INDICE

GUIA PARA INVESTIGACIONES EN SALUD HUMANA

INTRODUCCIÓN 10

ALCANCE 12

SECCIÓN A: ASPECTOS ÉTICOS 14

A1. Justificación ética y validez científica 14

A2. Evaluación ética y científica 16

A3. Consentimiento informado 18

A4. Beneficios y riesgos de la investigación 23

A5. Selección de los participantes 25

A6. Confidencialidad de la información 27

A7. Conflicto de intereses 29

A8. Manejo de datos y resultados 30

A9. Consideraciones especiales para ensayos clínicos 31

A10. Ensayos clínicos de terapias celulares y génicas 33

SECCIÓN B: ASPECTOS OPERATIVOS 35

B1. El consentimiento informado 35

B2. El comité de ética en investigación 39

B3. Registro y supervisión de comités de ética en investigación 45

B4. Ensayos clínicos 47

GLOSARIO 52

RÉGIMEN DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

SECCIÓN A: GENERALIDADES 58

1. Definiciones 58

2. Objetivos 58

3. Ámbito de aplicación y alcances 58

4. Principios generales 59

5. Incumplimiento 60

SECCIÓN B: REQUISITOS DE DOCUMENTACIÓN PARA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA 61
1. Objetivo 61
2. Documentación general 61
3. Monografía del producto en investigación 62
4. Protocolo 65
5. Consentimiento informado 67
6. Cambios al protocolo, consentimiento informado y MPI 68
7. Reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas 69
8. Informes del estudio y otras comunicaciones 69

SECCIÓN C: GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA 71
1. Objetivo 71
2. El investigador 71
3. El patrocinador 71
4. El comité de ética en investigación 73
5. El consentimiento informado 74
6. Protección del participante del estudio 76
7. Acuerdos y financiamiento 77
8. Producto en investigación 77
9. Informes y comunicaciones 79
10. Cambios durante el estudio 80
11. Registro de datos clínicos 80
12. Documentos esenciales del estudio 81
13. Monitoreo 83
14. Auditoría 84
15. Suspensión o cancelación del ensayo 84

SECCIÓN D: INSPECCIONES DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA 85
1. Objetivo 85
2. Alcance y autoridad 85
3. Proceso de inspección 85
4. Selección del estudio y el investigador 85
5. Selección del inspector 85
6. Preparación de la inspección 86
7. Anuncio de inspección 86
8. Conducción de la inspección 86
9. Procedimientos de revisión de registros 87
10. Acta de inspección 89
11. Informe técnico de inspección 89
12. Resultado de la inspección 89

SECCIÓN E: GLOSARIO 91



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación

GUIA PARA INVESTIGACIONES EN SALUD HUMANA

Resolución 1480/11

INTRODUCCIÓN

Esta Guía es una expresión de la preocupación por asegurar que las investigaciones en salud humana se atengan a pautas éticas y a técnicas científicas y metodológicas aceptables. Las cuestiones éticas generalmente son el resultado de conflictos entre conjuntos de valores que compiten entre sí, por ejemplo, el conflicto entre los derechos individuales y las necesidades de desarrollo de la comunidad. La diversidad de valores presentes en una sociedad justifica la elaboración de pautas de conducta por consenso, con el objetivo de garantizar el mayor nivel de protección alcanzable para los individuos.

Las primeras guías éticas internacionales para investigación fueron el Código de Nüremberg (1947) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1964, última actualización 2008), fijando el modelo ético aún vigente para la realización de estudios con seres humanos. En 1979, el Informe Belmont (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) estableció los principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos. En 1982, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés) formuló las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (actualizadas en 1993 y 2002) y, en 1991, las Pautas Internacionales para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos (actualizadas en 2009 como Pautas Éticas Internacionales para Estudios Epidemiológicos).

La Buena Práctica de Investigación Clínica (BPIC) es un conjunto de requerimientos éticos y científicos establecidos para el diseño, conducción, registro e informe de los ensayos clínicos llevados a cabo para sustentar el registro de productos farmacéuticos para uso humano, con el propósito de garantizar que se protegen los derechos y la integridad de los participantes y que los datos y los resultados obtenidos son confiables y precisos. Esta normativa fue desarrollada en 1978 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, y luego convalidada en 1996 entre este país, la Unión Europea y Japón en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés).

En 2002, la Organización Mundial de la Salud emitió un Manual de BPIC (Hanbook for Good Clinical Researc Practice) y en 2005, la Organización Panamericana de la Salud editó la guía de BPIC conocida como "Documento de las Américas", la cual sirvió de base para la "Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos" del Ministerio de Salud de la Nación (Resolución 1490/07), destinada a regular los ensayos clínicos en su ámbito de aplicación. Posteriormente, esta Guía se revisó con el objetivo de ampliar su alcance a todas las investigaciones en salud humana y el presente documento es el resultado de esa revisión.

Los siguientes documentos se usaron como referencia para la elaboración de esta Guía:

- Declaración de Helsinki (AMM, 2008)
- Pautas éticas internacionales para investigación biomédica en seres humanos (CIOMS, 2002)
- International Ethics Guidelines for Epidemiological Studies (CIOMS, 2009)
- Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells (ISSCR, 2008)
- Guías operativas para comités de ética que evalúan investigación biomédica (OMS, 2000)
- Surveying and Evaluating Ethical Review Practices (OMS, 2002)
- Lineamientos para la Buena Práctica Clínica (ICH, 1996)
- Handbook for Good Clinical Research Practice (OMS, 2002)
- Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas (OPS, 2005)
- Comité de ética. Procedimientos normalizados de trabajo (OPS, 2009)
- Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos (UNESCO, 1997)
- Declaración internacional sobre los datos genéticos humanos (UNESCO, 2003)
- Declaración internacional sobre bioética y derechos humanos (UNESCO, 2005)

La presente Guía ha sido sometida a evaluación de las siguientes entidades:

- **Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica**
- **Academia Nacional de Medicina**
- **Academia Nacional de Odontología**
- **Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS)**
- **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)**
- **Asociación Argentina de Medicina Respiratoria**
- **Asociación de Facultades de Medicina de la República Argentina (AFACIMERA)**
- **Asociación de Facultades de Odontología de la República Argentina (AFORA)**
- **Comisión Conjunta de Investigación en Salud y Comité de Ética Central - Subsecretaría de Planificación para la Salud - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires**
- **Comité Central de Ética en Investigación - Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA)**
- **Comité de Ética de Protocolos de Investigación - Hospital Italiano de Buenos Aires**
- **Consejo de Evaluación Ética de Investigación en Salud - Ministerio de Salud de Córdoba**
- **Dirección de Investigación, Ciencia y Tecnología - Subsecretaría de Planificación y Control - Ministerio de Salud de Mendoza**
- **Dirección General de Docencia e Investigación - Ministerio de Salud - GCBA**
- **Dirección de Docencia e Investigación - Ministerio de Salud de Jujuy**
- **Federación Argentina de Cardiología**
- **Federación Argentina de Enfermería**
- **Federación Argentina de Sociedades de Investigación Clínica**
- **Fundación Cardiológica Argentina**
- **Fundación para la Ética y la Calidad de la Investigación Clínica en Latinoamérica**
- **Organización Panamericana de la Salud (OPS)**
- **Organización Mundial de la Salud (OMS)**
- **Secretaría de Programación Sanitaria - Ministerio de Salud de Córdoba**
- **Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires**
- **Sociedad Argentina de Cardiología**
- **Sociedad Argentina de Diabetes**
- **Sociedad Argentina de Gastroenterología**
- **Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial**
- **Sociedad Argentina de Infectología**
- **Sociedad Argentina de Medicina Interna**
- **Sociedad Argentina de Nefrología**
- **Sociedad Argentina de Nutrición**
- **Sociedad Argentina de Oncología Clínica**
- **Sociedad Argentina de Pediatría**
- **Sociedad Argentina de Reumatología**

Nota: Todos los comentarios y sugerencias recibidos se consideraron y, la mayoría de ellos, se incorporaron a la presente Guía. En los casos de disenso, se priorizó la posición presentada en las guías internacionales de referencia.

ALCANCE

A los fines de esta Guía, "investigación en salud humana" se refiere a cualquier actividad de las ciencias de la salud que involucre la recolección sistemática o el análisis de datos con la intención de generar nuevo conocimiento, en la que se expone a seres humanos a observación, intervención u otro tipo de interacción con los investigadores, sea de manera directa o a través de la alteración de su ambiente o por medio de la recolección o el uso de material biológico o datos personales u otro tipo de registros.

Con el fin de evitar que se impongan a la práctica habitual de la medicina o la epidemiología las reglas y procedimientos creados en las últimas décadas para proteger a los participantes de las investigaciones, es importante definir que, convencionalmente, "investigación" se refiere a aquellas actividades diseñadas para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable. Tal conocimiento consiste de teorías, principios o relaciones, o la acumulación de información en la cual estos se basan, que pueden corroborarse por métodos científicos de observación y de inferencia. En el caso de la práctica médica, un profesional podría modificar un tratamiento convencional para producir un mejor resultado para un paciente; sin embargo, esta variación individual no produce conocimiento generalizable; por lo tanto, tal actividad se relaciona con la práctica y no con investigación. De la misma manera, los estudios observacionales llevados a cabo por o en conformidad con las autoridades sanitarias, tales como la vigilancia de brotes epidémicos o de infecciones intrahospitalarias, los registros de enfermedades o de los efectos adversos de medicamentos o la evaluación de impacto de un programa sanitario, deben verse como una práctica epidemiológica o sanitaria y no como investigación.

La necesidad de establecer mecanismos de guía, regulación y control sobre una actividad dada surge del riesgo específico de ocasionar un daño a los individuos destinatarios de la actividad. Por la misma razón, esos mecanismos deben corresponderse con el nivel de riesgo derivado. En primer lugar, las guías de ética para investigación biomédica fueron concebidas con el fin de orientar a los investigadores a planificar estudios de manera tal que la consideración por el bienestar y los derechos de los participantes sea el valor primordial, por encima del interés por la ciencia o cualquier otro interés. De esos lineamientos éticos surgieron, primero, el requisito del consentimiento informado de la persona previamente a su participación, como prueba del respeto por su autonomía y, segundo, la exigencia de la evaluación ética de los proyectos por un comité de ética en investigación (CEI), como instancia de garantía de la adherencia de los investigadores a tales pautas. La naturaleza multidisciplinaria y multisectorial de los CEI pone de relieve que la interpretación y la aplicación de los principios éticos no pueden ser ni rígidas ni dogmáticas, si no que deben ser el resultado de un consenso entre los distintos actores de la investigación con sus respectivos abordajes.

Posteriormente, las autoridades reguladoras de medicamentos establecieron regulaciones para el ensayo de productos farmacéuticos en fase de desarrollo, previo al registro comercial. Este conjunto de requisitos éticos y administrativos, conocido como "Buena Práctica Clínica", se utiliza como base para las inspecciones que las agencias reguladoras realizan para verificar la protección de los derechos y el bienestar de los participantes, y la calidad y la veracidad de los datos generados para sustentar la solicitud de registro. A esos requisitos se sumó, más tarde, la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de implementar un sistema de registro de investigaciones en salud y de acreditación y supervisión de los CEI.

Considerando las probabilidades de riesgo de la investigación en salud, es posible establecer, en primer lugar, que las investigaciones que no se realizan sobre seres humanos, o que utilizan datos ya disponibles y de dominio público, o que se realizan con datos o muestras biológicas almacenados en servicios de salud de manera tal que no se pueda determinar la identidad de los titulares, no representan ningún riesgo y no requieren de ningún mecanismo de control.

En segundo lugar, las investigaciones observacionales que incluyen encuestas o entrevistas o procedimientos diagnósticos de rutina o se limitan al análisis de muestras biológicas o datos vinculados a personas y las investigaciones experimentales epidemiológicas o clínicas que se realizan con productos o procedimientos ya registrados por la autoridad reguladora, requieren de la obtención de un consentimiento informado de los participantes y de la evaluación inicial y periódica por un CEI. Dentro de este grupo, los estudios observacionales considerados de bajo riesgo, es decir, aquellos que presentan el mismo riesgo que la práctica médica de rutina, pueden recibir una evaluación inicial expeditiva y no requieren de revisión periódica.

En tercer lugar, los estudios de farmacología clínica con fines de registro o regulación de un producto requieren, además de los mecanismos descriptos anteriormente, de la autorización de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) a nivel nacional. Por su parte, cada jurisdicción sanitaria tiene competencia para establecer un organismo local de regulación y fiscalización para este tipo de investigación.

Finalmente, se debe reconocer que el contenido de esta Guía no resolverá todos los problemas éticos que pudieran surgir de la investigación en salud. Algunas situaciones requerirán de un exhaustivo análisis y de una opinión informada de investigadores, miembros de los comités de ética, profesionales de la salud, autoridades y representantes de la comunidad.

SANCIONES. Los Comités de Ética en Investigación tienen autoridad para no aprobar, suspender o cancelar definitivamente una investigación que no cumpla con los estándares éticos, y deben informar a las autoridades de la institución o sanitarias sobre cualquier incumplimiento ético grave o persistente en el desarrollo de investigaciones previamente aprobadas. No someter un protocolo de investigación a la evaluación de un CEI se considera como una seria violación de las normas éticas.

Las autoridades sanitarias, de la institución o de asociaciones profesionales deben sancionar a los investigadores que no adhieran a los requisitos éticos, mediante multas o la suspensión de subsidios de investigación.

ANMAT, en caso de incumplimiento de preceptos éticos y en su ámbito de aplicación, puede:
(a) objetar o rechazar un proyecto de estudio de farmacología clínica o a un investigador o un centro de investigación propuesto;
(b) suspender o cancelar un estudio de farmacología clínica durante su ejecución, y aplicar las sanciones administrativas o financieras que correspondan;
(c) rechazar datos presentados como apoyo de una solicitud de registro para comercialización.

Las sanciones de las autoridades sanitarias de las jurisdicciones y de ANMAT pueden aplicar tanto al investigador como a la institución sede de la investigación y, si corresponde, también al patrocinador en el caso de los estudios de farmacología clínica con fines de registro.

Los editores de revistas científicas no deberían publicar resultados de estudios realizados sin respeto por las normas éticas y desautorizar a posteriori aquellos artículos en los que se hayan verificado datos falsificados o que se hayan basado en investigaciones no éticas.

SECCIÓN A: ASPECTOS ÉTICOS

En esta sección se presentan pautas éticas para la investigación en salud humana destinadas a orientar a los investigadores durante la planificación y ejecución de los estudios y a miembros de comités de ética en investigación para la evaluación de los proyectos.

A1. JUSTIFICACIÓN ÉTICA Y VALIDEZ CIENTÍFICA

P1. Para que una investigación en salud sobre seres humanos se justifique desde el punto de vista ético, debe proporcionar un conocimiento nuevo y científicamente válido que no sea factible obtener sin la participación de ellos.

P2. Toda investigación en salud humana debe sustentarse en el conocimiento científico vigente y fundamentarse con una revisión comprehensiva de la literatura especializada. La investigación de una intervención nueva sobre la salud humana debe estar basada en una experimentación apropiada previa de laboratorio, preclínica y clínica y justificada por su valor preventivo, diagnóstico o terapéutico.

P3. Las investigaciones en salud humana deben ser conducidas por investigadores que posean una apropiada formación y capacitación para la tarea.

PRINCIPIOS ÉTICOS BÁSICOS: Las investigaciones en salud sobre seres humanos deben ajustarse a los tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

EL RESPETO POR LAS PERSONAS. Este principio implica que las personas autónomas o capaces de deliberar sobre sus decisiones sean respetadas en su capacidad de autodeterminación, libres de incentivos e influencia indebidos y de coerción, y que las personas absoluta o relativamente incapaces de otorgar un consentimiento reciban protecciones especiales adicionales.
La autonomía es la capacidad de autodeterminación de una persona para tomar una decisión de manera voluntaria, en función únicamente de los propios valores, intereses y preferencias, y siempre que cuente con la información necesaria para evaluar las opciones. Una persona autónoma, por definición, puede otorgar su consentimiento informado sin necesidad de otra protección que la de recibir la información que necesite para deliberar libremente. Por otra parte, aquellos individuos que posean una autonomía disminuida o inexistente se encuentran en una situación vulnerable para defender sus propios intereses y requieren, por lo tanto, de protecciones especiales. Una autonomía se considera disminuida en los casos de desventaja cultural, educativa, social o económica, por ejemplo, minorías étnicas o personas analfabetas, subordinadas, refugiadas, indigentes o con necesidades básicas insatisfechas. En los ensayos clínicos, una protección adicional para ellos es la participación de un testigo independiente durante el proceso de consentimiento para garantizar el respeto por sus derechos e intereses. La ausencia de autonomía ocurre cuando un individuo está legal o mentalmente incapacitado para dar un consentimiento voluntario, tal como sucede en los menores de edad y en aquellos que padecen un trastorno mental transitorio o permanente. En tales casos, el consentimiento debe obtenerse de un representante legalmente reconocido del potencial participante, siempre respetando la voluntad de éste último, en la medida que su capacidad lo permita.

LA BENEFICENCIA. Este principio se refiere a la exigencia ética de lograr los máximos beneficios posibles y de reducir al mínimo la probabilidad de daño. Esto implica que los riesgos de una investigación deban ser razonables frente a los beneficios previstos, que la investigación esté bien diseñada y que los investigadores sean competentes para llevarla a cabo, garantizando el bienestar de los que participan en ella. De este principio se desprende otro principio: el de "no maleficencia", que protege contra daños evitables a los participantes en un estudio.

LA JUSTICIA. Este principio se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de manera equitativa, salvo que haya diferencias relevantes que justifiquen un trato distinto.
La justicia distributiva requiere que todos los beneficios y las cargas de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, especialmente si se trata de personas dependientes o vulnerables. Los estudios deben planificarse de modo que los conocimientos que se buscan beneficien al grupo representado por los participantes. Por ejemplo, los riesgos para participantes vulnerables están más justificados cuando surgen de intervenciones o procedimientos que ofrecen un beneficio específico para su salud. En suma, aquellos que sobrelleven la carga de la participación deberán recibir un beneficio adecuado y el grupo que se beneficiará deberá asumir una proporción equitativa de los riesgos del estudio.

RESPETO POR LAS COMUNIDADES. Cuando un investigador planifica o conduce una investigación en comunidades de cultura diferente a la suya, debe respetar los valores culturales y éticos de la comunidad anfitriona. Una investigación que busca estimular un cambio de costumbres o conductas de una comunidad con el objeto de lograr conductas más saludables o un resultado que se prevé provechoso para la salud se considera ética y no perjudicial.
En general, no debería considerarse a los investigadores o a los patrocinadores de un estudio responsables de las condiciones injustas del lugar donde éste se lleve a cabo, pero ellos deben garantizar que no llevarán adelante prácticas que pudieran aumentar la injusticia o contribuir a nuevas desigualdades. Las investigaciones en comunidades vulnerables deben responder a sus necesidades y prioridades de salud, como una manera de evitar su explotación en favor de las comunidades más favorecidas.

VALIDEZ CIENTÍFICA. Una investigación se considerará válida desde el punto de vista científico cuando los métodos propuestos se adecuan a los objetivos de la investigación y al campo de estudio. Sin validez científica, las investigaciones no pueden generar conocimiento válido, producir ningún beneficio ni justificar la exposición de los participantes a los riesgos de las mismas. Los estudios no válidos ocasionan, además, un desperdicio de recursos.

INVESTIGADORES IDÓNEOS. Las investigaciones en salud humana deben realizarse o supervisarse sólo por investigadores que demuestren instrucción, capacitación y experiencia suficientes. La instrucción o educación se refiere a la posesión de un título profesional terciario, universitario o especialización, según el objeto de investigación. Capacitación significa la participación en programas de formación focalizados y de duración relativamente corta. Experiencia se refiere a los antecedentes laborales específicos o a la realización de manera estable y prolongada de tareas relacionadas con la práctica profesional y de investigación.
En los ensayos clínicos, en particular, un médico o, si corresponde, un odontólogo calificados y debidamente matriculados deben ser responsables del cuidado médico de los participantes y de cualquier decisión médica que se tome por ellos. El currículo vital de los investigadores, incluyendo constancias de títulos, especializaciones, habilitación profesional, entrenamiento y experiencia, puede proveer información sobre su idoneidad para el patrocinador, el CEI y las autoridades reguladoras, si corresponde. El resto del equipo deberá acreditar entrenamiento apropiado en el protocolo del estudio, la conducción de ensayos clínicos y los aspectos éticos de las investigaciones en salud sobre seres humanos.

A2. EVALUACIÓN ÉTICA Y CIENTÍFICA

P4. Los antecedentes, objetivos, diseño, tamaño y selección de la muestra, mecanismos de selección de participantes, métodos de medición de las variables, análisis estadístico, detalle de la intervención propuesta, si corresponde, y los aspectos éticos, financieros y administrativos de una investigación en salud humana deben detallarse de manera clara y exhaustiva en un protocolo del estudio.

P5. El protocolo del estudio y la información destinada a los posibles participantes deben someterse a evaluación y aprobación de un comité de ética en investigación (CEI) antes de iniciar el estudio. El CEI debe ser independiente de patrocinadores e investigadores. El investigador deberá informar al CEI periódicamente acerca de la marcha del estudio y, en forma inmediata, los hallazgos o acontecimientos relevantes que impliquen riesgos no previstos para los participantes de la investigación. Los cambios que se propongan en el estudio y que puedan afectar la seguridad de los participantes o su decisión de seguir participando deben ser evaluados y aprobados por el CEI antes de su implementación.

ALCANCE. El requisito de que los proyectos de investigación en salud humana se sometan a una revisión ética se aplica de manera independiente al origen del proyecto: académico-científico, gubernamental, de atención de salud, comercial u otros. Los investigadores deben reconocer la necesidad de esta evaluación.

EXCEPCIONES. Los siguientes casos no requieren de revisión por un CEI:
(a) cuando en la investigación no participan seres humanos o cuando se utiliza información de tipo pública, siempre que no se identifique a los individuos de ningún modo. Por ejemplo, los estudios de Fármaco-economía;
(b) cuando la intervención se limita al estudio de los sistemas de salud, programas oficiales de salud pública o la vigilancia de la salud pública, siempre que no exista ninguna posibilidad de identificar a los individuos. La vigilancia de la salud pública incluye los registros oficiales o realizados en conformidad con la autoridad sanitaria de enfermedades y de efectos adversos de medicamentos ya registrados por la autoridad reguladora competente.
A veces puede ser difícil distinguir si un proyecto específico es para una investigación o para la evaluación de un programa sanitario o de un servicio de salud. La característica que define a la investigación es que su finalidad es producir conocimientos nuevos y generalizables, en cambio, en una evaluación sólo se busca conocer y describir una característica o diagnóstico pertinentes sólo a una persona, grupo de ellas o un programa específico.
La evaluación de un programa sanitario oficial o servicio de salud, realizada por los propios operadores del programa o por el personal de la institución deberían considerarse una acción necesaria para garantizar la eficacia y seguridad de una instalación o procedimiento, siempre bajo la perspectiva de beneficiar a las personas. La misma justificación aplica a la vigilancia de eventos epidemiológicos o de efectos secundarios de medicamentos u otros productos de uso humano. Pero si el examen se realizara con fines de investigación o si no quedara claro el alcance, el proyecto deberá someterse al CEI para su evaluación y definición.

COMITÉS INSTITUCIONALES O CENTRALES. En virtud de la responsabilidad de vigilar la protección de los participantes, es conveniente que los CEI funcionen en las instituciones donde se llevan a cabo las investigaciones o en el nivel de la autoridad jurisdiccional. Esto no impide que otras entidades tales como los colegios médicos o las asociaciones profesionales puedan constituir un CEI en sus ámbitos respectivos.
En caso de que una institución no cuente con un CEI o que éste no cumpla con los requisitos establecidos en esta Guía, sus proyectos de investigación deberían ser evaluados por un CEI que pertenezca a otra institución o al nivel central de la jurisdicción.

EVALUACIÓN CIENTÍFICA Y ÉTICA. Los propósitos principales de la evaluación son: proteger a las personas contra riesgos de daño o perjuicio y facilitar la realización de estudios beneficiosos para la sociedad. Los aspectos científico y ético están íntimamente relacionados: no es ético realizar un estudio que no posea solidez científica al exponer a los participantes a riesgos o a molestias sin lograr ningún beneficio. Los CEI pueden requerir asesoramiento científico de un experto o consejo idóneo, pero deberán tomar su propia decisión sobre la validez científica del estudio, basada en esas consultas. Luego de establecer la validez científica, se debe evaluar si los beneficios previstos justifican los riesgos conocidos para los participantes, si los riesgos se han minimizado y los beneficios se han maximizado, si los procedimientos de selección serán equitativos y si el procedimiento para la obtención de consentimiento es apropiado.
La evaluación científica implica también considerar el valor social de la investigación, esto es, asegurar que sus resultados conducirán a una mejora en la salud o el bienestar de la sociedad, aún cuando el conocimiento no sea de aplicación inmediata. No es ético someter a personas al riesgo de una investigación si esta no ofrecerá ninguna utilidad ni es justo desperdiciar fondos o recursos que podrían dedicarse a otros beneficios sociales.
Adicionalmente, los CEI institucionales deben contemplar el impacto que las actividades de investigación tendrán sobre el funcionamiento habitual de la institución.

EVALUACIÓN DE RIESGOS, BENEFICIOS Y MECANISMOS DE SELECCIÓN. Los CEI deben prestar especial atención a los proyectos de investigación que involucren niños, mujeres embarazadas o que amamantan, personas con enfermedades mentales o algún tipo de discapacidad, miembros de comunidades no familiarizadas con los conceptos médicos y personas con libertad restringida para tomar decisiones, tales como: personas privadas de su libertad, estudiantes de ciencias de la salud en investigaciones llevadas a cabo por sus docentes y empleados de las entidades que llevan a cabo la investigación. También deben prestar atención a los mecanismos de selección para evitar inequidades basadas en la edad, condición socio económica, grado de invalidez u otras variables, a menos que sean criterios de inclusión. Los posibles beneficios o daños de la investigación deben distribuirse de manera equitativa entre grupos que difieren desde el punto de vista de la edad, el sexo, la raza, la cultura u otras variables, así como al interior de ellas.

COMPOSICIÓN. Los CEI deben estar compuestos de manera tal que se garantice una evaluación adecuada de los proyectos de investigación. Entre sus miembros debe haber profesionales de la salud y expertos en metodología, en ética de la investigación y en derechos de participantes, además de personas legas en ciencias pero capacitadas para considerar una gama de valores comunitarios, culturales y morales. Los miembros deben renovarse periódicamente con el fin de conjugar las ventajas de la experiencia con las de las nuevas perspectivas. Para mantenerse independientes de los investigadores, los CEI deberán evitar que todo miembro que tenga un interés directo en un proyecto participe en la evaluación y la decisión acerca del mismo.

FUNCIONAMIENTO. Un CEI debe establecer sus procedimientos operativos estandarizados para, por ejemplo, la frecuencia de las reuniones, el quórum de miembros y los mecanismos para el análisis y toma de decisiones, y debe comunicar dichas reglas a los investigadores. Cuando se evalúa un proyecto, los diferentes sectores del comité, científicos y no científicos, deben estar representados para asegurar una evaluación integral.

RESPONSABILIDADES DE LOS MIEMBROS. Los miembros de un CEI deberán poner especial cuidado en evitar toda conducta no ética, incluyendo los conflictos de intereses que pudieran surgir en las evaluaciones. Los miembros del CEI deben respetar la confidencialidad de los documentos recibidos para evaluación y las deliberaciones del comité.

A3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

P6. La decisión de un individuo o su representante de participar en una investigación debe ser voluntaria y libre de influencia indebida, incentivo indebido o coerción. Para tomar una decisión libre, cada potencial participante o su representante legal deben recibir la información de manera clara y precisa acerca del propósito, procedimientos, beneficios y riesgos previsibles y fuentes de financiamiento de la investigación, y de sus derechos a acceder y a rectificar sus datos y a rehusarse a participar o a abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificarse y sin exponerse a ninguna represalia. Después de verificar que el individuo o su representante han comprendido toda la información, el investigador debe solicitar el consentimiento.

P7. En toda investigación experimental, cada potencial participante debe ser informado, además, de los riesgos y beneficios esperados tanto de la intervención experimental como de las alternativas disponibles; del pago por la participación y la retribución por gastos, si corresponden; y de la cobertura de atención y compensación previstas en caso de daño directamente relacionado con la investigación.

P8. En el transcurso de la investigación, los participantes deben ser informados de todo hallazgo o acontecimiento que pudiera afectar su seguridad o su decisión de continuar participando. Al finalizar la investigación, los resultados de la misma deben ponerse a disposición de los participantes.

DEFINICIÓN. Un consentimiento informado es voluntario y libre cuando lo otorga una persona autónoma y competente que puede entender el propósito y la naturaleza de la investigación, los riesgos que deberá afrontar y los beneficios que podría recibir, y que conoce sus derechos como participante de una investigación. Una persona autónoma y competente es aquella capaz para tomar una decisión de manera voluntaria, únicamente en función de sus propios valores, intereses y preferencias, y siempre que cuente con la información necesaria para evaluar sus opciones. Como principio general, el consentimiento deberá obtenerse para toda investigación en la que participen seres humanos o se realicen con muestras biológicas o datos personales.
El proceso de consentimiento informado deberá incluir los siguientes elementos: competencia para tomar decisiones del potencial participante o su representante legal, información clara y completa antes y durante la investigación, comprensión de la información, decisión voluntaria y libre, y documentación de todo el proceso. La comprensión de la información depende de la madurez, inteligencia y educación de los individuos, pero también de la capacidad y voluntad del investigador para transmitirla.

EXCEPCIONES A LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO. En las siguientes situaciones, aplicables sólo a investigaciones observacionales, un CEI podría exceptuar la obtención del consentimiento:
(a) cuando en la investigación se utilizan sólo datos o muestras no vinculables, o información de conocimiento público. Es decir, no es posible establecer la identidad de las personas y, por lo tanto, los investigadores no pueden contactarlas para solicitar su consentimiento.
(b) cuando se utilizan datos vinculables pero la obtención del consentimiento es impracticable o muy dificultosa, y la investigación propuesta representa sólo riesgos mínimos. Por ejemplo, un estudio que utilice sólo historias clínicas. En tales casos, el investigador deberá garantizar que protegerá la confidencialidad de los datos, por ejemplo, eliminando toda la información de identificación personal de los registros del estudio después de compilar los datos de salud. Sin embargo, el uso de datos médicos o de muestras biológicas con un fin para el cual no se ha consentido es un problema ético, aún cuando ello no implique ningún riesgo para el titular; por lo cual, las instituciones de salud que realicen estudios sobre registros médicos o bancos de muestras deben obtener un consentimiento anticipado de sus pacientes para tales prácticas, informándoles sobre las medidas que se tomarán para proteger su confidencialidad.

(c) cuando el estudio utiliza registros sanitarios establecidos u oficialmente reconocidos por las autoridades sanitarias, por ejemplo, registros de enfermedades o de efectos terapéuticos o adversos o de datos genéticos, siempre que los datos registrados no se encuentren vinculados a las personas. Estos registros son una fuente importante de información para actividades de salud pública tales como la prevención de enfermedades y la asignación de recursos.

EXCEPCIONES A REQUISITOS ESPECÍFICOS DEL PROCESO DE CONSENTIMIENTO. El CEI podría exceptuar un requisito del proceso de obtención del consentimiento en las siguientes situaciones:
(a) cuando la antelación del consentimiento podría invalidar los resultados de la investigación, por ejemplo, cuando se estudia el comportamiento de un grupo humano. Al ser advertidos, los sujetos podrían modificar sus conductas habituales o ello podría causarles una preocupación innecesaria. Los investigadores deberán justificar ante el CEI la excepción y comprometerse a obtener el consentimiento de los participantes antes de difundir los resultados del estudio;
(b) en las investigaciones epidemiológicas experimentales en las que la intervención se dirige a un grupo de personas o a una comunidad, tales como los alumnos de una escuela o todos los residentes de un área definida, por ejemplo, cuando se estudia una estrategia de inmunización o de educación o la fluoración del agua para evitar caries, el consentimiento puede obtenerse de un representante de la comunidad o de la autoridad correspondiente, quien debe evaluar si los beneficios esperados de la intervención en estudio para el grupo o la comunidad superan a sus riesgos. Adicionalmente, los individuos deben ser informados acerca de la investigación y tener la oportunidad, dentro de lo posible, de rechazar su participación;
(c) en ensayos clínicos sobre situaciones que requieren una intervención médica inmediata, el CEI podrá aprobar el uso de una versión abreviada que contenga información esencial sobre el estudio para el potencial participante o su representante. En tal caso, la información deberá suministrarse en presencia de un testigo independiente, quien deberá firmar el formulario de consentimiento junto con el investigador y el participante o su representante.
Un investigador que proponga una excepción a la obtención del consentimiento o a alguno de los requisitos del proceso deberá justificar ante el CEI el fundamento de la solicitud y explicar cómo se protegerán los derechos de los participantes. El investigador no deberá proceder con la investigación sin contar con la aprobación específica del CEI para tal excepción.

INCAPACIDAD PARA OTORGAR EL CONSENTIMIENTO. En el caso de las personas que no pueden otorgar un consentimiento voluntario por razones físicas, mentales o legales, éste deberá obtenerse de un representante autorizado por leyes aplicables, por ejemplo, el padre o la madre en el caso de los menores de edad. El representante conserva la potestad de retirar de la investigación al participante si fuera necesario por su seguridad o si esa fuera la decisión que mejor representa sus valores y preferencias. El respeto por las personas que no pueden otorgar por sí mismas un consentimiento requiere que se les brinde igualmente la oportunidad de decidir si participan o no de la investigación, luego de ser informadas según su capacidad de comprensión.
Las personas que padecen trastornos mentales transitorios o permanentes, tales como el estado de coma o la enfermedad de Alzheimer, y que no poseen representante designado por un Juez, plantean una situación particular. Desde el punto de vista ético, estas personas no debieran ser privadas del beneficio de obtener nuevos conocimientos o de desarrollar nuevos tratamientos para la condición que padecen. En acuerdo con el Art. 7º de la Ley Nacional de Salud Mental Nº 26657 y con el Art. 4º de la Ley Nacional de Derechos del Paciente Nº 26529, un familiar hasta el cuarto grado de consanguinidad, el cónyuge o el conviviente del paciente son quienes mejor podrían responder por sus intereses y por la decisión que él o ella tomarían si estuvieran en pleno uso de sus facultades, por lo tanto, son ellos quienes deben representar al potencial participante para la obtención de un consentimiento informado fehaciente. En la medida de lo posible, o cuando el participante recupere el uso de sus facultades, se le debe informar acerca de la investigación y solicitar su consentimiento antes de continuar con la misma.

EL TESTIGO DEL PROCESO DE CONSENTIMIENTO. La figura del testigo independiente del investigador es una garantía adicional a la evaluación del CEI de que el investigador respetará los valores e intereses durante la obtención del consentimiento de un potencial participante vulnerable a un posible incentivo indebido o coerción. Este requisito aplica exclusivamente a los estudios de farmacología clínica con fines de registro o regulación sujetos a la supervisión de ANMAT, en los siguientes casos:
(a) cuando se prevé la participación de poblaciones en situación de vulnerabilidad por razones culturales, educativas, sociales o económicas; y
(b) en el caso de situaciones urgentes que requieran el uso de un consentimiento abreviado.
El testigo debe firmar el formulario de consentimiento como constancia de su participación.

OBJECIÓN DELIBERADA Y ASENTIMIENTO DE LOS MENORES DE EDAD. En general, debiera buscarse la cooperación voluntaria o asentimiento de un menor para participar en una investigación, luego de brindarle la información adecuada a su grado de madurez. Los niños que fuesen inmaduros para asentir con entendimiento pueden ser capaces de manifestar una 'objeción deliberada', es decir, una expresión de desaprobación o negación al procedimiento propuesto, la cual debiera respetarse, a menos que el niño necesite un tratamiento no disponible fuera del contexto de la investigación, la intervención en estudio implique una probabilidad de beneficio terapéutico y no haya una terapia alternativa aceptada. El CEI deberá determinar la edad a partir de la cual se requerirá el asentimiento del menor, en función de las características de cada estudio.

ANUENCIA DE LA COMUNIDAD. Cuando se planifican investigaciones sobre comunidades o grupos de personas vinculadas por razones étnicas, geográficas, sociales o por intereses comunes, se debe procurar la conformidad de un representante de la comunidad, por ejemplo, incluyéndolo en la evaluación del CEI. El representante deberá elegirse según la naturaleza y tradiciones de la comunidad, y los investigadores y miembros de CEI deberán asegurarse que estas personas inequívocamente representan los intereses de aquella. En las comunidades en las que suelen tomarse decisiones colectivas, los investigadores deben considerar la conveniencia de obtener la aprobación de los dirigentes comunitarios, previamente a las decisiones individuales.

INCENTIVO INDEBIDO. En ocasiones, puede ser difícil distinguir claramente entre una motivación legítima y la oferta de un estímulo excesivo o inapropiado. Los beneficios potenciales y reales de la investigación, por ejemplo, la obtención de un conocimiento, son incentivos apropiados. Del mismo modo, la promesa de indemnización y atención médica por perjuicios, lesiones o pérdida de ingresos no deben considerarse como una inducción para participar. Por otra parte, aquellos que carecen de bienes básicos o de adecuada atención de salud están especialmente expuestos a un incentivo indebido cuando se les ofrecen bienes, servicios o pagos en efectivo por su participación y requieren por ello de una garantía de consentimiento libre y voluntario a través de la presencia de un testigo independiente en el proceso de obtención del mismo.
En investigaciones sin beneficios potenciales para la salud de los participantes, por ejemplo, cuando se trate de voluntarios sanos, estos podrán recibir un pago, cuyo tipo o monto deberán ser aprobados por el CEI. En cambio, cuando la investigación plantea un beneficio potencial para la salud de los participantes, sólo es aceptable una retribución por gastos o lucro cesante.

COERCIÓN. El uso intencional de la fuerza o de amenazas para modificar la voluntad de otras personas, por ejemplo, una amenaza de daño físico o de castigo tal como la pérdida de trabajo o de atención médica por rehusarse a participar en una investigación, es inaceptable.

INFLUENCIA INDEBIDA. Los potenciales participantes pueden no sentirse libres de rehusar pedidos de quienes tengan poder sobre ellos, por lo tanto, no deberían proponerse investigaciones con individuos cuya decisión pueda ser afectada por una autoridad relacionada, si ellas pudieran realizarse con participantes independientes. De otro modo, los investigadores deben justificar esa elección ante el CEI y exponer el modo en que planean neutralizar esa posible influencia.

USO DE DATOS MÉDICOS Y MUESTRAS BIOLÓGICAS. Los pacientes tienen derecho a saber si sus datos o muestras serán usados para una investigación por lo que los investigadores deberán obtener su consentimiento previamente. Un CEI podría aprobar el uso para investigación de datos o de muestras provenientes de atención médica, sin el consentimiento previo de los pacientes, sólo cuando se demuestre que el proyecto es científicamente válido, se prevé un riesgo mínimo, la obtención del consentimiento será dificultosa o impracticable y se garantizará la protección de la privacidad y la confidencialidad de los individuos mediante una disociación irreversible de los datos o muestras biológicas. Una probable negativa a participar por parte de los individuos no debe considerarse criterio de impracticabilidad para aprobar la omisión del consentimiento.
En caso de obtenerse muestras biológicas como parte de la investigación, el consentimiento informado deberá incluir la siguiente información:
(a) los posibles usos, directos o secundarios, de muestras biológicas obtenidas en el estudio;
(b) el destino de las muestras biológicas al finalizar el estudio, por ejemplo, su destrucción o el almacenamiento para uso futuro. En este último caso, se debe especificar cuáles serían los usos futuros posibles y dónde, cómo y por cuánto tiempo se almacenarán las muestras, y que el participante tiene derecho a decidir sobre esos usos futuros;
(c) una declaración de que las muestras o los datos derivados no serán comercializados; y
(d) en caso de plantear un posible desarrollo de un producto comercial a partir de las muestras biológicas, si se prevé ofrecer al participante beneficios monetarios o de otro tipo por ello.
La transferencia de cualquier muestra o material biológico destinado a investigación científica entre participante e investigador o entre investigadores u otros debe ser gratuita, sin perjuicio de que el participante pueda recibir una retribución financiera por gastos o molestias sufridas o que el receptor deba cubrir los gastos de envío y conservación de las muestras o materiales.

USO SECUNDARIO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS. Puede suceder que los investigadores soliciten usar muestras biológicas que han sido obtenidas como parte de otra investigación, o muestras que al momento de obtenerse no se había definido su finalidad. Los usos secundarios están sujetos a las condiciones definidas en el consentimiento original, sin embargo, un CEI podría aprobar un uso secundario siempre que el consentimiento original haya especificado lo siguiente:
(a) si habrá o podría haber un uso secundario para esas muestras y, en caso de haberlo, qué tipo de estudios podrían realizarse con esos materiales;
(b) las condiciones bajo las cuales los investigadores tendrán que contactar a los participantes para solicitar autorización adicional para un uso secundario o aún no definido;
(c) el plan, si lo hubiera, para destruir las muestras sin uso o disociarlas irreversiblemente; y
(d) el derecho de los participantes a solicitar la destrucción o disociación de las muestras.

CONSENTIMIENTO EN INVESTIGACIÓN GENÉTICA O PROTEÓMICA. Antes de obtenerse muestras para una investigación genética o proteómica, los potenciales participantes deben ser informados sobre la finalidad de la investigación, sus riesgos y consecuencias, que poseen el derecho de decidir a conocer o no sus datos genéticos y que, si lo desean, tendrán acceso a ellos, a menos que se hayan disociado irreversiblemente de su identificación o que la información obtenida no tenga consecuencias relevantes para su salud.
Como regla general, los datos genéticos o proteómicos humanos obtenidos para investigación científica no deben conservarse asociados con una persona identificable por un tiempo mayor al necesario para llevar a cabo la investigación.
Los datos genéticos o proteómicos humanos recolectados con fines de investigación científica no deberán utilizarse con fines incompatibles con el consentimiento original, a menos que se obtenga un nuevo consentimiento del participante o de su representante. Los investigadores deben garantizar, además, que el uso de los datos no expondrá a las personas, familias, grupos o comunidades al riesgo de discriminación o estigmatización.

Cuando se realicen pruebas genéticas que puedan tener consecuencias relevantes para la salud de una persona, debe ponerse a disposición de ésta un asesoramiento genético adecuado. Este asesoramiento debería ser no coercitivo, adaptarse a la cultura que se trate y atender el interés superior de la persona involucrada.

CONSENTIMIENTO POR CORREO O POR MEDIOS ELECTRÓNICOS. **Cuando se proyecta una encuesta a gran cantidad de personas, habitualmente los investigadores proponen realizarla por correo postal, correo electrónico o por Internet, lo cual incluye obtener el consentimiento de los potenciales encuestados por el mismo medio. El problema en este caso es la dificultad para garantizar que los participantes entenderán los aspectos relevantes de su participación en el estudio. Por esto, es importante que el lenguaje usado en el texto del consentimiento sea claro y preciso, y que los investigadores pongan a disposición un número de teléfono o un correo electrónico para responder las preguntas de los destinatarios de la encuesta. Considerando, además, el riesgo de violación de correspondencia por terceros, los investigadores deben evitar la inclusión de información potencialmente sensible acerca de los individuos en todo el proceso.**

RETENCIÓN PARCIAL DE LA INFORMACIÓN. **En algunos estu dios de observación de conducta humana se suele proponer una comunicación selectiva de la información del estudio a los participantes para evitar influir en la conducta que se investiga y obtener respuestas destinadas a complacer al investigador, lo que parece contradecirse con los requisitos del consentimiento informado. El CEI podría aprobar el uso de esa técnica siempre que la retención selectiva no induzca a las personas a hacer lo que de otra forma no consentirían hacer y el investigador se comprometa a comunicar a los participantes esa información y obtener su consentimiento antes de usar los datos que se hayan generado.**

RESPONSABILIDADES ACERCA DE LA INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES. **La responsabilidad primaria sobre la información, tanto oral como escrita, para los participantes de la investigación recae sobre el investigador. Sin embargo, en los casos en que se trate de intervenciones en salud con productos, la veracidad de la información sobre la eficacia y la seguridad de los mismos serán responsabilidad del productor y/o patrocinador de la investigación. En todos los casos, el CEI debe verificar que la información escrita se presenta de manera adecuada.**

A4. BENEFICIO Y RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN

P9. Todos los proyectos de investigación en salud humana deben incluir una meticulosa evaluación de los riesgos y cargas previstos en comparación con los beneficios esperados. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en investigación médica.

P10. Una investigación en salud humana podrá realizarse sólo si los beneficios para los individuos o para la sociedad superan claramente a los riesgos previstos, y estos han sido minimizados en la medida de lo posible. La investigación deberá detenerse si durante su transcurso se observara que los daños resultan mayores que los beneficios o un análisis interino mostrara que la pregunta de la investigación ya se ha respondido.

P11. En toda investigación observacional o experimental, los productos y procedimientos indicados en el protocolo deben ser gratuitos para todos los participantes.

JUSTIFICACIÓN DE RIESGOS. La participación en una investigación en la que se prevé un beneficio diagnóstico, terapéutico o preventivo para el individuo debe justificarse por la expectativa de que la intervención será, según el estado del conocimiento, tan ventajosa como cualquier otra alternativa disponible. En cambio, los riesgos de investigaciones sin posibilidad de beneficio diagnóstico, terapéutico o preventivo para el participante pueden justificarse por la relevancia del nuevo conocimiento que se espera obtener.

IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS. El término "riesgo" se refiere a la posibilidad de que ocurra un daño. Las expresiones "bajo riesgo" y "alto riesgo" describen la magnitud de la probabilidad de ocurrencia del daño en términos de frecuencia y de severidad. Un riesgo se considera bajo cuando es similar o equivalente a los riesgos de la práctica médica de rutina. Cuando planifican una investigación, los investigadores deben tratar de identificar todos los riesgos posibles para los participantes. Estos pueden ser:
(a) físicos: riesgos de efectos adversos de las intervenciones o procedimientos del estudio;
(b) mentales o emocionales: cuando se puede afectar la sensibilidad, los valores o derechos de los participantes, por ejemplo, si se revela información personal a terceros; y
(c) económicos: cuando la participación puede causar pérdidas pecuniarias.

MINIMIZACIÓN DE RIESGOS. Luego de la identificación de los riesgos, los investigadores deberán elaborar un plan para minimizar sus efectos. Las estrategias usuales para minimizar son:
(a) vigilancia de la seguridad de los participantes con controles adecuados y frecuentes para prevenir, detectar y tratar rápidamente la ocurrencia de eventos adversos;
(b) informar periódicamente los eventos adversos al CEI y, si corresponde, al patrocinador;
(c) informar inmediatamente los eventos adversos serios e inesperados al CEI y, en caso que corresponda, al patrocinador y a la autoridad reguladora;
(d) realizar análisis interinos para detectar cambios en la frecuencia o magnitud de los eventos adversos esperados en relación con los beneficios previstos y/o una resolución prematura de la pregunta de la investigación. En los ensayos clínicos que midan frecuencia de mortalidad o de eventos de salud graves, tales como los cardiovasculares, o que evalúen intervenciones de alto riesgo o en los que participe una gran cantidad de individuos, es recomendable contar con un consejo independiente de monitoreo de datos para evaluar los datos interinos; y
(e) suspender provisoria o definitivamente la intervención del estudio en un participante, o su participación en el estudio o, si fuera necesario, toda la investigación para proteger la salud y el bienestar de los participantes.

RIESGOS PARA GRUPOS O COMUNIDADES. Un estudio puede causar daño a un grupo o comunidad, por ejemplo, cuando se desvía de sus obligaciones de rutina al personal de salud para atender las actividades de la investigación, se modifican las prioridades de la atención de la salud o se crea una situación de inequidad entre los usuarios.

Las comunidades también sufren el riesgo de ser estigmatizadas o discriminadas, por ejemplo, cuando se descubre en ellas una mayor frecuencia de alcoholismo o de desórdenes genéticos. Para ésta razón, se debe respetar siempre la confidencialidad del grupo o comunidad.
Las investigaciones de intervenciones preventivas, por ejemplo, de una vacuna, merecen una consideración especial, debido a que estas intervenciones implican que todos los participantes se someten a sus riesgos potenciales mientras que sólo se beneficiarán aquellos que hubieran contraído la enfermedad si no se hubiera realizado la investigación. Este es, en realidad, un problema inherente a todos los programas preventivos, y requiere de especial atención de los investigadores y del CEI para evaluar los riesgos e inconvenientes para quienes pudieran no recibir ningún beneficio directo por su participación.
Otro caso particular son las investigaciones que incluyen el tamizaje de enfermedades para las cuales no existe un tratamiento eficaz, puesto que los participantes obtendrán un diagnóstico pero sin posibilidad de solución. Para que se justifique su realización, estos proyectos deben ser de suficiente relevancia para la salud de terceras personas, por ejemplo, en el caso de una enfermedad transmisible infecciosa o genética. El participante de estas investigaciones tiene derecho a decidir si será o no informado de los resultados de sus estudios y, en caso de serlo, deberá contar con un asesoramiento profesional apropiado, por ejemplo, consejería genética.

MAXIMIZACIÓN DE LOS BENEFICIOS. El término "beneficio", en el contexto de las investigaciones en salud humana, se refiere a un efecto positivo relacionado con la salud o el bienestar de un individuo o una comunidad. Los beneficios de una investigación pueden ser maximizados con las siguientes estrategias:
(a) capacitación del personal de salud: una investigación es una oportunidad para capacitar al equipo de salud en técnicas y procedimientos que puedan optimizar la atención de rutina;
(b) mejora en los servicios de salud: la incorporación a los servicios de salud de los insumos o instrumentos que se hayan obtenido o adquirido para el estudio es un beneficio adicional para la comunidad donde se realiza la investigación; y
(c) difusión de los resultados de la investigación: la difusión de los resultados del estudio en la comunidad estudiada o en el ámbito científico es un beneficio en sí mismo, ya que con esto se tiende a mejorar la salud de la población.

FINANCIAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN. En cualquier tipo de investigación, todos los tratamientos y procedimientos definidos en el protocolo deben suministrarse a todos los participantes sin costo alguno para ellos. En el caso de estudios que no cuenten con patrocinio financiero o que éste fuese sólo de tipo filantrópico o científico, es decir, sin fines industriales o comerciales, es aceptable que los tratamientos o procedimientos sean cubiertos por el financiador habitual de salud del participante, siempre y cuando estos tratamientos y procedimientos se encuadren en la práctica médica corriente para la enfermedad en estudio y que el costo de los mismos no se encuentre incluido en el subsidio o financiamiento recibido para la investigación.

A5. SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

P12. Los participantes deberán seleccionarse en función de los objetivos y del diseño de la investigación, y de la mayor probabilidad de minimizar los riesgos y de maximizar los beneficios a nivel individual. Todos los individuos y/o grupos de una sociedad deberían tener acceso equitativo a la posibilidad de beneficiarse de investigaciones científicamente válidas, de manera independiente a su situación cultural, educativa, social o económica, a menos que exista una razón científica o de seguridad adecuadamente justificada.

SELECCIÓN JUSTA. Si bien el objetivo científico de la investigación es el principal criterio para la selección de los participantes, los principios que sostienen que los iguales deben ser tratados de la misma manera y que los beneficios y las cargas generados por una cooperación social, como lo es la investigación, se deben distribuir equitativamente entre los grupos involucrados, deben tener similar consideración en la evaluación ética. Esto no significa que los individuos o grupos seleccionados deban beneficiarse directamente de todo proyecto de investigación ni tampoco que las personas marginadas, estigmatizadas o en desventaja socioeconómica nunca deban ser incluidas.

POBLACIÓN VULNERABLE. Grupo de individuos con incapacidad mental o legal para comprender las características de una investigación o para expresar su voluntad o que por una condición social, cultural, educativa o económica desfavorable es susceptible a ser influenciado por la expectativa de recibir un beneficio por participar en la investigación (incentivo indebido) o a ser víctima de una amenaza por parte de los investigadores u otros en una situación de poder si se rehusaran a participar (coerción).
Una investigación sobre una población vulnerable podría implicar una distribución desigual de sus cargas y beneficios, por lo que los investigadores deberán garantizar al CEI que:
(a) la investigación no podría ser igualmente bien realizada con personas menos vulnerables;
(b) la investigación intenta obtener un conocimiento que conducirá a mejorar la atención de enfermedades u otros problemas de salud característicos o propios del grupo vulnerable;
(c) los participantes del estudio y otros miembros del grupo vulnerable tendrán un razonable acceso a los productos que lleguen a estar disponibles como resultado de la investigación;
(d) los riesgos asociados a intervenciones o procedimientos sin beneficio directo para la salud de los participantes no sobrepasan a los asociados con exámenes médicos o psicológicos de rutina de tales personas, a menos que el CEI autorice un leve aumento de ese nivel de riesgo;
(e) en el caso de los ensayos clínicos, se obtendrá el consentimiento en presencia de un testigo independiente para garantizar la voluntariedad y la libertad de la decisión de participar.
Los investigadores deben identificar aquellas personas o grupos en situación de vulnerabilidad a fin de implementar una protección especial para ellos. No obstante, algunas vulnerabilidades pueden ser relativamente fáciles de identificar, tales como la incapacidad física, legal o mental para otorgar un consentimiento voluntario, mientras que otras son difíciles de definir, como la condición económica, social, cultural o educativa desfavorable.

INDIVIDUOS INCAPACES PARA OTORGAR EL CONSENTIMIENTO. Son los individuos menores de edad y las personas con trastornos mentales transitorios, fluctuantes o permanentes. La investigación con estos grupos sólo se justifica cuando:
(a) el conocimiento que se espera obtener de la investigación es suficientemente relevante en relación con los riesgos previsibles;
(b) los riesgos de un estudio observacional son sólo ligeramente mayores a los asociados a los exámenes médicos y psicológicos de rutina de tales personas en la condición que se investiga;
(c) los riesgos de una investigación experimental son similares a los de las intervenciones que usualmente reciben los individuos por la condición que se investiga; y
(d) el CEI cuenta con especialistas o consulta a expertos en esos grupos en particular.

VULNERABILIDAD CULTURAL, EDUCATIVA, SOCIAL O ECONÓMICA. la participación en ensayos clínicos de poblaciones vulnerables por razones culturales, educativas, sociales o económicas, como es el caso de las minorías étnicas o de personas analfabetas, subordinadas, refugiadas, indigentes o con necesidades básicas insatisfechas, requiere de protecciones adicionales. Como garantía de que se respetaron los valores e intereses particulares del potencial participante vulnerable, el consentimiento debe obtenerse en presencia de un testigo independiente del investigador y de su equipo. A modo de orientación, la observación de uno o más de los siguientes indicadores puede usarse para establecer la necesidad de ésta protección adicional:

(a) desocupación o trabajo informal o inestable en el principal sostén familiar;

(b) sin vivienda o vivienda precaria (hotel o pensión, inquilinato, casa tomada o construcción no destinada a vivienda) o ubicada en áreas desfavorables (villa o asentamiento informal);

(c) sin cobertura de seguridad social (obra social o prepaga);

(d) analfabetismo o estudio primario incompleto;

(e) pueblo originario o perteneciente a una etnia cuya lengua primaria no sea el español;

(f) condición de refugiado o desplazado.

Cuando se proponga una investigación en poblaciones o comunidades con recursos limitados, los investigadores deben garantizar que la investigación responde a las necesidades de salud y las prioridades de la población o comunidad y que cualquier beneficio que se genere a partir de la investigación, ya sea un conocimiento o un producto, estará disponible razonablemente para beneficio de esa población o comunidad. Si el conocimiento obtenido de la investigación se usara primariamente en beneficio de otros grupos que pueden asumir el costo del producto una vez comercializado, la investigación puede caracterizarse como explotadora y no ética.

PARTICIPACIÓN DE MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA O EMBARAZADAS. La posibilidad de embarazarse durante el estudio no debiera, por sí misma, ser utilizada como razón para excluir o limitar la participación de mujeres en edad reproductiva. Los requisitos para minimizar los riesgos son: informar a las potenciales participantes en detalle sobre los riesgos para el embarazo y el feto y garantizarles el acceso a pruebas de embarazo y a métodos anticonceptivos efectivos antes y durante toda la investigación.

En el caso de las mujeres embarazadas, además del requisito de proveer información detallada sobre los riesgos para ellas y para el feto, es recomendable que se obtenga el consentimiento de la pareja de la mujer embarazada, si corresponde. Una investigación en esta población sólo podrá realizarse si es relevante para los problemas de salud relacionados con el embarazo y el producto de la concepción, y si está adecuadamente respaldada por experimentos previos en animales, particularmente para establecer los riesgos de teratogénesis y mutagénesis.

A6. CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

P13. Los investigadores deben tomar todas las precauciones necesarias para proteger la privacidad y la confidencialidad de la información de los participantes en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD. La investigación en salud humana frecuentemente implica la manipulación de datos sensibles de individuos o grupos; por lo cual existe el riesgo de que la revelación de esos datos a terceros pueda causar perjuicio o angustia a los participantes. Los investigadores deben tomar todas las precauciones posibles para proteger la privacidad y la confidencialidad de la información de los participantes, conforme a la Ley Nacional 25326 de Habeas Data, por ejemplo, omitiendo los datos que pudiesen identificar a los individuos o limitando su acceso sólo a personas autorizadas.
No deberían usarse datos personales identificables cuando un estudio pueda hacerse sin ellos. Cuando fuese necesario registrar los datos de identificación personal, los investigadores deben justificar esa necesidad ante el CEI, y explicar cómo se protegerá su confidencialidad y cuáles serán las limitaciones de tal protección, por ejemplo, que los registros de investigación serán revisados por personal del patrocinador o de la autoridad reguladora. Un mecanismo usual de protección es la eliminación de los datos de identificación cuando se consolidan los resultados para el análisis estadístico. Los investigadores deben obtener el consentimiento previo de los potenciales participantes para utilizar sus datos y expresarles su compromiso para preservar la confidencialidad de los mismos.
El CEI debe aprobar tanto la información que se provee a los potenciales participantes como los mecanismos previstos para proteger su privacidad y confidencialidad.

INFORMACIÓN NO VINCULADA. Es la información que no se puede relacionar con el individuo a quien se refiere y, dado que el investigador no conoce a la persona, la confidencialidad no está en riesgo y no surge la necesidad de obtener un consentimiento. Los datos o muestras pueden haber estado originalmente vinculados y luego haberse destruido el nexo con la información que identifica al individuo ("anonimización" o "disociación irreversible"), con lo que deja de ser posible conectar un dato o muestra con la persona a la que se refiere. Para poder proceder con la anonimización de datos o de muestras, el titular debe haberlo consentido previamente.

INFORMACIÓN VINCULADA. Es la información que puede relacionarse o conectarse con la persona a quien se refiere. La información vinculada, por su parte, puede ser:
(a) anónima, cuando no se puede vincular con la persona a quien se refiere excepto mediante un código u otros medios conocidos sólo por el titular de la información;
(b) no nominal, cuando la información se puede vincular con la persona a través de un código, que no incluye la identificación personal y es conocido por la persona y el investigador; o
(c) nominal, cuando la información se vincula con la persona por una identificación personal, habitualmente el nombre.
Los dos primeros casos (anónima y no nominal) se conocen también como datos "codificados o reversiblemente disociados" y son aquellos datos no asociados a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona a través de un código que permite la operación inversa.

CONFIDENCIALIDAD EN INVESTIGACIÓN GENÉTICA. Siempre que se planee realizar pruebas genéticas de valor clínico conocido o predecible sobre muestras vinculadas a un individuo identificable, se debe obtener previamente su consentimiento. A la inversa, para poder realizar una prueba genética de valor clínico conocido o que aporte información sobre una condición hereditaria conocida sin obtener consentimiento previo, el investigador debe garantizar que las muestras biológicas se han disociado irreversiblemente de sus titulares y que no podría derivarse de la investigación información alguna sobre individuos específicos.

Los datos genéticos o proteómicos de una persona no deben ser dados a conocer ni puestos a disposición de terceros, en particular de empleadores, compañías de seguros, establecimientos de enseñanza o familiares de la persona en cuestión. Los investigadores deben esforzarse por proteger la privacidad de las personas y la confidencialidad de los datos genéticos humanos asociados con una persona, una familia o un grupo identificables. Por regla general, los datos genéticos o proteómicos humanos obtenidos con fines de investigación científica no deberían conservarse asociados con una persona identificable por más tiempo del necesario para llevar a cabo la investigación. Aun cuando estuvieren disociados de la identidad de una persona, se deben adoptar todas las precauciones necesarias para garantizar la seguridad de esos datos.

CONFIDENCIALIDAD CUANDO SE USA INTERNET EN INVESTIGACIÓN. Hay varias maneras por las cuales los investigadores podrían usar Internet para sus investigaciones:
(a) para obtener datos: los investigadores podrían enrolar personas para responder encuestas o cuestionarios colocados en un sitio Web o usar sitios de acceso público para observar, como fuente de datos, lo que sus usuarios dicen o hacen sin necesariamente interactuar con ellos.
(b) para transmitir datos: los investigadores podrían enviar archivos electrónicos con datos de investigaciones a otros investigadores con fines de colaboración, o los patrocinadores instalar una base para ingreso de datos en un sitio Web en estudios multicéntricos.
(c) para comunicar resultados: algunos investigadores difunden los resultados de sus estudios a través de un sitio Web.
En cualquier caso, la privacidad, confidencialidad y seguridad de los participantes deberá ser garantizada por los investigadores durante la obtención de datos, transmisión a otros centros y la construcción de una base de datos compartida, particularmente cuando se transmitan datos de identificación personal. Los investigadores o patrocinadores deben usar claves de acceso y la mejor tecnología disponible, por ejemplo, la encriptación, para garantizar que sólo personas autorizadas podrán leer los datos. Estos requisitos aplican también cuando se transmiten datos desde dispositivos electrónicos implantables o portátiles, por ejemplo, marcapasos o sistemas de monitoreo de signos vitales.

A7. CONFLICTO DE INTERESES

P14. El deber primario de toda persona que planifica, patrocina, conduce o comunica una investigación en salud humana es respetar la dignidad, los derechos, los valores, los intereses, el bienestar y la integridad física y mental de los individuos que participan en ella, por encima de cualquier interés financiero, científico, social o de otro tipo.

DEFINICIÓN. Se considera un conflicto o competencia de intereses en la investigación cuando el juicio profesional relacionado con un interés o deber primario del investigador, tales como el bienestar de los participantes o la validez de la investigación, puede ser influido por un interés secundario, por ejemplo, la obtención de fondos o el reconocimiento profesional. El interés de proteger a los participantes y obtener un conocimiento válido debe siempre prevalecer sobre cualquier otro interés.
En muchos casos puede ser realmente difícil determinar cuándo hay un verdadero conflicto de intereses debido a que el interés que compite no es siempre financiero y puede estar solapado. Los CEI deben prestar atención al riesgo de conflicto de intereses y no aprobar propuestas en las que haya evidencia que el juicio profesional de los investigadores pueda ser afectado por una incompatibilidad de intereses.
Un caso particular son los posibles conflictos de intereses financieros, académicos o políticos dentro de la institución a la que pertenece el investigador. Por esta razón, un CEI institucional deberá incorporar miembros imparciales y externos a la institución para ayudar al manejo de una situación de estas características.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES. La honradez, la transparencia y la imparcialidad son fundamentales para formular, conducir, interpretar y comunicar los resultados de los estudios. Los investigadores deberán revelar al CEI y a los potenciales participantes de la investigación sus fuentes de financiación y los posibles conflictos de intereses, particularmente en el caso en que un patrocinador comercial o de otro tipo prevé usar los resultados de la investigación para el registro o la promoción de un producto o servicio.

ESTUDIOS PATROCINADOS INTERNACIONALMENTE. Los estudios patrocinados internacionalmente son aquéllos realizados en un país anfitrión pero iniciados, financiados y, a veces, conducidos por una entidad extranjera o internacional con colaboración o conformidad de la autoridad local. En estos casos, podría haber un conflicto entre los intereses del país o entidad patrocinadora y los de la comunidad local, razón por la cual se deben cumplir los siguientes requisitos éticos:
(a) los proyectos deberán ser sometidos a evaluación ética tanto en el país patrocinador como en el país anfitrión;
(b) el CEI del país anfitrión debe asegurarse que el proyecto cumple sus exigencias éticas; y
(c) los investigadores deben cumplir las reglas éticas del país patrocinador y las del anfitrión.
El comité del país patrocinador u organización internacional tienen la responsabilidad especial de determinar si existe una justificación para realizar el estudio en el país anfitrión en lugar de efectuarla en el país patrocinador y si el proyecto concuerda con los estándares éticos del país patrocinador u organización internacional.
El comité del país anfitrión tiene la responsabilidad especial de determinar si los objetivos de la investigación responden a los propios requisitos éticos y a las necesidades y prioridades de salud locales. También debe asegurarse que la propuesta de realizar la investigación en el país anfitrión en lugar del país patrocinador no obedece a un impedimento ético en este último y, si ese fuera el caso, la propuesta no deberá aceptarse.

A8. MANEJO DE DATOS Y RESULTADOS

P15. La información obtenida en una investigación en salud humana debe registrarse y archivarse de manera tal que permita su adecuada interpretación y verificación.

P16. Cuando se publica el resultado de una investigación, se debe mantener la exactitud de los datos y de su interpretación. En las publicaciones se deberán declarar las fuentes de financiación, relaciones laborales y otros posibles conflictos de intereses. Los artículos que no cumplan con los estándares éticos no deberían ser aceptados para publicación.

REGISTRO DE DATOS. Toda la información que se obtenga de la investigación debe ser registrada, conservada, analizada, interpretada y comunicada de manera tal que permita demostrar la calidad y la integridad de los datos. Calidad de los datos significa que ellos deben ser exactos, legibles, completos, contemporáneos (registrados en el momento que se miden u obtienen) y atribuibles a la persona que los haya generado. La integridad de los datos es una atribución del conjunto de ellos y se refiere a que los datos son creíbles, consistentes y verificables.
El registro de datos puede ser manuscrito o electrónico. En cualquier caso, se debe asegurar su preservación y la confidencialidad de los datos personales. Se denomina documentos "fuente" a aquellos documentos en los cuales los datos se registran por primera vez, por ejemplo, las historias clínicas de los participantes. En tanto, los documentos "esenciales" son aquellos que permiten demostrar que durante la investigación se han cumplido todos los requisitos éticos y científicos, por ejemplo, el protocolo, los documentos del consentimiento informado y la nota de aprobación del CEI. Los documentos esenciales deben conservarse en un lugar seguro para proteger la confidencialidad de la información y permitir su preservación y su acceso directo para verificación, si fuera requerido por el CEI o la autoridad competente. Al tratarse de datos de salud de personas, los documentos esenciales de un estudio deberán cumplir los requisitos legales de conservación de información médica.

COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO. Parte de los beneficios que las comunidades y los individuos pueden esperar de su participación en investigaciones es que se les informe de las conclusiones o resultados concernientes a su salud. En caso de surgir recomendaciones para la salud pública, ellas deben ponerse a disposición de las autoridades sanitarias.

IMPOSIBILIDAD DE COMUNICAR LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO. En algunos casos, por ejemplo, cuando los datos no están vinculados a personas, no será factible extraer de los resultados generales la información concerniente a ellas o sus familias, por lo cual, los participantes de estos estudios deben ser advertidos que no serán informados acerca de las conclusiones concernientes a su salud y que no deben inferir por ello que no padecen la enfermedad o condición en estudio.

PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO. Los investigadores tienen la obligación de divulgar información que sea de interés público, por cualquier medio apropiado disponible y siempre que se respete la confidencialidad de los participantes y que las interpretaciones o inferencias no se presenten como si fueran verdades probadas o de manera que promuevan o parezcan promover intereses especiales, por ejemplo, que se ha demostrado que un producto es eficaz. Se recomienda enfáticamente la publicación de los resultados, tanto positivos como negativos, de las investigaciones, para facilitar su transparencia y para evitar que se repitan estudios ya realizados y se someta a nuevos participantes a un riesgo innecesario.
Para garantizar la integridad de la información científica y promover los más altos estándares de conducta profesional, los investigadores deberían presentar sus resultados en publicaciones o en conferencias científicas evaluadas por pares antes de comunicarlos a los medios públicos o las asociaciones de defensa de pacientes.

A9. CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA ENSAYOS CLÍNICOS

P17. Los beneficios y riesgos de una nueva intervención deben compararse con aquella que haya demostrado ser la mejor hasta el momento. El uso de placebo sólo es aceptable cuando no exista una intervención alternativa de eficacia probada o cuando esta técnica sea necesaria por razones metodológicas o científicas válidas y los riesgos de daño o de padecimiento sean menores.

P18. En caso de daño derivado de la participación en un ensayo, los participantes deben tener acceso a la atención médica necesaria y a una compensación apropiada mediante la contratación de un seguro u otra forma de garantía demostrable.

P19. Al finalizar la investigación, todos los participantes deben compartir los beneficios que hayan surgido de la misma, por ejemplo, continuar recibiendo la intervención que se haya identificado como la más beneficiosa para ellos. Si no fuera posible asegurar esa intervención, por una razón justificada, se debe garantizar el acceso a una intervención alternativa apropiada u otro beneficio adecuado, aprobado por el CEI y por el plazo que este determine o hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio.

GRUPOS CONTROLES. El diseño de grupos controles se justifica sólo cuando exista una verdadera incertidumbre en la comunidad científica acerca de cuál de los tratamientos del estudio es el mejor, dado que no es ético someter a los participantes al riesgo de recibir un tratamiento de inferior eficacia. Por ésta razón, los protocolos de estos ensayos deben incluir procedimientos para vigilar la ocurrencia de fallas terapéuticas o de eventos adversos y las medidas del caso, por ejemplo, cancelar la investigación si un análisis interino demostrara que un tratamiento es claramente superior a los demás. En tal caso, y como principio general, se debería ofrecer a los demás participantes el tratamiento que haya resultado superior, siempre en función de la situación clínica y la respuesta de cada participante. En ensayos clínicos que midan frecuencia de mortalidad o de eventos de salud graves, evalúen intervenciones de alto riesgo o incluyan gran cantidad de individuos, es recomendable contar con un consejo de monitoreo de datos y seguridad independiente para evaluar los datos interinos.

DISTRIBUCIÓN AL AZAR. De la misma manera que para el uso de grupos controles, los ensayos en los que la asignación de un tratamiento experimental se determina por medio del azar pueden realizarse sólo cuando haya verdadera incertidumbre acerca de cuál sea el mejor de ellos. En tal caso, se debe informar a los participantes acerca de esa incertidumbre entre las alternativas en estudio y que el propósito del ensayo es conocer cuál es la más beneficiosa.
Las personas, ya sean elegidas o excluidas para el tratamiento o procedimiento experimental, pueden sentirse inquietas o preocupadas acerca de las razones por las que se las haya elegido o excluido. Los investigadores deberían comunicar a los potenciales participantes la razón por la que se utiliza la aleatorización (prevención de sesgos), y tranquilizarlos en el sentido de que el proceso de distribución al azar no es discriminatorio ni se basa en su estado de salud.

CONSIDERACIONES SOBRE LA NECESIDAD CIENTÍFICA DE USAR PLACEBO. En los casos en los que existe una terapia estándar, el uso de control placebo en lugar de ese control activo debe restringirse a situaciones en las que los riesgos de daño o padecimiento sean menores y se haya justificado adecuadamente su necesidad científica. Un principio metodológico señala que la comparación entre dos o más sustancias activas sólo muestra la eficacia relativa entre ellas, mientras que la comparación con placebo permite establecer la eficacia real y, además, distinguir los efectos adversos específicos de la sustancia activa. Esto tiene especial relevancia cuando la condición se caracteriza por presentar síntomas fluctuantes y/o de remisión espontánea, posee altas tasas de respuesta a placebo y las terapias existentes sólo tienen eficacia parcial o no han mostrado superioridad a placebo de manera consistente en estudios previos.

El efecto placebo se refiere a los beneficios de salud, fisiológicos o psicológicos, producidos por un tratamiento inerte desde el punto de vista farmacológico. Un placebo puede modificar la percepción del paciente sobre sus síntomas y ocasionar, por esto, un sesgo en los resultados de un ensayo, particularmente cuando las técnicas de diagnóstico y de medición se sustentan en la subjetividad de la percepción del paciente o el observador. Ejemplos de estas situaciones son: la depresión (los síntomas se confunden con otros problemas de salud mental o suelen ser influenciados por factores externos), la hipertensión idiopática (la presión arterial se modifica espontáneamente o por influencia de la dieta, estado de ánimo, etc.) y el dolor (la percepción del dolor varía entre personas). Todo esto sujeto a la condición del riesgo menor. En cambio, cuando la respuesta farmacológica pueda medirse con técnicas objetivas, es menos probable la necesidad de usar control placebo, excepto que sea en adición a la terapia estándar. Ejemplos de estos casos son: las infecciones (la evolución de una neumonía se mide con radiografías y análisis de laboratorio) o el cáncer (la reducción de un tumor se puede verificar con imágenes o el retroceso de una leucemia con recuentos de células sanguíneas).
Cuando un proyecto proponga el uso de placebo, el CEI deberá evaluar si el protocolo incluye los siguientes mecanismos para minimizar los riesgos:
(a) el consentimiento expresa claramente el uso de placebo y sus riesgos;
(b) el periodo de tratamiento es el mínimo posible para reducir la exposición a no-tratamiento;
(c) el control de los participantes será frecuente y estricto, y se prevé retirar al paciente del estudio o transferirlo a tratamiento activo (rescate) apenas se detecte falla terapéutica;
(d) existe un plan de análisis interinos y un consejo independiente de monitoreo de datos, con reglas claras para la detención del estudio por razones de seguridad;
(e) diseño cruzado: los grupos reciben alternativamente tratamiento activo o placebo; y
(f) diseño de adición: cuando sea científica y médicamente posible, todos los participantes deberían recibir el tratamiento estándar, agregando ya sea el producto experimental o placebo.
Debe prestarse especial atención a los proyectos que proponen el uso de placebo en grupos o comunidades que no tienen acceso a una terapia estándar. El uso de placebo no debe aceptarse cuando éste sea su único fundamento.

INDEMNIZACIÓN POR LESIONES ACCIDENTALES. Si una investigación causare un perjuicio, la entidad patrocinadora deberá compensar al perjudicado de manera apropiada según el tipo de daño. Las pérdidas pecuniarias deben repararse con prontitud. En los demás casos, puede ser difícil determinar una compensación apropiada. La violación de la confidencialidad o la publicación indiscriminada de las conclusiones de un estudio, causando el desprestigio de un individuo o grupo, pueden resultar difíciles de remediar, y el CEI deberá definir cuál es la compensación apropiada en tales casos. La aprobación del estudio por el CEI no exonera al investigador, a la institución o al patrocinador de ninguna responsabilidad legal en caso de un daño que sufra el participante como consecuencia de su participación en el estudio.

ACCESO AL TRATAMIENTO. Al finalizar la investigación, todos los participantes deberían compartir los beneficios obtenidos de la misma, por ejemplo, mediante el acceso a la intervención que haya resultado más beneficiosa, a una intervención alternativa u a otro beneficio apropiado. En particular, en los ensayos clínicos patrocinados por una compañía farmacéutica que hayan demostrado que un producto experimental es beneficioso, el patrocinador deberá continuar su provisión a los participantes hasta que su acceso se garantice por otro medio. La exigencia de este requisito debe determinarse en función de ciertas consideraciones relevantes, tales como la gravedad de la condición médica en cuestión y el efecto esperable de retirar o modificar el tratamiento, por ejemplo, dejar una secuela o causar la muerte del enfermo. Cuando no fuese posible cumplirlo cabalmente, se puede acordar la provisión de una intervención alternativa o de otro beneficio apropiado, aprobado por el CEI y por el plazo que éste determine.

A10. ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIAS CELULARES Y GÉNICAS

P20. Los ensayos clínicos de terapias celulares y génicas deben seguir los principios que protegen a los participantes en investigación, incluyendo: la adecuada planificación del ensayo, la selección equitativa, el consentimiento informado, el control médico estricto de los participantes, la revisión por un CEI y un consejo de expertos y la supervisión de una autoridad reguladora competente.

JUSTIFICACIÓN ÉTICA DE LOS ENSAYOS CON TERAPIAS CELULARES Y GÉNICAS. Un enfoque terapéutico con terapias celulares y génicas debería aspirar a ser clínicamente similar o superior a las terapias existentes. Si ya existe una terapia eficaz, los riesgos asociados a una terapia celular o génica deben ser bajos y ofrecer una ventaja potencial, por ejemplo, un mejor resultado funcional o tratarse de un procedimiento único versus un tratamiento prolongado con medicamentos con efectos adversos asociados. Si no existe aún una terapia, la gravedad de la enfermedad podría justificar los riesgos de una terapia celular o génica experimental. En todo caso, debe hacerse el máximo esfuerzo para reducir al mínimo los riesgos de posibles efectos adversos asociados con la utilización de células o genes y no tomar ventaja de las esperanzas de los pacientes con mal pronóstico. En las terapias génicas en particular, dada su complejidad, los riesgos podrían trascender al propio individuo y afectar al patrimonio genético del ser humano. Por todo esto, la idoneidad e integridad moral de los investigadores y la validez científica de la investigación deben evaluarse de manera cuidadosa.

ADECUADA PLANIFICACIÓN DEL ENSAYO. Las siguientes pautas deberán considerarse al planificar un ensayo clínico con terapias celulares o génicas:
(a) los estudios preclínicos en animales y/u otros modelos y los estudios clínicos previos de la propuesta terapéutica experimental deben mostrar una evidencia convincente de seguridad y de beneficios terapéuticos potenciales para justificar su uso en seres humanos;
(b) las características biológicas de la intervención y los procedimientos de producción deben estar claramente establecidos. Siempre que sea aplicable, la producción debe adecuarse a la Buena Práctica de Laboratorio, y realizarse en las condiciones apropiadas de bioseguridad;
(c) el ensayo clínico propuesto debe prever una evaluación de seguridad a corto, mediano y, si corresponde, a largo plazo, con un plan oportuno y eficaz de notificación de eventos adversos;
(d) la terapia experimental se debe comparar con el mejor tratamiento disponible, si existiese;
(e) los riesgos de la terapia experimental deberán identificarse y reducirse al mínimo posible, y los beneficios terapéuticos potenciales definirse de manera realista;
(f) la evaluación y supervisión del ensayo requiere de un detallado protocolo, con objetivos bien definidos, estándares de fabricación y de laboratorio e información de toxicología; y
(g) la terapia experimental, si se aprobara, debería resultar accesible para la población local a través de los servicios de salud disponibles.

ATENCIÓN MÉDICA DE LOS PARTICIPANTES. Los participantes tienen derecho a recibir toda atención médica que requieran en caso de toxicidad, incluyendo el tratamiento de tumores que puedan aparecer, y una compensación por lesiones derivadas de la investigación. Dada la persistencia a largo plazo de productos celulares implantados y según el tipo de intervención experimental, los participantes deben someterse a controles de salud a largo plazo.

EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. Además de los requisitos usuales para el consentimiento de los potenciales participantes en investigación, la información debe expresar claramente:
(a) los riesgos previsibles de la terapia experimental propuesta. Por ejemplo, en el caso de las terapias con células madre, la proliferación celular y/o el desarrollo de tumores, la exposición a materiales de origen animal y la posibilidad de transmisión de vectores virales; y en el de las génicas, los posibles efectos sobre las células gaméticas y la descendencia;

(b) los beneficios terapéuticos potenciales de la intervención experimental y la existencia o no de alternativas terapéuticas. El consentimiento deberá enfatizar el aspecto experimental de la intervención para evitar expectativas erróneas sobre su potencial terapéutico;
(c) en el caso de las terapias celulares, la irreversibilidad del trasplante celular debe explicarse con claridad. Las células, a diferencia de muchos productos farmacológicos o de dispositivos médicos implantables, no pueden extirparse del cuerpo y podrían seguir generando sus efectos adversos durante toda la vida del paciente;
(d) para avanzar en el conocimiento científico, se debería solicitar a los posibles participantes el consentimiento para que en caso de fallecimiento sea posible realizar una autopsia parcial o completa para evaluar el alcance de la implantación celular y sus consecuencias morfológicas y funcionales. La solicitud de una autopsia debe tener en cuenta las sensibilidades culturales y familiares. El tema es delicado pero, sin el acceso al material post-mortem, la información del ensayo se vería afectada en detrimento de los futuros productos o mejoras de productos.
Reconociendo el valor potencial de las nuevas terapias celulares y génicas para pacientes con deterioro cognitivo y la importancia de que estos no resulten excluidos de tales avances, los investigadores deben desarrollar un procedimiento para que los representantes autorizados de los pacientes puedan tomar una decisión en nombre de ellos. Los representantes deberán estar debidamente calificados y con conocimiento suficiente para evaluar el ensayo y proporcionar una protección adecuada.

CONSEJO DE EXPERTOS. La revisión por expertos debería asegurar que el ensayo conducirá a una mejora en la atención de la enfermedad y generará nuevos e importantes conocimientos. Esta revisión debería incluir una comparación de la nueva terapia con los tratamientos disponibles. Los siguientes elementos deben ser evaluados por expertos: los estudios preclínicos in vitro e in vivo, los estudios clínicos previos, los fundamentos científicos del ensayo, los objetivos del estudio, el análisis estadístico y los aspectos específicos de la enfermedad en estudio.

SUPERVISIÓN DE LA AUTORIDAD REGULADORA. La supervisión de una autoridad reguladora debería asegurar que el ensayo con terapias celulares o génicas tiene mérito científico, fue diseñado correctamente, se llevará a cabo de manera segura y producirá un conocimiento confiable.

SECCIÓN B: ASPECTOS OPERATIVOS

Esta sección describe una serie de requisitos operativos para la obtención del consentimiento informado, la evaluación ética y científica de los proyectos de investigación, la supervisión de los comités de ética en investigación y la planificación y conducción de ensayos clínicos. El cumplimiento de estos requisitos permitirá demostrar que se respetaron las recomendaciones éticas de la Sección A.

B1. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.1. Requisito de consentimiento informado y excepciones

1.1.1. El consentimiento informado es el proceso que permite asegurar que un participante potencial o su representante legal toman de manera voluntaria, libres de incentivo indebido y de coerción, la decisión de participar en una investigación, siempre que ésta sea consistente con sus valores, intereses y preferencias. El proceso del consentimiento deberá ser conducido por el investigador principal o un miembro del equipo profesional de la salud o afines, por ejemplo, enfermero, asistente social o psicólogo, capacitado para esta función. En los casos en que se investiga un tratamiento, sólo un médico o un odontólogo, cuando corresponda, pueden brindar la información con respecto al tratamiento del paciente.

1.1.2. En caso de incompetencia legal o incapacidad mental del participante potencial para dar un consentimiento voluntario, éste deberá obtenerse del representante legal. En la medida que su entendimiento lo permita, se debe solicitar el asentimiento del participante potencial, luego de informarles acerca del estudio. Su decisión de participar o no debe ser respetada.

1.1.3. En los ensayos clínicos, cuando el potencial participante sea vulnerable desde el punto de vista social, cultural, educativo o económico, en el proceso de consentimiento informado deberá participar un testigo independiente del investigador o su equipo, quien deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento como constancia de su participación.

1.1.4. En situaciones de emergencia médica que requieran una intervención inmediata, podrá utilizarse un resumen, aprobado por el CEI, de la información escrita para el participante. La información oral deberá suministrarse en presencia de un testigo independiente, quien deberá firmar, junto al investigador, el resumen de información y el formulario de consentimiento. El participante o su representante deberán firmar el formulario de consentimiento y recibir luego un original del mismo y una copia del resumen de la información.

1.1.5. En los estudios observacionales, es habitual obtener el consentimiento informado de los potenciales participantes, sin embargo, el CEI podría aprobar las siguientes excepciones:
(a) cuando se utiliza información de conocimiento público. En tales casos, los investigadores deberán demostrar que no existe riesgo de divulgación de datos personales;
(b) cuando la obtención del consentimiento sea impracticable, como en el caso de los datos o muestras biológicas irreversiblemente disociadas, o los estudios retrospectivos de cohorte que se realizan sobre historias clínicas. En éste último caso, los investigadores deberán garantizar estrictas medidas para proteger la confidencialidad de los propietarios de la información, por ejemplo, la disociación irreversible de los datos de salud en los registros de la investigación con respecto a los datos de identificación personal; y
(c) cuando la obtención del consentimiento frustrara el objetivo de un estudio de los hábitos o el comportamiento con respecto a la salud de comunidades o grupos. Al ser informados, los participantes modificarían el comportamiento que se intenta estudiar, o esto podría causarles una preocupación innecesaria. En tales casos, los investigadores deberán comprometerse a solicitar el consentimiento de los participantes cuando el estudio haya concluido pero antes de difundir sus resultados.

1.1.6. Un investigador que proponga no obtener el consentimiento informado deberá justificar el motivo y explicar al CEI cómo se ajustará el estudio a los principios éticos en tal caso. El investigador no deberá proceder con la investigación sin contar con la aprobación específica del CEI para la excepción del consentimiento de los participantes.

1.1.7. En el caso de encuestas o entrevistas que se realizan de manera remota (por teléfono o correo electrónico) o que serán analizadas de manera anónima, puede omitirse el requisito de firmar un documento como prueba de consentimiento pero no debe omitirse la provisión de la información relacionada al estudio de manera escrita (personalmente o por correo electrónico) o verbal (encuesta o entrevista telefónica). El investigador deberá siempre respetar el derecho a la confidencialidad de la persona encuestada o entrevistada.

1.2. Pautas para la obtención del consentimiento informado

1.2.1. El documento de consentimiento informado incluye al menos dos secciones: las hojas de información para el participante y la hoja de firmas. Todo documento que se prevea utilizar en el proceso debe ser aprobado previamente por el CEI.

1.2.2. El consentimiento informado debe obtenerse antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio.

1.2.3. La información oral y escrita que se brinde al participante potencial o a su representante debe ser presentada en forma clara, precisa, completa, veraz, en lenguaje práctico y adecuado a su comprensión, expresada en el idioma primario de quien consiente y sin incluir ninguna expresión que pueda inducir a creer que el participante carece o renuncia a cualquiera de sus derechos o que el investigador, institución o patrocinador se liberan de sus responsabilidades por la firma del consentimiento. El documento escrito debe guiar la explicación verbal.

1.2.4. El investigador o su delegado autorizado deben asegurarse que el participante potencial o su representante hayan comprendido toda la información recibida, para lo cual se les debe brindar oportunidad y tiempo suficiente para considerar todas las opciones, realizar todas las preguntas que deseen y quedar satisfechos con las respuestas.

1.2.5. Luego de informarse, el participante potencial o su representante legal, el investigador o su delegado y el testigo, si corresponde, deberán firmar y fechar dos originales de la hoja de firmas del consentimiento, como declaración de haber recibido y comprendido la información del estudio y de haber tomado la decisión libre y voluntaria de participar en el mismo. Luego de las firmas, el participante o su representante deben recibir uno de los originales de la hoja de firmas y una copia de la sección de información para participantes.

1.2.6. En los ensayos clínicos, el proceso de obtención de consentimiento informado se debe documentar en la historia clínica del participante, incluyendo su fecha y hora de inicio, que se le brindó tiempo para reflexionar y para hacer preguntas, cuáles fueron esas preguntas, que se verificó la comprensión de la información, que se firmaron dos originales de la hoja de firmas y que uno de ellos se le entregó al participante o su representante. En caso de participación del representante legal y/o de un testigo, se deberá documentar el cumplimiento de los requisitos que correspondan, incluyendo la presencia o ausencia de la condición de vulnerabilidad.

1.2.7. Toda nueva información o cambios en el protocolo que pudieran afectar la seguridad del participante o su decisión de continuar en el estudio deben comunicarse en forma verbal y escrita al participante o su representante legal a fin de obtener su consentimiento. Las nuevas hojas de información para el participante deben contener preferentemente sólo la información que ha cambiado y ser aprobadas por el CEI antes de utilizarlas, a menos que fuera necesario implementar de inmediato los cambios para seguridad del participante.

1.3. Información para el participante potencial o su representante

1.3.1. En las investigaciones observacionales que requieren de consentimiento, el participante potencial o su representante deben ser informados de lo siguiente:
(a) el título de la investigación;
(b) una constancia de que se invita al individuo a participar en la investigación y las razones por las cuales se considera apropiado hacerlo;
(c) una constancia de que la participación en la investigación es voluntaria y que el potencial participante puede rehusarse a participar o abandonar la investigación en cualquier momento, sin tener que expresar sus razones y sin pérdida de los beneficios a los que tiene derecho, por ejemplo, sin afectar la relación con su médico o con la institución donde se atiende;
(d) el propósito de la investigación, los procedimientos a los que se someterá el participante, las visitas a las que se espera que asista y la duración prevista de su participación;
(e) una constancia de que la participación en el estudio no tendrá costos para el participante;
(f) la retribución disponible para el participante por los gastos derivados de su participación. En los casos en que fuese aceptable un pago por participar, su monto y el esquema de pago;
(g) una descripción de los beneficios potenciales de la investigación para el participante. Si no se prevé un beneficio directo para el participante, esto debe expresarse específicamente;
(h) una descripción de los beneficios que se esperan de la investigación para la comunidad o sociedad en general, o su contribución al conocimiento científico;
(i) una descripción de los riesgos o molestias previsibles para el participante o su entorno y, en caso de embarazo o lactancia, para el embrión, feto o lactante;
(j) todos los compromisos que asume si aceptara participar;
(k) las medidas que se tomarán para proteger la confidencialidad de los datos personales;
(l) las limitaciones, legales o de otro tipo, a la capacidad de los investigadores para proteger la confidencialidad y las posibles consecuencias de su quebrantamiento;
(m) el compromiso de brindar respuesta oportuna a preguntas, aclaraciones o dudas sobre los procedimientos, riesgos o beneficios relacionados con la investigación;
(n) el compromiso de la comunicación oportuna al participante o a su representante de toda la información relacionada con su estado de salud, o la información sobre el estudio que pudiera afectar su seguridad o su decisión de seguir participando en el estudio y los resultados de la investigación en cuanto se encuentren disponibles;
(o) las circunstancias y/o razones previstas por las cuales se podría finalizar prematuramente la investigación o la participación de la persona, especificando que en tal caso se tomarán las medidas necesarias para proteger su seguridad;
(p) una descripción de los derechos de la persona como participante de una investigación, incluyendo el derecho a disponer de, modificar o suprimir sus datos en cualquier momento de la investigación en que lo requiera;
(q) los datos de contacto del CEI que ha aprobado la investigación;
(r) cuáles son los patrocinadores o fuentes de financiamiento de la investigación, la afiliación institucional del investigador y otros potenciales conflictos de intereses; y
(s) los datos de contacto del investigador y del CEI que aprobó el estudio.

1.3.2. En los ensayos clínicos, se deberá agregar la siguiente información específica:
(a) el número aproximado de participantes que se planea incorporar;
(b) un detalle de los beneficios reales o potenciales y los riesgos de las intervenciones de la investigación y de las alternativas disponibles en caso de no participar en la misma;
(c) una explicación acerca de las características del diseño y sus implicancias, por ejemplo, que la aleatoriedad y el enmascaramiento se aplican para evitar las influencias en el resultado y que, a consecuencia del enmascaramiento, no se le informará del tratamiento asignado hasta que el estudio se haya completado;

(d) una constancia de que las intervenciones y procedimientos del ensayo serán gratuitos para los participantes;
(e) una constancia de que se proporcionará atención médica sin costo para el participante en caso de daño relacionado con el ensayo y la naturaleza y duración de esta atención;
(f) si el participante o sus familiares dispondrán de compensación en caso de discapacidad o muerte como resultado de estos daños y a través de qué mecanismo se hará efectiva;
(g) si al finalizar la investigación el participante tendrá acceso a la intervención que resulte más beneficiosa a partir del ensayo o a otra intervención adecuada o beneficio apropiado, y cuándo y cómo estarán disponibles; y
(h) los datos de contacto del investigador y del servicio de emergencia donde será atendido en caso de evento adverso relacionado con la investigación.

1.3.3. En el caso de que el estudio incluya la obtención de muestras biológicas, el participante potencial o su representante deben recibir la siguiente información adicional:
(a) los posibles usos, directos o secundarios, de muestras biológicas obtenidas en el estudio;
(b) el destino de las muestras biológicas al finalizar el estudio, por ejemplo, su destrucción o el almacenamiento para usos futuros. En éste último caso, se deberá especificar cuáles serían los usos futuros posibles y dónde, cómo y por cuánto tiempo se almacenarán las muestras, y que el participante tiene derecho a decidir sobre esos usos futuros, a hacer destruir el material y negarse al almacenamiento;
(c) una declaración de que las muestras o los datos derivados no serán comercializados;
(d) si se pudieran desarrollar productos comerciales a partir de las muestras biológicas y si se prevé ofrecer al participante beneficios monetarios o de otra índole por ese desarrollo; y
(e) en el caso de investigación genética, que el participante tiene derecho a decidir si será o no informado de los resultados de sus estudios, siempre y cuando éstos tengan relevancia clínica y exista un curso de acción para modificar la evolución. Si fuera informado de los resultados, dónde y cómo dispondrá de consejería especializada.

B2. EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

2.1. Requisito de evaluación y excepciones

2.1.1. Un proyecto de investigación en salud humana debe someterse a la evaluación, guía y aprobación de un Comité de Ética en Investigación (CEI) independiente del investigador y del patrocinador, antes de su inicio y durante su desarrollo.

2.1.2. No requieren de la evaluación por un CEI las investigaciones que no se realizan sobre seres humanos, que utilizan datos públicamente disponibles o que se limitan al estudio de los sistemas de salud, programas sanitarios oficiales o vigilancia de la salud pública, siempre que no exista ninguna posibilidad de identificar individuos en los registros del estudio. Ejemplos de vigilancia de la salud pública son los registros de enfermedades o de efectos adversos de medicamentos ya registrados por la autoridad reguladora competente.

2.2. Objetivos y alcance de la evaluación del CEI

2.2.1. El objetivo primario de la evaluación de una investigación en salud humana por un CEI es proteger la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.

2.2.2. El CEI debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de los aspectos éticos, científicos, sociales y operativos de los estudios propuestos, fundamentada en el estado corriente del conocimiento científico y en las normas éticas aplicables.

2.2.3. Las investigaciones en salud humana deben ser evaluadas por un CEI antes de su inicio y luego al menos una vez por año hasta su finalización. Según el grado de riesgo de la misma, el CEI puede determinar intervalos más cortos. Así mismo, el CEI puede eximir del requisito de revisión anual a los estudios observacionales de bajo riesgo, según se define en A4.

2.2.4. El CEI tiene autoridad para aprobar, solicitar modificaciones, desaprobar, interrumpir o cancelar una investigación, antes y durante el desarrollo de la misma. El CEI deberá informar sus dictámenes por escrito al investigador, incluyendo las razones de la decisión.

2.2.5. El CEI debe solicitar y poner a disposición de sus miembros todos los documentos de la investigación que se requiera para una evaluación comprehensiva, incluyendo: protocolo y sus enmiendas, consentimiento informado y sus enmiendas, otra información para participantes, currículo vital actualizado del investigador, mecanismos de enrolamiento, detalle de los pagos y compensaciones previstos para participantes y el acuerdo con el patrocinador, si aplica.

2.2.6. El CEI debe evaluar si los investigadores son idóneos por formación profesional y capacitación en aspectos éticos y normativos para la conducción del estudio; y si la institución sede es adecuada para la ejecución de la investigación.

2.2.7. El CEI debe asegurarse que los potenciales participantes darán su consentimiento libre de coerción e incentivo indebido y luego de recibir toda la información de manera adecuada.

2.2.8. El CEI debe verificar que la información para los participantes sobre compensaciones y pagos previstos sea precisa, comprensible y no constituye un modo de incentivo indebido.

2.2.9. Un CEI tiene autoridad para monitorear la conducción de una investigación, incluyendo el proceso de obtención de consentimiento.

2.2.10. El CEI deberá conservar todos los documentos relevantes de las investigaciones, tales como documentos sometidos a revisión, actas de reuniones, dictámenes y comunicaciones en general, por un período de diez años luego de finalizado el estudio, y ponerlos a disposición de las autoridades sanitarias en caso de que éstas lo soliciten.

2.3. Composición

2.3.1. El CEI debe constituirse según las regulaciones y/o leyes de la jurisdicción bajo la cual se haya creado, y de manera tal que se garantice una evaluación competente y libre de sesgos e influencias de los aspectos ético, científico, social y operativo del estudio.

2.3.2. La composición del CEI deberá ser multidisciplinaria, multisectorial y balanceada en edad, sexo y formación científica y no científica. El número de miembros debe ser adecuado para cumplir su función, preferentemente impar y con un mínimo de cinco miembros titulares y al menos dos miembros suplentes o alternos para casos de ausencia de los titulares.

2.3.3. Los miembros deberán renovarse con cierta frecuencia para conjugar las ventajas de la experiencia con las de nuevas perspectivas. Los mecanismos de selección y reemplazo de los miembros deben garantizar la idoneidad, la pluralidad y la imparcialidad en la elección.

2.3.4. Los requisitos de la renovación deben incluir: nombre o descripción del responsable de hacer los nombramientos y procedimiento de selección o decisión, por ejemplo, por consenso, votación o nombramiento directo. La selección de nuevos miembros debe incluir el análisis de potenciales conflictos de intereses y requerir transparencia cuando existiera ese riesgo.

2.3.5. El CEI debe establecer en su reglamento los términos del nombramiento, incluyendo la duración, la política de renovación de la membresía y los procedimientos de descalificación, renuncia y sustitución.

2.3.6. Los miembros deben estar dispuestos a dar a conocer su nombre completo, profesión y afiliación institucional y a firmar un acuerdo de confidencialidad sobre la información de las investigaciones y las discusiones acerca de las mismas.

2.3.7. El CEI debe establecer cargos claramente definidos para optimizar su funcionamiento, por ejemplo, presidente, secretario y vocales. Se debe elegir un presidente para que conduzca las reuniones. El miembro elegido como presidente deberá tener experiencia en evaluación de investigaciones y ser competente e idóneo para tratar y ponderar todos sus aspectos.

2.3.8. Los CEI institucionales deben incluir un miembro externo que no posea vínculos con la institución y que pueda dar cuenta de los intereses de la comunidad asistida.

2.4. Funcionamiento

2.4.1. El CEI debe elaborar y actualizar procedimientos operativos estandarizados (POE) para reglamentar su composición y funcionamiento, incluyendo lo siguiente: método de selección de miembros, duración de la membresía y criterios de renovación, plan de sesiones, medios de convocatoria, quórum para sesionar, especificaciones del tipo, formato y oportunidad de los documentos que requiera para la evaluación de un proyecto, procedimientos de evaluación, de notificación y de apelación de los dictámenes, de seguimiento de los estudios y de declaración de conflictos de intereses de sus miembros. El CEI debe hacer públicos sus POE y funcionar de acuerdo a ellos.

2.4.2. El CEI deberá recibir toda la documentación que requiera para el proceso de revisión y ponerla a disposición de todos sus miembros, sin perjuicio de que pueda distribuirse entre los diferentes miembros la responsabilidad de la revisión preliminar de cada proyecto para luego someterlo a discusión del conjunto de los miembros.

2.4.3. El CEI debe establecer requisitos específicos de quórum para sus reuniones de revisión, incluyendo el número mínimo de miembros para completarlo y la distribución de profesiones y sexo. El quórum debe representar ambos sexos, ambos sectores -científico y no científico- y al menos un miembro independiente de la institución sede del estudio.

2.4.4. El CEI deberá elaborar y mantener actualizada una lista de sus miembros, indicando el nombre, edad, sexo, profesión u ocupación, posición en el CEI y relación con la institución.

2.4.5. El CEI debe dejar constancia de sus reuniones, deliberaciones y decisiones, incluyendo a los miembros que participaron de ellas y el resultado de sus votaciones.

2.4.6. El CEI podrá consultar a expertos sobre temas específicos, sean éstos científicos, éticos o sociales, pero sin otorgarle derecho a decidir sobre el proyecto. La participación y la opinión de los expertos deben documentarse.

2.4.7. Un miembro del CEI que sea a la vez investigador o parte del equipo de un proyecto no deberá participar en ninguna evaluación, deliberación o decisión acerca de ese proyecto.

2.4.8. Los CEI deben tomar en consideración una solicitud de impugnación de uno o más de sus miembros, presentada por un investigador u otra parte interesada previamente a la revisión de un proyecto, siempre que las razones se encuentren adecuadamente fundamentadas.

2.4.9. En los ensayos clínicos, el CEI debe exigir al investigador la comunicación inmediata de toda información de seguridad relevante y de cambios al protocolo que aumenten el riesgo para los participantes o que se hayan realizado para eliminar un peligro inmediato para ellos.

2.4.10. En los estudios observacionales de bajo riesgo, según se define en A4, o en el caso de propuestas de cambios administrativos o que no afecten la seguridad de los participantes de una investigación ya aprobada, el presidente del CEI o un miembro designado a tal fin pueden realizar una evaluación expeditiva de la propuesta, debiendo determinar si se requiere o no una evaluación completa del comité. Las evaluaciones expeditivas deberán documentarse e informarse al resto de los miembros.

2.5. Requisitos de solicitud

2.5.1. La solicitud de revisión ética de un proyecto de investigación debe ser presentada por el investigador calificado responsable de la conducción ética y científica de la investigación.

2.5.2. El investigador debe presentar, al menos, los siguientes documentos:
(a) nota de solicitud indicando el título del estudio y los financiamientos disponibles;
(b) protocolo del estudio identificado con número de versión y fecha;
(c) consentimiento informado;
(d) material a usarse para el reclutamiento de participantes, por ejemplo, avisos;
(e) en los ensayos clínicos de productos diagnósticos o terapéuticos, un resumen o monografía que describa los antecedentes preclínicos y clínicos;
(f) en los ensayos clínicos con patrocinio comercial o industrial, copia del acuerdo financiero con el patrocinador y del seguro o garantía de cobertura médica y de la compensación prevista en caso de daño ocasionado a los participantes por la investigación.

2.6. El proceso de revisión

2.6.1. La tarea principal del CEI es la revisión de proyectos de investigación y los documentos de apoyo. Para la revisión, los CEI deben tener en cuenta las leyes y normativas aplicables, y tomar en consideración los aspectos científicos, el mecanismo de reclutamiento propuesto, el proceso de consentimiento informado y la protección de los participantes y las comunidades involucradas, durante y después de la investigación.

2.6.2. La evaluación científica del estudio debe considerar, al menos, lo siguiente:
(a) la adecuación del diseño elegido a los objetivos, la metodología estadística y el potencial para alcanzar conclusiones sólidas del estudio y para brindar un beneficio para la sociedad;
(b) la adecuación del control o comparador propuesto, si lo hubiera;

(c) el balance entre los riesgos e inconvenientes y los beneficios potenciales y reales para los participantes y las comunidades involucradas en el estudio;
(d) justificación de la inclusión o exclusión de tratamientos concomitantes;
(e) características de la población a estudiar, incluyendo sexo, edad, etnia, educación y nivel socio-económico, entre otras;
(f) criterios específicos de inclusión y de exclusión de los participantes;
(g) los criterios para el retiro prematuro de participantes de la investigación;
(h) los criterios para suspender o finalizar prematuramente la investigación;
(i) la adecuación del centro de investigación; incluyendo equipamiento, instalaciones y, en el caso de los ensayos clínicos, acceso a atención de emergencia;
(j) la forma en que comunicarán y publicarán los resultados de la investigación.

2.6.3. Sobre el proceso de consentimiento informado, el CEI debe considerar lo siguiente:
(a) el proceso previsto para la obtención del consentimiento informado;
(b) pertinencia, claridad y precisión de la información del estudio a brindarse a los potenciales participantes o, cuando corresponda, a sus representantes;
(c) garantía de que los participantes o sus representantes recibirán información de la marcha del estudio y de sus resultados, y de que podrán preguntas o plantear quejas durante el mismo.

2.6.4. El CEI debe revisar y aprobar los siguientes recaudos para el cuidado y la protección de los participantes de la investigación:
(a) la calificación, idoneidad y experiencia del investigador para conducir la investigación;
(b) la atención médica que se proporcionará a los participantes;
(c) las medidas para minimizar los riesgos de la investigación;
(d) los procedimientos para participantes que decidan retirarse de la investigación;
(e) la garantía de acceso al tratamiento del estudio cuando concluya la investigación;
(f) la gratuidad de la participación en la investigación;
(g) la retribución prevista por viáticos o por lucro cesante para los participantes;
(h) las medidas para tratamiento y garantía de indemnización en caso de daño atribuible a la participación en la investigación;
(i) roles de las personas que tendrán acceso a los datos de los participantes y las medidas que se tomarán para asegurar la confidencialidad de la información personal.

2.6.5. El CEI debe tomar en cuenta los siguientes aspectos relacionados con la comunidad:
(a) el impacto y la relevancia de la investigación para la comunidad donde se llevará a cabo;
(b) las medidas para consultar a la comunidad o sus representantes antes y durante el estudio;
(c) la disponibilidad futura de cualquier producto exitoso de la investigación;
(d) la disponibilidad de los resultados de la investigación para las comunidades involucradas;
(e) la contribución de la investigación a los servicios de salud, por ejemplo, la capacitación de recursos humanos y provisión de materiales o equipamiento.

2.6.6. En los ensayos clínicos patrocinados por una compañía farmacéutica u otra comercial, el CEI debe verificar que el acuerdo o contrato entre investigador, institución y patrocinador:
(a) no incluye cláusulas que limiten o parezcan limitar los derechos de los participantes;
(b) no presenta inconsistencias con la información que se proveerá a los participantes ni exige acciones que se oponen a los requisitos éticos del CEI;
(c) establece que los costos del ensayo, incluyendo tratamientos y procedimientos del estudio y cobertura completa en caso de daño derivado de éstos, serán cubiertos por el patrocinador;
(d) explicita que la institución y los investigadores permanecerán indemnes en cualquier caso de reclamo por daños causados por la participación en el ensayo, en las responsabilidades que le competen al patrocinador y que, en caso de conflicto entre las partes, estos se dirimirán en tribunales locales con respecto a los centros de investigación;

(e) el patrocinador cuenta con un seguro o garantía sujeto a la legislación argentina;
(f) el presupuesto contempla de manera realista todos los costos del ensayo, de manera tal que garantice su realización y que los pagos para el investigador y su equipo sean proporcionales a la tarea y no constituyan un incentivo indebido para incurrir en falta éticas;

2.7. Toma de decisiones

2.7.1. Para tomar sus decisiones sobre los proyectos de investigación, un CEI debe considerar los siguientes procedimientos:
(a) la decisión debe tomarse sólo con quórum presente y luego de haber dispuesto de tiempo suficiente para la revisión y discusión de todos los aspectos relevantes del estudio;
(b) si un miembro del CEI tuviera un potencial conflicto de intereses respecto de un proyecto, no deberá participar en la discusión o decisión acerca de ese proyecto, dejándose constancia del retiro en las minutas correspondientes;
(c) sólo los miembros con derecho a voto pueden estar presentes al momento de la decisión;
(d) las decisiones deben tomarse siguiendo el mecanismo definido en los POE, por ejemplo, por consenso o por votación. Siempre que sea posible, es preferible que la decisión se alcance por consenso de los miembros;
(e) las decisiones pueden acompañarse de sugerencias que no posean carácter obligatorio;
(f) en casos de decisiones condicionadas, el CEI debe brindar recomendaciones claras para los cambios o acwciones requeridas y especificar el procedimiento para su nueva revisión;
(g) las decisiones negativas deben fundamentarse claramente con sus razones.

2.8. Comunicación de las decisiones

2.8.1. La decisión acerca de un proyecto de investigación debe comunicarse preferentemente dentro de un plazo de dos semanas luego de haberse tomado, incluyendo lo siguiente:
(a) nombre del CEI;
(b) el título exacto de la investigación propuesta;
(c) detalle de todos los documentos revisados, incluyendo la identificación con su número de versión y fecha de la misma;
(d) el nombre y el título del solicitante;
(e) el nombre de la institución sede de la investigación;
(f) el resultado de la revisión de manera clara y precisa;
(g) sugerencias del CEI en relación al proyecto;
(h) en caso de decisión positiva, un listado de las responsabilidades del solicitante en relación a las sugerencias del CEI y a la revisión continua del estudio, por ejemplo, la confirmación de aceptación de los requisitos impuestos, la presentación oportuna de los informes periódicos y final de la investigación, de futuras enmiendas al protocolo y al consentimiento informado y, cuando corresponda, de eventos adversos serios e inesperados;
(i) el plan del CEI para la revisión continua del proyecto durante su desarrollo;
(j) en caso de decisión negativa, una explicación clara de las razones de la misma y cuál es el procedimiento establecido para apelar la decisión;
(k) fecha y firma del presidente u otra persona autorizada del CEI;
(l) lista actualizada de los miembros del CEI, incluyendo nombre, edad, sexo, profesión u ocupación, cargo en el CEI y relación con la institución que alberga al comité.

2.9. Revisión continua

2.9.1. El CEI debe establecer procedimientos para el seguimiento de los estudios aprobados hasta su finalización, incluyendo:
(a) requisitos de quórum y procedimientos de revisión y seguimiento, que pueden diferir de lo establecido para la revisión inicial;

(b) intervalo de las revisiones de seguimiento no superior a una vez por año, aunque el plazo puede acortarse en función de la naturaleza de la investigación y de los riesgos previstos;
(c) las instancias o eventos que requieren revisión del CEI y los plazos correspondientes para su comunicación, por ejemplo, las modificaciones al protocolo o consentimiento, los eventos adversos serios e inesperados y cualquier otra información de seguridad que afecte la relación riesgo/beneficio del estudio;
(d) en caso de suspensión o finalización prematura del estudio por parte del patrocinador o del investigador, la exigencia de notificar al CEI las razones de tal acción;
(e) el requisito de presentar al CEI un informe final con los resultados del estudio.

2.10. Documentación y archivo

2.10.1. Toda la documentación y las comunicaciones de un CEI deben fecharse, numerarse y archivarse de acuerdo a procedimientos escritos. El acceso a los documentos debe restringirse al personal autorizado.

2.10.2. El archivo de los documentos relacionados a una investigación debe mantenerse por un plazo no inferior a diez años luego de la finalización o suspensión de la misma.

2.10.3. El archivo de documentos del CEI debe incluir, por lo menos, lo siguiente:
(a) documento de constitución, reglamento, POE, guías para presentación de proyectos y, si los hubiera, los informes de gestión;
(b) CV de todos los miembros del CEI;
(c) registro de todos los ingresos y gastos del CEI;
(d) programación de las reuniones;
(e) minutas de las reuniones del CEI;
(f) copia de todos los documentos recibidos para revisión inicial y continua de los estudios;
(g) comunicaciones de los resultados de las revisiones;
(h) correspondencia emitida y recibida por el CEI.

B3. REGISTRO Y SUPERVISIÓN DE COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

3.1. Propósitos y ámbito de aplicación

3.1.1. Los propósitos de registrar y fiscalizar los CEI son: a) brindar un seguro público de que la revisión ética y científica de las investigaciones en salud humana se realiza conforme a un estándar establecido; y b) asistir a los CEI para la revisión de sus procedimientos y prácticas.

3.1.2. Tomando en cuenta la organización federal del país, la responsabilidad sobre el registro y la supervisión de los CEI recae en las autoridades sanitarias provinciales, las cuales deberán crear un organismo para tal fin, o asignar la autoridad de aplicación a un organismo existente, por ejemplo, en áreas de investigación en salud, epidemiología, fiscalización general, gestión de servicios de salud o de recursos humanos.

3.1.3. Los CEI pueden conformarse a nivel central jurisdiccional o a nivel de las instituciones de asistencia e investigación, según decisión de la autoridad sanitaria de la jurisdicción. Para tal decisión, pueden considerarse la complejidad local de la red asistencial y de investigación y la presencia local de instituciones universitarias de ciencias de la salud.

3.2. Registro de CEI

3.2.1. Para registrar un CEI, la autoridad de aplicación debe solicitar, al menos, lo siguiente:
(a) nota de solicitud del presidente o coordinador del CEI;
(b) documento de creación del CEI;
(c) lista actualizada de miembros del CEI, incluyendo el nombre, fecha de nacimiento, sexo, profesión u ocupación, posición en el comité y relación con la institución;
(d) POE del CEI, los cuales deben cumplir con lo establecido en la sección B2 de ésta Guía.

3.3. Supervisión de CEI

3.3.1. Para supervisar los CEI de la jurisdicción, la autoridad de aplicación deberá elaborar los POE necesarios para tal actividad, incluyendo la designación de supervisores independientes, diseño del plan de supervisión, los documentos a revisar, las entrevistas a realizar, el modelo de informe de supervisión y la distribución de tal informe.

3.3.2. La elección del supervisor deberá garantizar lo siguiente:
(a) conocimiento y entrenamiento en prácticas de revisión ética de investigación;
(b) independencia del CEI. El supervisor debe declarar cualquier real o potencial conflicto de intereses con un CEI y, si se determinase la existencia de un sustancial conflicto de intereses, la autoridad de aplicación deberá asignar la tarea a otro supervisor;
(c) completa confidencialidad de los grupos o individuos participantes en las investigaciones y del diseño y/o datos de las investigaciones. El supervisor deberá firmar un compromiso de confidencialidad y ningún documento que surja de la supervisión deberá consignar datos o información considerados confidenciales.

3.3.3. El supervisor designado debe elaborar un plan para cada supervisión asignada, el cual debe ser comunicado al CEI previo a la visita de supervisión. El plan debe incluir:
(a) identificación del supervisor;
(b) identificación del CEI y de sus representantes a ser entrevistados;
(c) motivo (rutina o por causa específica), objetivos y alcance de la supervisión;
(d) fecha/s prevista/s y duración estimada de las actividades de supervisión;
(e) esquema de entrevistas o reuniones durante la supervisión;
(f) documentos de base para la supervisión, por ejemplo, ésta Guía y los POE del CEI;
(g) documentos del CEI que se revisarán durante la supervisión;
(h) distribución del informe de supervisión.

3.4. Conducción de la supervisión

3.4.1. La supervisión del CEI comienza con una reunión entre el supervisor y las autoridades o representantes del CEI, con los siguientes objetivos:
(a) revisión del propósito y alcances de la supervisión;
(b) revisión del plan de supervisión;
(c) discusión acerca de las prácticas de revisión ética del CEI;
(d) discusión acerca de los documentos que serán revisados;
(e) discusión acerca de los requisitos legales o reguladores aplicables a la revisión ética;
(f) confirmación de la fecha y hora de la reunión de cierre de la supervisión.

3.4.2. Durante la supervisión, el supervisor deberá revisar las instalaciones del archivo y, por lo menos, los siguientes documentos:
(a) documento de creación del CEI;
(b) POE del CEI, incluyendo las guías éticas de referencia, los requisitos de membresía y los procedimientos de selección de miembros, convocatoria a reuniones, quórum, revisión inicial, continua y expeditiva, toma de decisiones, comunicación de las decisiones y conservación de la documentación de las investigaciones y del CEI;
(c) lista de miembros actuales y sus currículos vitales;
(d) guía para la presentación de los documentos de proyectos de investigación;
(e) documentos iniciales, seguimiento y finales presentados por los solicitantes;
(f) notas de aprobación y/o seguimiento generadas por el CEI;
(g) agenda y minutas de las reuniones;
(h) informes generados por el CEI para las autoridades.

3.4.3. Luego de la supervisión, el supervisor deberá reunirse nuevamente con las autoridades o representantes del CEI para discutir los hallazgos y clarificar todas sus dudas.

3.4.4. El informe de supervisión deberá reflejar los hallazgos y la evaluación del supervisor de una manera concisa y clara y, siempre que sea posible, documentados de manera objetiva. El informe debe contener, al menos, lo siguiente:
(a) identificación del supervisor y del CEI y sus representantes;
(b) objetivos, alcance y plan de la supervisión;
(c) identificación del establecimiento, personas entrevistadas y documentos revisados;
(d) hallazgos de la supervisión;
(e) evaluación de los hallazgos realizada por el supervisor;
(f) observaciones y recomendaciones de acciones correctivas;
(g) lista de distribución del informe, incluyendo al CEI;
(h) fecha y firma del supervisor.

3.5. Informe final de supervisión

3.5.1. El CEI es responsable de determinar, iniciar y completar las acciones recomendadas por el supervisor en su informe inicial. El plan de acciones correctivas y sus plazos de ejecución deberán comunicarse al organismo oficial de supervisión.

3.5.2. El supervisor deberá preparar un plan de seguimiento de las acciones implementadas en el CEI, previo acuerdo con sus representantes, y elaborar un informe final de supervisión con el informe inicial más una evaluación de las acciones efectivamente implementadas.

B4. ENSAYOS CLÍNICOS

4.1. Objetivo

4.1.1. Esta sección establece los procedimientos para realizar ensayos clínicos de productos o procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos realizados únicamente con el objetivo de obtener nuevos conocimientos para la mejor atención de la salud. En el caso de los estudios de farmacología clínica con fines de registro y regulación, estos se hayan sujetos al Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica - Disposición 6677/10 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

4.2. Responsabilidades del investigador

4.2.1. El investigador es la persona que conduce un ensayo clínico en un centro de salud y que participa en el diseño, análisis y comunicación del mismo.

4.2.2. El investigador debe ser idóneo por formación y experiencia para conducir un ensayo clínico, según conste en su currículo vital.

4.2.3. El investigador puede constituir un equipo de colaboradores calificados y entrenados en todos los requisitos aplicables para llevar a cabo la investigación y delegarles algunas de sus funciones pero conservando la responsabilidad de supervisar su desempeño. La aptitud de los colaboradores debe estar documentada en sus currículos vitales actualizados.

4.2.4. El investigador deberá mantener una lista actualizada de sus colaboradores, indicando el nombre, función delegada, fecha de inicio de actividades y registro de firmas.

4.2.5. El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en esta guía, las normativas en materia de investigación de la autoridad sanitaria jurisdiccional y el protocolo del ensayo.

4.2.6. El investigador deberá garantizar la adecuación de la infraestructura del centro y de los instrumentos, equipos e insumos a utilizar para el ensayo clínico.

4.2.7. El mecanismo previsto de reclutamiento debe ser aprobados por el CEI, incluyendo los avisos en cualquier medio de comunicación. Los avisos no deben indicar en forma implícita ni explícita que el producto en investigación es eficaz o seguro o que es equivalente o mejor que otros productos existentes.

4.2.8. Se recomienda que el investigador implemente un proceso de control de calidad durante la obtención y registro de datos con el fin de asegurar que el mismo se conduce y documenta según el protocolo y que los datos se procesan correctamente y son confiables.

4.3. El protocolo del ensayo

4.3.1. El protocolo es el documento que describe los antecedentes, la justificación, objetivos, diseño, análisis estadístico, procedimientos de medición, intervenciones y las consideraciones éticas y administrativas de un estudio. Esta Guía describe la estructura e información mínima que debería contener el protocolo de un ensayo clínico.

4.3.2. Información general, antecedentes y justificación
(a) título completo del estudio y versión del protocolo;
(b) identificación de los investigadores y centros de investigación;
(c) fuentes de financiamiento;
(d) resumen del protocolo;
(e) descripción del problema a investigar y estado actual del conocimiento;
(f) propósito y relevancia de la investigación propuesta.

4.3.3. Aspectos metodológicos
(a) descripción de los objetivos generales y específicos del ensayo, las hipótesis o preguntas de investigación, sus supuestos y sus variables;
(b) diseño del estudio y justificación de su elección;
(c) mecanismos de asignación aleatoria y enmascaramiento, incluyendo los procedimientos de apertura del enmascaramiento en caso de emergencia, si corresponde;
(d) número previsto de participantes, incluyendo los cálculos sobre la potencia de la prueba;
(e) criterios de inclusión y exclusión de participantes, incluyendo criterios diagnósticos;
(f) criterios de retiro de los participantes;
(g) descripción de las pruebas estadísticas y herramientas informáticas a utilizar;
(h) parámetros de eficacia a medir, incluyendo los instrumentos y métodos de medición;
(i) criterios de eficacia;
(j) criterios para el análisis de la información de seguridad;
(k) criterios para el manejo de datos faltantes, excluidos y espurios;
(l) criterios de inclusión o exclusión de participantes en el análisis;
(m) criterios para la cancelación del ensayo.

4.3.4. Intervenciones en estudio
(a) descripción de las intervenciones en investigación;
(b) en los ensayos de medicamentos se debe indicar dosis, frecuencia, vía de administración y duración del tratamiento y del seguimiento de seguridad;
(c) en los ensayos de productos biológicos o biotecnológicos, la metodología de identificación y de valoración que asegure la uniformidad del preparado a estudiar;
(d) medicamentos permitidos y no permitidos;
(e) mecanismos de provisión y/o administración de la intervención experimental. El protocolo deberá especificar los procedimientos a seguir para su manejo, almacenamiento e inventario, incluyendo su entrega y devolución de los participantes y su disposición final.
(f) criterios de suspensión del tratamiento;
(g) tratamientos de rescate previsto y seguimiento en caso de falla o de eventos adversos;

4.3.5. Aspectos éticos
(a) especificación de que la investigación será revisada por un CEI;
(b) procedimientos para la obtención del consentimiento informado;
(c) procedimientos para proteger la confidencialidad de los participantes;
(d) detalles de la cobertura y compensación por daño disponibles para los participantes;
(e) justificación de pagos o compensaciones por gastos disponibles para los participantes;
(f) previsión de acceso al finalizar el ensayo a la intervención identificada como beneficiosa en el ensayo, o a una alternativa apropiada, o a otro beneficio adecuado;
(g) justificación del uso de placebo, si corresponde;
(h) justificación de la realización de la investigación en un grupo vulnerable, si corresponde;
(i) posibles conflictos de intereses.

4.3.6. Aspectos administrativos
(a) registro y comunicación de datos clínicos;
(b) procedimiento de registro y notificación al CEI de eventos adversos;
(c) manejo de los documentos del ensayo;
(d) plan y derechos de publicación de los resultados.

4.3.7. Los cambios que se realicen en el protocolo aprobado por el CEI deben ser justificados en función de su potencial impacto sobre los participantes y la validez científica del estudio; y requieren de la aprobación del CEI antes de su implementación, excepto cuando se hayan realizado para preservar la seguridad de los participantes.

4.4. Protección del participante del ensayo

4.4.1. El investigador es responsable del proceso de obtención del consentimiento informado de todos los participantes, aún cuando haya delegado esta función a un miembro de su equipo. El personal que obtenga el consentimiento informado debe estar capacitado para ello.

4.4.2. Antes de solicitar el consentimiento informado, el investigador deberá evaluar en cada potencial participante una posible condición de vulnerabilidad económica, educativa, cultural o social, a fin de determinar la necesidad o no de la presencia de un testigo independiente en el proceso de consentimiento.

4.4.3. El investigador deberá garantizar que cada participante tendrá acceso a su información de salud y a los resultados del estudio cuando se encuentren disponibles, y que su derecho a la confidencialidad estará protegido en todo momento.

4.4.4. En caso de intervenciones en salud que impliquen riesgos para el embarazo, embrión o feto, se deberán considerar las siguientes precauciones:
(a) las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de ese riesgo antes de dar su consentimiento para participar en el estudio y de la necesidad de comunicar inmediatamente al investigador si sospecharan estar embarazadas en cualquier momento del estudio;
(b) la realización a las mujeres en edad fértil de una prueba de embarazo previa al ingreso al estudio y luego en cada visita de control prevista en el protocolo;
(c) una prueba de embarazo positiva implicará la exclusión de la potencial participante o, si ya estuviere participando, la suspensión preventiva de la intervención, si corresponde. En caso de embarazo, el investigador deberá orientar a la participante para recibir atención apropiada;
(d) el investigador debería asegurar el acceso de las participantes a métodos anticonceptivos adecuados, respetando en lo posible su libertad de elección y controlando luego su adherencia. Cuando se verifique falta de adherencia, la participante debe ser excluida de la investigación.

4.4.5. Un profesional médico u odontólogo, según corresponda, debe estar a cargo del cuidado de la salud de los participantes en el transcurso del estudio.

4.4.6. En caso de que el estudio ponga en peligro la integridad o la salud del participante, por ejemplo, por reacción adversa o por falla terapéutica, el investigador deberá tomar todos los recaudos para hacer cesar la exposición al riesgo.

4.4.7. El uso de placebo en grupo control deberá justificarse adecuadamente en sus aspectos metodológico y ético. Las estrategias de adición a terapia estándar, uso por periodos cortos y rescate rápido son recomendables en este tipo de diseño.

4.4.8. El investigador debe asegurar que los participantes recibirán atención médica apropiada en caso de eventos adversos relacionados con la investigación, la cual debe estar disponible en cualquier momento que lo requieran. En caso de diagnosticarse una enfermedad intercurrente mediante un procedimiento de la investigación, el investigador deberá orientar al participante para obtener la atención que necesite.

4.4.9. Cuando se prevea una modificación en el protocolo o se haya obtenido información que pudieran incidir en la seguridad de los participantes o su decisión de permanecer en el ensayo, se debe solicitar un consentimiento antes de implementar el cambio o de continuar el estudio.

4.4.10. Las intervenciones o procedimientos experimentales no deben tener ningún costo para los participantes, independientemente de la existencia o no de financiamiento específico para el ensayo. Esto no impide que, por tratarse de investigaciones científicas no comerciales, los tratamientos o procedimientos que el participante requiera por su enfermedad sean cubiertos por su cobertura habitual de salud.

4.5. Supervisión del ensayo

4.5.1. Antes de iniciar la investigación, el investigador debe contar con la aprobación escrita de un CEI. Para tal fin, el investigador debe remitirle toda la documentación que éste solicite, incluyendo el protocolo y sus enmiendas, documentos del consentimiento y sus enmiendas, y toda la información disponible referida a las intervenciones en estudio.

4.5.2. Para llevar a cabo la investigación, el investigador deberá obtener la autorización de la máxima autoridad de la institución sede o de la autoridad designada por ella.

4.5.3. El investigador deberá comunicar al CEI las reacciones adversas serias e inesperadas a la intervención del estudio y todo otro evento que afecte significativamente el ensayo y/o el riesgo para los participantes.

4.5.4. El investigador deberá informar al CEI acerca del avance del ensayo con una frecuencia mínima anual. El informe periódico debe contener, como mínimo, el número de participantes incorporados, en seguimiento y retirados, lista codificada de participantes, eventos adversos serios y su relación supuesta con la intervención en estudio y las desviaciones al protocolo relevantes para la seguridad de los participantes observadas durante el periodo.

4.6. Intervenciones en estudio

4.6.1. En ensayos con productos no definidos o regidos por la Buena Práctica de Laboratorio o la Buena Práctica de Fabricación, por ejemplo, los productos de origen biológico, se deberá establecer en el protocolo las pautas de desarrollo y control y los procedimientos para su uso.

4.6.2. El investigador deberá manejar, indicar y/o administrar la intervención experimental de la manera establecida en el protocolo. El investigador o su delegado deberán instruir a cada participante sobre el uso correcto del/los productos en investigación, asegurarse que lo haya comprendido y luego verificar en cada visita clínica que haya cumplido las instrucciones.

4.6.3. Si el estudio utiliza un método de enmascaramiento, el protocolo deberá especificar un procedimiento de decodificación para situaciones de emergencia.

4.6.4. En caso de que el investigador suministre y/o administre la intervención experimental, deberá llevar un registro de su entrega y/o administración a los participantes, con el objeto de demostrar el cumplimiento del protocolo.

4.7. Registro de datos clínicos

4.7.1. El protocolo deberá describir los procedimientos diseñados para la obtención y registro de los datos clínicos de los participantes, como así también el método de codificación de los datos para preservar su confidencialidad.

4.7.2. El investigador deberá respetar la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos del estudio tanto en las historias clínicas como en formularios o planillas de registro de datos clínicos que se utilicen, como así también la confidencialidad de la información de los participantes.

4.7.3. En caso de utilizarse aparatos automatizados para realizar mediciones del estudio, tales como electrocardiogramas y espirometrías, se debe obtener y archivar en la historia clínica un documento fuente impreso identificable del procedimiento realizado.

4.8. Los documentos esenciales del ensayo

4.8.1. El investigador deberá conservar los documentos del ensayo en un lugar seguro, bajo llave y con acceso restringido al personal autorizado.

4.8.2. Los documentos esenciales del ensayo deberían conservarse durante diez años a partir de su finalización, tomando las medidas necesarias para prevenir la pérdida o la destrucción accidental de los mismos.

4.8.3. Los documentos considerados esenciales del ensayo son los siguientes:
(a) protocolo aprobado por el CEI;
(b) consentimiento informado aprobado por el CEI;
(c) mecanismo de reclutamiento aprobado por el CEI, si lo hubiera;
(d) nota de aprobación del estudio por el CEI, indicando los documentos aprobados: protocolo y versión, consentimiento informado y versión, mecanismo de reclutamiento, etc.;
(e) nota de autorización de la máxima autoridad de la institución sede del estudio;
(f) lista fechada de miembros y cargos del CEI;
(g) planilla de delegación de funciones del investigador a su equipo;
(h) currículos vitales del investigador y su equipo;
(i) enmiendas al protocolo aprobadas por el CEI, si las hubo;
(j) enmiendas al consentimiento informado aprobadas por el CEI, si las hubo;
(k) notas de aprobación del CEI de enmiendas al protocolo y consentimiento, si las hubiera;
(l) notificaciones al CEI de las reacciones serias e inesperadas a las intervenciones en estudio u otra información de seguridad;
(m) informes periódicos y final presentados al CEI;
(n) lista de identificación de participantes;
(o) planillas de contabilidad del producto de investigación, si corresponde;
(p) consentimientos informados firmados;
(q) documentos primarios de datos, tales como historias clínicas, registros de laboratorio y de farmacia, diarios de participantes, informes de imágenes y las imágenes mismas, etc.;
(r) documentación del procesamiento de los datos obtenidos.

GLOSARIO

AUTONOMÍA: capacidad de autodeterminación de una persona para tomar una decisión de manera libre y voluntaria, según sus propios valores, intereses y preferencias, y siempre que cuente con la información necesaria para evaluar todas las opciones.

BUENA PRÁCTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (BPIC): conjunto de requisitos de procedimientos para el diseño, conducción, registro, análisis, monitoreo, auditoría e informes de ensayos clínicos llevados a cabo para sustentar el registro de productos farmacéuticos para uso humano, con el propósito de garantizar que se protegen los derechos y la integridad de los participantes y que los datos y los resultados obtenidos son confiables y precisos.

BUENA PRÁCTICA DE FABRICACIÓN (BPF): estándar para garantizar una producción uniforme que satisfaga requisitos de identidad, actividad y pureza de los productos.

BUENA PRÁCTICA DE LABORATORIO (BPL): estándar de organización y de tareas de laboratorio bajo los cuales los estudios se planifican, realizan, registran, controlan y exponen.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI): organización que actúa en su ámbito de competencia, independiente del patrocinador y el investigador, integrada por profesionales médicos o científicos y miembros no médicos o no científicos y cuya función es proporcionar una garantía pública de la protección de los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de los participantes en un estudio, a través, entre otras cosas, de la revisión del protocolo del estudio, el proceso de consentimiento informado y la idoneidad del investigador.

CONFLICTO DE INTERÉS: se considera un conflicto de intereses toda vez que un interés primario, tal como el bienestar de un paciente o la validez de una investigación, puede verse afectado por un interés secundario, tal como una ganancia económica, prestigio profesional o rivalidades personales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO: proceso por el cual una persona confirma su decisión libre y voluntaria de participar en una investigación, después de haber sido informada acerca de todos sus aspectos relevantes. El consentimiento informado se documenta por medio de la firma de un formulario específico.

DATO FUENTE: información sobre hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades, necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio clínico y documentada en registros originales o copias de ellos certificadas por su responsable, denominados documentos fuente. El dato fuente debe ser atribuible, legible, exacto y contemporáneo.

DATO PERSONAL: información de cualquier tipo referida a personas físicas o de existencia ideal determinadas o determinables.

DATO SENSIBLE: dato personal que revela el origen racial o étnico, opiniones políticas, convicciones religiosas, filosóficas o morales, afiliación sindical e información referente a la salud o a la vida sexual. Estos datos sólo pueden tratarse cuando medien razones de interés general autorizadas por ley o con finalidades estadísticas o científicas cuando no puedan ser identificados sus titulares.

DOCUMENTOS ESENCIALES: documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados.

DOCUMENTOS FUENTE: documentos y registros originales de los datos clínicos usados en un estudio, tales como historias clínicas, registros de laboratorio o farmacia, informes de imágenes y las imágenes mismas, diarios de participantes, datos registrados en instrumentos automatizados, medios magnéticos o microfilm y negativos fotográficos. Incluye a las copias certificadas por una persona autorizada o legalizadas por escribano público.

ENSAYO CLÍNICO: ver INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

ENSAYO CLÍNICO DE TERAPIAS CELULARES: la investigación experimental que se realiza en pacientes para establecer la tolerancia, la seguridad y/o la eficacia de un producto basado en células o tejidos humanos, luego de haberse demostrado su potencial terapéutico y su seguridad en estudios preclínicos. La obtención y procesamiento de células y tejidos debe asegurar, a través de procedimientos validados, la ausencia de condiciones de transmisibilidad de agentes infecciosos, priones, enfermedades genéticas o cáncer al huésped.

ENSAYO CLÍNICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA: la investigación experimental que se realiza para establecer la seguridad y efectividad de un dispositivo médico en seres humanos. La investigación debe establecer las indicaciones, contraindicaciones y precauciones para el uso del dispositivo. Si el equipo, aparato, dispositivo o instrumento médico implica el uso de una técnica innovadora, deberá ser validado contra un comparador.

ENSAYO CLÍNICO DE VACUNAS: investigación experimental que permite establecer la tolerancia, seguridad, inmunogenicidad y/o eficacia de una vacuna en individuos voluntarios, sanos o enfermos. Puede corresponder a una de las siguientes fases: (a) Fase I: primer estudio en seres humanos para evaluar tolerancia, seguridad y efectos biológicos; (b) Fase II: estudios que determinan la respuesta de anticuerpos (inmunogenicidad) provocada por la vacuna; y (c) Fase III: estudios controlados, con un número elevado de voluntarios, con el objeto de evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad y la seguridad a mayor escala.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO: estudio de la distribución y los determinantes de sucesos o situaciones relacionados con la salud en poblaciones específicas. Un estudio epidemiológico se basa principalmente en la observación y no requiere de procedimientos invasivos más allá de preguntas y exámenes médicos de rutina, tales como análisis de laboratorio o radiografías, por lo cual este tipo de estudios supone riesgos mínimos para los participantes. Los estudios epidemiológicos pueden ser observacionales o experimentales. Los observacionales, a su vez, pueden ser de tres subtipos: de corte transversal, de caso-control y de cohorte.

Un estudio de corte transversal se realiza generalmente sobre una muestra aleatoria de una población con el objetivo de evaluar aspectos de la salud de una población, o probar hipótesis sobre las posibles causas de enfermedades o presuntos factores de riesgo.

Un estudio de caso-control compara el antecedente de exposición al riesgo entre pacientes que presentan una afección determinada (casos) con el mismo antecedente de exposición a ese riesgo entre las personas que comparten con los casos características como la edad y el sexo, pero no presentan dicha afección (controles). La diferencia entre casos y controles en cuanto a la frecuencia de exposición al riesgo ocurrida en al pasado pueden analizarse estadísticamente para probar las hipótesis sobre las causas o sobre los factores de riesgo.

Un estudio de cohorte o longitudinal o prospectivo identifica y observa durante un período determinado a personas con diferentes niveles de exposición a uno o varios factores de riesgo, y las tasas de ocurrencia de la afección o enfermedad se comparan en relación con los niveles de exposición. Se trata de un método de investigación más sólido que los otros dos casos pero exige el análisis de un gran número de personas durante mucho tiempo y es además costoso.

Un estudio epidemiológico experimental es aquel en el cual el investigador selecciona a los grupos de individuos o poblaciones con criterios de elegibilidad, interviene de manera activa sobre la variable independiente o predictora, y observa y analiza los cambios que se producen en la variable dependiente o de desenlace a consecuencia de la intervención. Si se comparan dos intervenciones se contrasta la hipótesis de investigación frente a una hipótesis nula.

ESTUDIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA: estudio sistemático científico realizado con medicamentos o productos biológicos sobre individuos voluntarios, sanos o enfermos, con el propósito de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos (eficacia) y/o identificar reacciones adversas (seguridad) y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos. Sinónimo: Ensayo de Farmacología Clínica.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO: investigación conducida en más de una institución o centro de investigación pero siguiendo un mismo protocolo.

EVENTO ADVERSO (EA): cualquier ocurrencia médica desfavorable en un participante de un ensayo clínico, asociada temporalmente con la intervención experimental aún cuando no se establezca relación causal necesaria. Incluye cualquier signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad.

EVENTO ADVERSO SERIO (EAS): cualquier ocurrencia desfavorable en el transcurso y el contexto de una investigación sobre un producto o procedimiento diagnóstico o terapéutico que resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en incapacidad o invalidez persistente o significativa, es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o es médicamente significativa según un criterio médico. Lo precedente se aplica sin que sea necesaria la existencia presumible de nexo causal entre la aplicación del producto o tratamiento y el evento adverso.

GRUPO CONTROL: grupo que se utiliza como comparador e indica qué ocurre cuando no está presente la variable o la intervención que se desea estudiar.

INSTITUCIÓN O CENTRO DE INVESTIGACIÓN: cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica u odontológica donde se realizan los estudios clínicos.

INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL: investigación en la cual el investigador selecciona a los individuos con criterios de inclusión y exclusión, interviene de manera activa sobre la variable independiente o predictora, y observa y analiza los cambios que se produzcan en la variable dependiente o de desenlace a consecuencia de la intervención. Cuando se comparan dos intervenciones se contrasta la hipótesis de investigación frente a una hipótesis nula. Las intervenciones sobre la salud pueden ser: medicamentos de síntesis, productos biológicos o biotecnológicos, dispositivos médicos, técnicas quirúrgicas, etc. Sinónimo: Ensayo clínico.

INVESTIGACIÓN OBSERVACIONAL: investigación en la cual no se interviene sobre la variable independiente o predictora y sólo se observan las posibles relaciones con la variable dependiente o de desenlace. La selección de los participantes no la hace el investigador, sino la naturaleza: sano o enfermo, con o sin factor de riesgo; usuario o no usuario de un servicio o de un programa de salud, etc. Se reconocen dos subtipos de investigaciones observacionales:

Investigación descriptiva o exploratoria: descripción cuantitativa o cualitativa de hechos o fenómenos observados, sin plantear una hipótesis. Ejemplos: estudios de prevalencia, de corte transversal, demográficos, sociológicos, etc.

Investigación analítica: se plantea una hipótesis que puede ser de asociación, de riesgo o de causalidad y se contrasta esa hipótesis frente a una hipótesis nula. La variable predictora es el factor de riesgo y la variable de desenlace es la enfermedad. El investigador sólo analiza la frecuencia de aparición de las variables pero no interviene sobre ellas.

INVESTIGADOR: individuo responsable de la conducción de la investigación en el centro de investigación. Si es un equipo el que realiza la investigación en un centro, el investigador es el responsable del equipo y se denomina investigador principal. El investigador principal puede delegar tareas a su equipo pero conserva su responsabilidad de supervisión.

PARTICIPANTE: individuo sano o enfermo que participa en una investigación o contribuye a la investigación con sus datos personales o muestras biológicas.

PATROCINADOR: persona física o jurídica responsable del inicio, gestión y financiación de un ensayo clínico.

PLACEBO: sustancia inerte o tratamiento o procedimiento simulado que se administra a un grupo control en los ensayos clínicos con el fin de proveer una medición basal para el estudio, reduciendo el sesgo por efecto de sugestión.

POBLACIÓN VULNERABLE: grupo de individuos con incapacidad mental o legal para comprender las características de una investigación o para expresar su voluntad o que por una condición social, cultural, educativa o económica desfavorable posee mayor susceptibilidad a ser influenciado por la expectativa de recibir un beneficio por participar en la investigación (incentivo indebido) o a ser víctima de una amenaza de parte de los investigadores u otros en situación de poder en caso de rehusarse a participar (coerción).

PRINCIPIO ACTIVO: sustancia química de origen natural, biológico o sintético que posee un efecto farmacológico específico y se usa en medicina humana por su potencial terapéutico.

PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARIZADOS (**POE**)**:** conjunto escrito de instrucciones con el objeto de lograr uniformidad en la ejecución de una función específica.

PROTOCOLO: documento que describe los antecedentes, fundamento, propósito, objetivos, diseño, metodología, plan estadístico, consideraciones éticas y organización de un estudio.

REPRESENTANTE LEGAL: individuo autorizado por Código Civil o por leyes aplicables que actúa como representante de un potencial participante que es incapaz o incompetente para otorgar el consentimiento informado de una investigación.

TESTIGO INDEPENDIENTE: persona independiente del investigador y de su equipo que participa en el proceso de obtención del consentimiento informado como garantía de que en él se respetan los derechos e intereses de un potencial participante vulnerable por su condición cultural, educativa, social o económica.