínicos es hasta de 24 meses posteriores a la terminación del ensayo clínico. Por último, la cobertura es únicamente a los daños sobrevenidos que tengan su origen en el ensayo originado en Colombia, estos ensayos clínicos son avalados por el INVIMA.

Finalmente, queremos concluir con la siguiente frase: **la investigación debe responder a las necesidades sociales y no a intereses espurios.** Estas reflexiones también tienen como destinatario a el ecosistema de investigación e innovación, con una llamada al poder político para que tome en consideración las recomendaciones antes señaladas.

Bibliografía.

Kelsen, H. (1967). Jerarquía de normas. En; *Teoría pura del derecho* (pp. 232–243). México: UNAM.

Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS. (2016). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, Fourth Edition. Geneva.

admin.ich.org. (20 de julio del 2022) Available at: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH-30thAnniversaryPublication_2022_0318.pdf.

Conclusiones y recomendaciones.

Sofía Maldonado, Lorena Maggiorani, Fabio Esposito, María José Morelo, Laura Rosas y Juan Felipe Trujillo. Facultad de Medicina Universidad de La Sabana.

Las distintas conferencias que se presentaron en el simposio permitieron tener una visión panorámica de la investigación clínica en Centro América. Cada experto desde su perspectiva nos dio su visión para el fortalecimiento y desarrollo de esta área del conocimiento. A continuación les presentamos las distintas propuestas y recomendaciones presentados por cada uno/a de nuestros/as conferencistas:

Luis Gustavo Celis, identificó las siguientes problemáticas: Se encontró un marco regulatorio débil y/o desactualizado en relación con la formación del recurso humano, para lo cual planteó como solución implementar medidas para la atracción de capitales para el fortalecimiento del sector de ciencia, tecnología e innovación, tanto a nivel nacional como regional, de tal forma que se planteen estrategias que permitan la transferencia de tecnología a los profesionales de las ciencias biomédicas.

Fanny Chan Solano, resalta que en la década de los 80's se realizaban en Costa Rica ensayos clínicos e inicio la actividad de los mismos amparados en la Ley General de Salud y regulaciones internacionales. A partir del 2003, el Gobierno crea un marco regulatorio para la investigación mediante la creación de un Decreto acerca de la investigación clínica en seres humanos, consiguiendo posteriormente un auge en la investigación clínica en el país y posteriormente, con la Ley 9234 que regula la investigación biomédica en el país. Igualmente, que en el país, se cuenta con bases estructurales para investigación, los comités de éticas deben ser acreditados por el CONIS (Consejo Nacional de Investigación en Salud), al igual que los investigadores, los cuales pueden ser acreditados en tres diferentes categorías como lo son intervencionales, observacionales y estudiantes que deseen realizar investigación.

Actualmente en Costa Rica las principales áreas terapéuticas de investigación son en oncología, vacunas (VSR, Chikungunya, Covid-19, VPH), infectología, dermatología, gastroenterología, ortopedia, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil y afecciones respiratorias. Adicionalmente se ha iniciado la investigación relacionada con dispositivos médicos y la gran gama de estudios observacionales. Todas las investigaciones que actualmente se están llevando a cabo, se encuentran reguladas bajo la Ley de Investigación, por lo que las mismas se encuentran supervisadas y reguladas por los comités de ética.

Los retos identificados en los últimos años, posterior a la pandemia, han sido la digitalización de los procesos, el cual ha sido complicado pero se ha logrado el manejo digital de los documentos, por otro lado también se ha encontrado

un reto en la actualización a las regulaciones locales para que las mismas vayan en sincronía y acordes con la realidad vigente, por lo que es necesario realizar una actualización de la misma de la mano con la realidad actual. A pesar de esto, Costa Rica se encuentra avanzando y creciendo en el área científica, contando con apoyo gubernamental y leyes vigentes que permiten la realización de la investigación bajo un marco regulatorio adecuado.

José Ramón Acosta y colaboradores plantean que la pandemia del Covid-19, afectó los determinantes de la salud individual y colectiva provocando el desbordamiento de la organización sanitaria. En este sentido, resalta la importancia del control ético de las investigaciones científicas es un requisito insoslayable en el proceso de obtención y validación de nuevos conocimientos, en especial cuando en el mismo estén involucrados individuos, grupos de personas u otros organismos vivos, sistemas naturales o sociales, cualquiera que sea la extensión y complejidad de estos últimos. También resalta el papel de los Comités de Revisión y Ética (CRE), bajo el auspicio del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CEN-CEC), esta última ha implementado cursos y talleres para incrementar la capacitación de los miembros de los comités de ética, pero han tenido como principal barrera la renovación de la membresía de estos. Por otra parte, la inclusión como miembros de los CEI de expertos egresados de los dos programas de maestría en bioética existentes en Cuba, el de la Universidad de La Habana y el del Instituto de Bioética Juan Pablo II, permitirán el incremento de la calidad del trabajo de los CEI.

Resalta la experiencia del CEI del ICBF. “Victoria de Girón” en el control ético de investigaciones científicas que se ha caracterizado por la experticia y motivación de sus miembros, así como el establecimiento de un sistema de trabajo y la documentación correspondiente. Que, independientemente de la premura impuesta por la situación epidemiológica originada debido a la pandemia por Covid-19, los CEICA tanto el de La Habana, como el de las provincias orientales, no se hicieron concesiones en la evaluación de estos proyectos en cuanto al cumplimiento de los estándares éticos, la documentación a presentar y el análisis de la misma.

Finalmente, que uno de los grandes desafíos de este diseño para el control ético consistió en el seguimiento de lo avalado según el protocolo. Existe un ambiente favorable en el país de potenciar el papel de la ciencia en la toma de decisiones, a lo que se añade la existencia de normativas del MINSAP que regulan el papel de los CEI en el proceso de evaluación de proyectos de investigación. Sin embargo, hay falta de hábito de los investigadores para dar respuesta a las observaciones realizadas por el CEI a los proyectos y de regulación ética por parte de instituciones ajenas al MINSAP y la industria biofarmacéutica nacional.

Walter Aguilar identificó las siguientes problemáticas: Se ha encontrado que el comité de ética presenta complicaciones al revisar un gran número de investigaciones, por lo que se ha visto en la necesidad de apoyarse en una serie de instituciones para descentralizar el trabajo. esto asociado a qué acuerdos y colaboraciones internacionales no fueron identificadas en El Salvador.

Para lo anterior propuso implementar un proceso de revisión descentralizado mediante la creación de comités de ética en las universidades y asignar la elaboración de protocolos a los comités hospitalarios, de tal manera que se articule la investigación con países vecinos, integrando poblaciones similares.

Adicionalmente, señala que al promover la importancia de la investigación en salud, como respuesta a las situaciones de emergencias, desastres y brotes de enfermedad; se incentiva el aprendizaje a partir de países con base regulatoria profunda, además se contará con los gobiernos locales de la ética como parte medular del proceso de investigación.

Ligia Urizar identificó la siguiente problemática: En la década de los 80 se iniciaron estudios clínicos sin regulación local. Para lo cual explica que en la década de los años 90 se emite el Reglamento 712-99, Artículo 93, en los cuales se autorizan ensayos clínicos y utilización de medicamentos. Además se definía y se explicaban los requisitos de las investigaciones y, como apoyo a lo misma, se inician cursos BPC normativas de estudios clínicos.

Claudia Vergés identificó la siguiente problemática: Se ha encontrado ausencia de presupuesto propio y normas burocráticas de manejo del sector público en conjunto con ausencia de descarga horaria y pobre supervisión. Para lo anterior destaca como solución la Resolución 512 de junio del 2019 sobre registro de investigación para la salud, en conjunto con la Ley 84 del 2019 también conocida como Ley de interés social, la cual es aplicable en el ámbito público y

privado de la república. Resaltando como principios de investigación en salud: la ética, la adherencia a las normativas, competencia, inclusión social, cultura de investigación de calidad y libre acceso a base de datos.

Ignacio Mora identificó la siguiente problemática: Poco conocimiento sobre el manejo ético de la información y la importancia de este al momento de explicar con claridad a los pacientes, para lo cual plantea como solución recordar los siete complementos del protocolo de investigación. En los cuales encontramos los aspectos éticos que recalcan el valor de explicar con claridad a los pacientes los procedimientos a los cuales van a ser intervenidos, su condición de salud actual, en conjunto con la importancia de firmar un consentimiento informado debidamente estipulado y claro para el paciente. Así mismo, debe ser explicado de forma clara todo el proceso de creación del ensayo incluyendo de forma exhaustiva la metodología y la recolección de datos. También cabe resaltar la necesidad de preparación de los investigadores para una adecuada toma de datos.

Armando Ortiz encontró como una de las problemáticas principales la falta de conocimiento y aplicación de los principios éticos en los ensayos de investigación clínica, como también de los documentos y guías para los CEIS. Por lo cual, propuso establecer criterios e indicadores para evaluar la calidad de la revisión ética de los CEIS, desde el punto de vista ético, para orientarse de tres maneras: con el conocimiento, protección e independencia en el estudio.

Fabiana Ibelli encontró la siguiente problemática: Durante la ejecución del protocolo de investigación se encuentran obstáculos para ejercer cambios y/o desarrollo apropiado de investigación como lo son el desperdicio de recursos, retrasos en el desarrollo de la investigación, pocos beneficios como resultado y poca probabilidad de que los estudios estén en consonancia con la ética. Para lo anterior, se plantearon las siguientes soluciones: Aumento de recursos y capacidad de revisión, aumentar la capacidad para monitorear el estado de investigación, de administrar versiones centro específicas, de comunicar y de almacenar información y que dicha información sea de fácil acceso.

Rafael Bertel, resalta que la investigación clínica en Colombia está guiada bajo un marco legal que comprende Decretos, Resoluciones, y Acuerdos que dictan la formas de hacer dicha actividad en el país. El Estado es el responsable de vigilar el cumplimiento de la Resolución 2378 del Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), este tiene la facultad para verificar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y que no se puede iniciar proyectos que no sean aprobados por dicha entidad y esta puede interrumpir las investigaciones en los siguientes casos:

- Alteración de las condiciones de autorización.
- Incumplimiento de las BPC.
- Protección a los seres humanos sujetos de ensayo
- Defensa de la salud pública.

También, que este es el encargado de certificar los centros de investigación clínica en el país a través de la verificación y cumplimientos de los requisitos expuesto en el anexo técnico de la Resolución antes señalada. Los componentes por evaluar son equipo investigador, comité de ética en investigación, patrocinador, laboratorio clínico, sistema de gestión de calidad y servicio farmacéutico.

Finalmente, que en Colombia se cuenta con más de 100 centros de investigación con sus respectivos comités de éticas certificados por el INVIMA, en los que se encuentran adelantado protocolos de investigación aprobados por el ente regulador y el proceso de sometimiento con toda la documentación adjunta se realiza de forma virtual con excepción de los estudios observacionales Fase IV, que deben ser radicados en la oficina de correspondencia del instituto previo a su ejecución y finalmente en lo que respecta a los temas de importación para este tipo de estudios, al momento del sometimiento se deben adjuntar los formatos establecidos por el INVIMA para los mismos.

Rocío Loria Bolaños resalta la importancia del consentimiento informado colectivo que toma en cuenta la singularidad de la diversidad cultural y social de los países en la región. Este constituye un mecanismo que hace referencia al sentido de pertenencia que tiene una población en particular, su identidad colectiva constituida en la comunidad, el gremio; lo cual trasciende lo geográfico, político y administrativo, ya que se habla de colectivos que tienen una identidad y sentido de pertenencia, con su relación de la enfermedad misma.

Así mismo, se constituye en un proceso que defiende los derechos de las poblaciones vulnerables como los pueblos indígenas tomando en cuenta su diversidad cultural, creencias y el respeto a sus saberes ancestrales que constituyen la base de su comunidad.

Gabriela Dávila identificó la siguiente problemática: Las pólizas de seguro pueden ser una gran herramienta u obstáculo para el examinador si este no conoce los alcances y responsabilidades de la misma. A lo cual propuso como solución conocer e identificar los alcances de las pólizas de seguro, quién está a cargo de su pago, cómo es su ejecución, temporalidad y por último, cómo debe responder ante el peor escenario que es la muerte del paciente. Gracias a su exposición estos puntos fueron aclarados en su totalidad.

Iciar Alfonso con respecto a su conferencia de seguros indicadores de eventos asociados y pólizas de seguro en la investigación clínica encontró tres problemáticas principales, la primera es el papel del comité de ética de la investigación en el aseguramiento, la segunda las referencias en los principios éticos y legales y, desde luego, las certificaciones y exclusiones de las pólizas y seguros a la hora de realizar un ensayo clínico. Propuso la protección de derechos, seguridad y bienestar de todas las personas involucradas en investigaciones, así mismo, asegurar compensaciones y tratamientos a aquellas personas que se vean afectadas en estudios clínicos, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios que pueda traer consigo el ensayo, y la importancia del promotor encargado del ensayo clínico y del seguro de este.

Orlando Londoño identificó las siguientes problemáticas: Se ha encontrado el requerimiento de pólizas formales para asegurar a los pacientes. esto en relación con posibles eventos adversos en pacientes por la molécula del estudio, adicionalmente la póliza debe ser del país donde se realice el estudio, así se hagan en diferentes países deben ser de cada país correspondiente, lo cual puede implicar un obstáculo para el desarrollo del proceso de investigación. Dado lo anterior se plantearon las siguientes soluciones como lo fueron proporcionar una norma única para todos los países de la unión europea, Japón y EE. UU., facilitando datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras. Para evitar el obstáculo de la póliza de seguro se debe documentar la existencia de una indemnización para los sujetos en caso de daños por la molécula del estudio como respaldo ante cualquier situación que cuente como evento adverso secundario al ensayo.

Para culminar, ha quedado claro que existen dificultades y obstáculos los cuales los/las investigadores/as deben afrontar durante el desarrollo y creación de un estudio. Adicionalmente la recolección de datos, entrenamiento del personal y el garantizar la seguridad del paciente y mantener su información como confidencial, representan posibles fuentes de errores si el personal no se encuentra debidamente entrenado. No obstante, se ha destacado en todas las anteriores ponencias que existen diversas herramientas y leyes las cuales deben ser conocidas por el personal de epidemiología que permiten el desarrollo de un proceso investigativo de forma segura, de tal manera que represente un desarrollo en este caso en las ciencias de la salud.

Con base a las propuestas realizadas por cada uno de nuestros conferencistas, las principales recomendaciones del simposio son las siguientes:

1. La necesidad de contar con marcos regulatorios adecuado para el desarrollo y fortalecimiento de la investigación clínica en la región en especial, cuando se trabajan con poblaciones vulnerables como las poblaciones indígenas.
2. La importancia de contar con mecanismos de control ético que salvaguarden los derechos de los sujetos de investigación que participan en un ensayo clínico.
3. El papel de los comités de ética en investigación clínica como responsables de la evaluación de los protocolos de investigación clínica y en la formación permanente de sus miembros.
4. La implementación de procesos que garanticen la transparencia del consentimiento informado individual, del asentimiento informado y del consentimiento informado colectivo.
5. Identificar las leyes propuestas para manejo de la información, pólizas de seguro nacionales del país o países donde se desee realizar la intervención.
6. Al enfrentarse a una pregunta de investigación debemos considerar si lo planteado es realmente un problema, que no tenga soluciones adicionales en las que no sea necesario intervenir en la salud de la población y que la muestra sea la suficiente para considerar una relevancia estadísticamente significativa pero tampoco un desgaste de recursos
7. Para el desarrollo del ensayo se deben seguir los siete pasos del protocolo de investigación, haciendo es-

pecial énfasis en la metodología, la cual debe estar perfectamente clara en conjunto con su debido consentimiento informado y ser aprobada por el comité de ética.

8. Ante todo, se debe garantizar la seguridad de los sujetos puestos a prueba utilizando herramientas como pólizas de seguro y remuneraciones económicas que sustenten gastos básicos que seas secundarios al proceso de evaluación.
9. Debido a la creciente importancia de los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de nuevos fármacos en consecuencia se ha reflejado en un aumento en el apoyo por parte de instituciones privadas como universidades las cuales de ser posible deben ser utilizadas como herramienta dado que articulan la investigación con diferentes poblaciones.
10. El personal que se encargará de la recolección de información debe estar debidamente entrenado y capacitado, de tal manera que no exista un uso inadecuado de recursos

Galeria



