



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**LEGISLACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA INVESTIGACIÓN
CLÍNICA PARA LATINOAMÉRICA Y AMÉRICA DEL NORTE**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

DAVID GUARDIAN RELLSTAB



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Inés Fuentes Noriega
VOCAL: M. en C. Lauro Misael Del Rivero Ramírez
SECRETARIO: M.C. Erandi Citlalli Molina Enríquez Simón
1er. SUPLENTE: M. en C. Marcela Mirelle Marín Aguilar
2° SUPLENTE: I.Q. Jorge Rafael Martínez Peniche

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: EDIFICIO H “MARIO MOLINA”,
CIRCUITO MARIO DE LA CUEVA, CIUDAD UNIVERSITARIA, 04510, CIUDAD DE MÉXICO,
DELEGACIÓN COYOACÁN**

ASESOR DEL TEMA:

M.C. Erandi Citlalli Molina Enríquez Simón

SUSTENTANTE:

David Guardian Rellstab

ÍNDICE

Resumen	4
Siglas y abreviaturas	5
Introducción	6
Planteamiento	12
Justificación	12
Objetivos	13
Metodología	13
Legislación internacional sobre Consentimiento Informado.....	14
Buenas Prácticas Clínicas	14
Legislación nacional sobre Consentimiento Informado en el continente americano	20
Canadá	21
EUA	23
México	24
Costa Rica	30
Guatemala	34
Argentina	38
Brasil.....	43
Chile.....	46
Colombia.....	49
Ecuador	53
Perú	57
Venezuela.....	63
República Dominicana.....	67
Panamá	68
Puerto Rico.....	69
Análisis	70
Conclusiones.....	73
Anexo I	74
Glosario	76
Referencias	78

RESUMEN

La investigación clínica tiene como objetivo demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos que están en proceso de salir a la venta y con ayuda de diferentes regulaciones, instituciones e instrumentos aseguran la calidad científica de los datos y garantizan que los ensayos clínicos se lleven a cabo de manera ética. Las buenas prácticas clínicas surgen alrededor de los siguientes principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia (Beauchamp, 2008), dichas prácticas nos ayudan a salvaguardar la integridad física y mental de los sujetos de investigación. Uno de los instrumentos utilizados para que lo anterior se cumpla es el Consentimiento Informado, proceso mediante el cual un sujeto confirma su voluntad de participar en un estudio de investigación clínica, una vez que ha sido informado sobre todos los aspectos relacionados a la investigación, los potenciales riesgos y beneficios que pueden presentarse, así como el manejo de su información y es documentado mediante una Forma de Consentimiento Informado, dicho proceso, es la manifestación de la autonomía del paciente, la cuál puede ser susceptible en algunas situaciones como lo es en poblaciones vulnerables (personas que están bajo un régimen, analfabetas, situación económica desfavorable, menores de edad), o en general cuando hay coerción.

Dado la necesidad de globalizar la información obtenida en estos ensayos, se implementaron las normas de buenas prácticas clínicas las cuales armonizan la manera en que se lleva a cabo la investigación clínica y adicionalmente existen regulaciones locales que se adaptan a los países que las emiten. Por lo tanto, se realizará una revisión y análisis de la legislación nacional con respecto al Consentimiento Informado de una muestra de países del continente americano, lo que permitirá confirmar que en dicha normatividad se consideran los principios éticos fundamentales establecidos internacionalmente por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Sigla/Abreviatura	Nombre
ABRACRO	Asociación Brasileña de Organizaciones Representativas de Investigación clínica/ <i>Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica</i> (Brasil)
AMM	Asociación Médica Mundial
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)
BPC/GCP	Buenas Prácticas Clínicas/ <i>Good Clinical Practice</i>
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research (FDA)
CDER	Center for Drug Evaluation and Research (FDA)
CE	Comité de Ética
CEP/CONEP	Comité de Ética/ <i>Comité de Ética em Pesquisa</i> ; Comisión Nacional de Ética en Investigación/ <i>Comissão Nacional de Ética em Pesquisa</i> (Brasil)
CI	Consentimiento Informado
CITI	Iniciativa de Capacitación Institucional Colaborativa/ <i>Collaborative Institutional Training Initiative</i> (EUA)
CNS	Consejo Nacional de Salud/ <i>Conselho Nacional de Saúde</i> (Brasil)
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (México)
EUA	Estados Unidos de América
FCI	Forma de Consentimiento Informado
FDA	Administración de Drogas y Alimentos/ <i>Food and Drug Administration</i> (EUA)
ICH	Consejo Internacional para la Armonización/ <i>International Council for Harmonisation</i>
IEC	Comité Independiente de Ética/ <i>Independent Ethics Committee</i>
IFPMA	Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones de Productos Farmacéuticos/ <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations</i>
IMT	Tribunal Militar Internacional
INS	Instituto Nacional de Salud (Perú)
IRB	Junta de Revisión Institucional/ <i>Institutional Review Board</i>
LESCO	Lengua de Señas Costarricense
LGS	Ley General de Salud (México)
NOM	Norma Oficial Mexicana
REPEC	Registro Peruano de Ensayos Clínicos

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica es la investigación en la que se estudian personas, datos o muestras de tejido de personas para entender la salud y la enfermedad, por lo tanto, ayudan a encontrar nuevas y mejores formas de detección, diagnóstico, tratamiento y prevención de una enfermedad (National Cancer Institute, 2019). Un ensayo o estudio clínico se considera un tipo de investigación clínica, es sistemático, sigue el método científico y tiene como objetivo encontrar o verificar los efectos y reacciones adversas del producto de investigación, así como estudiar su farmacocinética, excepto en dispositivos médicos, teniendo como fin el establecimiento de su eficacia y seguridad, así mismo dado que la demostración previa de seguridad y eficacia es un requisito que antecede la comercialización de un nuevo medicamento, existen normas nacionales e internacionales que aseguran la solidez científica y ética de la investigación (Organización Panamericana de la Salud, 2005). De acuerdo con Emanuel, Wendler y Grady (2008), se han establecido ocho principios que muestran un marco de referencia para guiar a la investigación clínica a través de una conducta ética: sociedad colaborativa, es decir que la comunidad sea partícipe y observador de los estudios para evitar cualquier abuso; que los resultados puedan brindar información útil y de valor social; que la información obtenida tenga validez científica; selección justa de los sujetos, para minimizar el riesgo e identificar si hay vulnerabilidad en los grupos o sujetos a investigación; la relación riesgo-beneficio siempre debe ser favorable para el sujeto de investigación; el protocolo clínico debe ser revisado de manera independiente, es decir, por un Comité de Ética (CE), para minimizar la posibilidad de que los investigadores tengan conflicto de interés y asegurar la transparencia ante la comunidad; respeto por los participantes desde que son considerados como candidatos, durante el ensayo, al finalizar y en el seguimiento post-ensayo; y por último el Consentimiento Informado (CI), cuyo objetivo es mostrar respeto por la autonomía de las personas sujetas a investigación.

Mientras tanto las disposiciones legales referentes a la ética en la investigación clínica, no están dirigidas precisamente a la protección contra riesgos, si no que demuestran el respeto y protección de la autonomía de los individuos y la dignidad

personal, al permitirles decidir el participar y contribuir en la investigación clínica. Para obtener un Consentimiento Informado válido se requiere que la persona tenga la capacidad de entender y tomar decisiones o tomar las acciones pertinentes en caso de que esto no sea posible, ya que debe ser voluntario y sin coerción para asegurar la dignidad personal incluso en sujetos que no pueden actuar de manera autónoma como lo son personas con demencia severa, menores de edad o grupos vulnerables como comunidades que pertenecen a minorías, encarcelados, soldados, entre otros. Cada uno de estos elementos es necesario para asegurar que los individuos tomen decisiones racionales y libres al respecto, determinando sí el ensayo clínico está en consonancia con sus intereses.

Por otro lado se pueden definir siete puntos de referencia necesarios para cumplir el principio de Consentimiento Informado:

- Primero, los procesos de reclutamiento y los incentivos para los participantes deben ser consistentes con las prácticas culturales, políticas y sociales de los potenciales participantes.
- Segundo, la información escrita y verbal que será comunicada debe ser sensible a la cultura, lenguaje y contexto de los participantes.
- Tercero, la comunicación de información relevante para el estudio de investigación debe ser completa y precisa, pero no excesiva e innecesaria.
- Cuarto, algunas investigaciones implican reclutar individuos que no son capaces de dar su consentimiento debido a su edad, incapacidad mental u otras razones, en estos casos se deben considerar estrategias para obtener el consentimiento a través de un representante legal.
- Quinto, cuando se requiera obtener el consentimiento en otra esfera o nivel por ejemplo, pareja del participante, líderes de comunidades o representantes de comunidades vulnerables, previo al consentimiento de los individuos, con algunas excepciones que implican emergencia no es aceptable suprimir el consentimiento individual por el consentimiento colectivo.

- Sexto, los investigadores deben utilizar procedimientos de consentimiento aceptables dentro del contexto local, mientras se aseguran que un observador independiente verifica la participación voluntaria del individuo.
- Finalmente se debe asegurar que los individuos están conscientes de su derecho y que son libres de negarse a participar o retirarse de la investigación sin implicación alguna (Emanuel et al., 2008).

Sin embargo no fue hasta después de la Segunda Guerra mundial que se comenzó a tener una idea al respecto del Consentimiento Informado. Después del procesamiento de los principales criminales de guerra nazis y de forma paralela a la promulgación de la Declaración Universal de Derechos Humanos de 1948, el Tribunal Militar Internacional (IMT) emitió los Principios de Nuremberg, que reconoce que existen crímenes contra la paz, crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad, la sentencia final que se emitió en 1947 también establece el Código de Nuremberg, una declaración de 10 puntos diseñados para proteger los derechos y el bienestar de los sujetos de investigación, el primero de ellos establece el requerimiento absoluto de obtener el consentimiento voluntario del participante en la experimentación con humanos y define al consentimiento conteniendo cuatro características fundamentales: voluntario, competente, informado y comprensible. El Código de Nuremberg es el primer documento que informa acerca de los códigos éticos sobre la investigación con seres humanos y es considerado por muchos el código legal y de derechos humanos con mas autoridad en materia de experimentación humana (Annas y Grodin, 2008). Por otro lado la Declaración de Helsinki, titulada "Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica con seres humanos", es una política oficial de la Asociación Médica Mundial (AMM) sobre investigación médica de alcance global (Ashcroft, 2008). Promulgada en 1964, ha sido revisada siete ocasiones, la más reciente en 2013, además de dos notas aclaratorias emitidas en 2002 y 2004, se trata de una declaración de principios éticos para la investigación médica en seres humanos que toma en cuenta la investigación sobre datos e información humana identificable, información al

respecto de riesgos, beneficios en la investigación clínica, Consentimiento Informado, uso de placebo, población vulnerable y seguimiento de sujetos que requieren continuar alguna intervención o tratamiento identificado como benéfico en el ensayo. De forma consistente con el mandato de la AMM la declaración está dirigida principalmente a los médicos, pero la AMM alienta a otros participantes que están involucrados en investigaciones médicas con seres humanos a que adopten dichos principios (World Medical Association, 2013). Así mismo en orden cronológico encontramos el Informe de Belmont, documento breve que trata los principios morales relacionados a la investigación clínica y ha proporcionado un marco básico para analizar los problemas éticos que surgen durante la misma. Fué publicado en 1978 por la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y del Comportamiento (Comisión Nacional) y es especialmente conocido por su marco de principios morales básicos, llamados "Principios de Belmont". La Comisión Nacional identificó tres principios generales como la base de la investigación: el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia, la concepción que subyace a la presentación de estos principios y su uso fue la siguiente: el respeto por las personas se aplica al Consentimiento Informado, la beneficencia a la evaluación de riesgo-beneficio, y la justicia a la selección de los participantes de la investigación. De esta manera, cada principio moral hace, en un dominio específico de responsabilidad, una concepción general que perdura hasta hoy de la relación entre los principios morales abstractos y la ética de la investigación (Beauchamp, 2008).

Como fue descrito al inicio, es necesario tener una evaluación independiente de los medicamentos antes de su comercialización para asegurar su seguridad y eficacia, estas evaluaciones ocurrieron en diferentes momentos y regiones sin embargo en muchos casos fue debido a tragedias, como la de la talidomida en Europa en los años sesenta. En la mayoría de los países, en las décadas de 1960 y 1970 ocurrió un aumento en el número de reglamentos y directrices para informar y evaluar los datos sobre seguridad, calidad y eficacia de nuevos medicamentos, la industria se estaba volviendo más internacional y buscaba nuevos mercados globales, sin embargo, la divergencia en los requisitos técnicos

de un país a otro hacia necesario duplicar muchos procedimientos costosos y que consumían tiempo para comercializar nuevos productos a nivel internacional.

La armonización de los requerimientos regulatorios de la investigación clínica se aplicó en Europa en la década de 1980 y demostró que era factible, al mismo tiempo discusiones al respecto se dieron entre Europa, Japón y Estados Unidos y hasta 1989 con el acercamiento a la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones de Productos Farmacéuticos (IFPMA) para discutir una iniciativa conjunta de la industria reguladora sobre la armonización internacional, se concibió el Consejo Internacional para la Armonización o ICH (ICH, harmonisation for better health, 2018). Desde la creación del Consejo en 1990 ha evolucionado gradualmente ya que primero se desarrollaron los lineamientos de ICH sobre temas de seguridad, calidad y eficacia, luego en el año 2000 se convirtió en un punto clave, la necesidad de expandir la comunicación y la difusión de información sobre las directrices de ICH con regiones no pertenecientes a la misma. Ahora en su tercera década de actividad, la atención de ICH se dirige a extender los beneficios de armonización más allá de las regiones adherentes a ICH, la asociación resultante establece una asamblea como el órgano rector general con el objetivo de montar un escenario que permita a las autoridades regulatorias de la industria farmacéutica y, en particular, a las organizaciones de la industria interesadas, participar más activamente en el trabajo de armonización de la ICH. Finalmente en 2015 el Consejo Internacional para la Armonización se estableció como una asociación internacional, una entidad legal según la legislación suiza (ICH, harmonisation for better health, 2018).

Las guías emitidas por ICH están divididas en cuatro categorías y los códigos de temas se asignan de acuerdo a dichas categorías: calidad, seguridad, eficacia y multidisciplinarias. El trabajo realizado por ICH bajo el encabezado de eficacia se refiere al diseño, la realización, la seguridad y el informe de los ensayos clínicos, también cubre nuevos tipos de medicamentos derivados de procesos biotecnológicos y el uso de técnicas farmacogenéticas / farmacogenómicas, dentro de esta sección se encuentra la guía E6: Buenas Prácticas Clínicas o E6: BPC, cuya primera revisión fue emitida en 1996. Las BPC describen las

responsabilidades y expectativas de todos los participantes en la realización de ensayos clínicos, incluidos investigadores, monitores, patrocinadores y comités de ética, además cubre aspectos de monitoreo, informes y archivo de ensayos clínicos y contempla secciones sobre los Documentos Esenciales y el Manual del Investigador (ICH Guidelines, 2018). Adicionalmente los principios éticos que rigen las Buenas Prácticas Clínicas, están fundamentados y son dirigidos principalmente a la Declaración de Helsinki y a los tres principios básicos establecidos en el Informe de Belmont, dado lo anterior se considera que las BPC deben ser la base para la aprobación y la realización de los ensayos clínicos, por consiguiente lo referente a la regulación del Consentimiento Informado se encuentra esta guía, la cuál se modificó en 2016 con un Apéndice Integrado para fomentar la implementación de enfoques para el diseño, la realización, la supervisión, el registro y la presentación de informes de los ensayos clínicos mientras se continúa asegurando la protección de los sujetos de investigación y la confiabilidad de los resultados de los ensayos, además de la actualización en las normas sobre registros electrónicos y documentos esenciales destinados a aumentar la calidad y la eficiencia de los ensayos clínicos. Además en 2018, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) anunció una nueva versión en la que se considera el “pensamiento actual” de la misma: E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to E6(R1). En dicha actualización que resulto de la colaboración entre el Consejo y la FDA, se analizan nuevamente los enfoques para el diseño, la realización, la supervisión, el registro y la generación de informes de ensayos clínicos, así como las normas actualizadas sobre registros electrónicos y documentos esenciales (CITI Program, 2018).

PLANTEAMIENTO

Los acuerdos internacionales sirven para armonizar la manera en que se lleva a cabo la investigación clínica de manera global, dan pauta a las recomendaciones para regular el Consentimiento Informado, consideran los principios éticos universales y, por ende, cada país implementa en su legislación la esencia de estos acuerdos adaptándolos a sus necesidades y las de su población.

JUSTIFICACIÓN

En el siglo XXI la investigación clínica es una actividad económica muy relevante en muchos países que beneficia además a poblaciones con distintos padecimientos y que permite generar respuestas innovadoras a las enfermedades que aquejan a la humanidad. Este tipo de investigación implica inherentemente la obligatoriedad de ceñirse a principios éticos y legales que la humanidad ha desarrollado y empleado desde el siglo pasado.

Los lineamientos globales para la investigación clínica están en constante actualización. Esto genera la necesidad de mantener una constante atención por parte de los distintos países para actualizar y armonizar su legislación local. Analizar el enfoque que cada país tiene en su normativa con respecto al Consentimiento Informado, permite constatar la evolución de los conceptos sobre investigación clínica y al mismo tiempo la consistencia de los principios éticos subyacentes.

OBJETIVOS

Determinar cuales son los países que realizan investigación clínica de manera regular en el continente americano y lo que consideran en su legislación sobre Consentimiento Informado.

Presentar y analizar la legislación de aquellos países del continente americano que conducen investigación clínica de manera regular y que cuentan con una legislación establecida para el Consentimiento Informado.

Contrastar la legislación local de estos países con los acuerdos internacionales vigentes para el Consentimiento Informado.

METODOLOGÍA

La determinación de países que llevan a cabo investigación clínica de manera regular se llevo a cabo a través de la base de datos ClinTrials⁽¹⁾ y se seleccionaron aquellos países del continente americano que tienen un registro histórico de al menos 100 estudios hasta el mes de Abril de 2019.

Como punto de comparación internacional para la legislación al respecto del Consentimiento Informado se utilizó la guía E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1).

Respecto a la legislación local del Consentimiento Informado se consideró toda norma, decreto, reglamento, ley, acuerdo, guía o manual, que cada país no adherente a ICH emite a través de sus organismos de gobierno o ministerios de salud. Para los países adherentes a ICH se redirige a la Guía de BPC y cualquier otra política que contengan.

⁽¹⁾ ClinTrials o Clinical Trials, es una base de datos de estudios clínicos financiados con fondos públicos y privados realizados en todo el mundo, la cual pertenece a la Biblioteca Nacional de Medicina y a los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América (ClinicalTrials.gov).

Legislación internacional sobre Consentimiento Informado

Como punto de comparación internacional de la regulación al respecto del Consentimiento Informado, se utilizó la guía E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1), que corresponde a la última revisión emitida en 2018 (ICH, FDA, CDER, CBER, 2018). La sección 4.0 contempla responsabilidades y actividades a realizar por el investigador y la subsección 4.8 corresponde a los lineamientos referentes para la armonización de los requerimientos del Consentimiento Informado, los cuales son presentados sin alteración para realizar el análisis correspondiente. Por otro lado la guía considera dos comités: Junta de Revisión Institucional (IRB) y Comité Independiente de Ética (IEC), de manera genérica y debido a que algunos países solo contemplan un comité, se considerará como Comité de Ética. A continuación, se presenta la sección descrita:

“BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

4.8 Consentimiento Informado de los sujetos de investigación

4.8.1 Previo al inicio del ensayo, el investigador principal debe tener la aprobación/opinión favorable emitida por el CE de la Forma de Consentimiento Informado (FCI) y cualquier otra información que será proporcionada a los sujetos.

4.8.2 Cualquier nueva información que sea proporcionada a los sujetos ya sea a través de una nueva forma de Consentimiento Informado o cualquier material, deberá ser previamente revisada por el investigador y el CE deberá emitir la aprobación/opinión favorable. El sujeto o su representante legal deberá ser informado en tiempo y forma sobre cualquier información que sea decisiva para continuar participando en el estudio.

4.8.3 El investigador o el equipo de trabajo no deben obligar o influir de manera excesiva a un sujeto a participar o continuar participando en un ensayo clínico.

4.8.4 La información oral y escrita relacionada al protocolo y la FCI no podrán contener lenguaje que cause al sujeto o a su representante legal renunciar o que parezca renunciar a cualquier derecho legal, ni que libre o parezca librar al investigador, la institución o al patrocinador de la responsabilidad por negligencia.

4.8.5 El investigador o la persona designada por él, debe informar al sujeto o a su representante legal de manera completa, sobre cualquier aspecto pertinente del ensayo incluida la información escrita y la aprobación/opinión favorable del CE.

4.8.6 El lenguaje utilizado en la información oral y escrita y en la FCI, no debe ser técnico, debe ser práctico y entendible para el sujeto o su representante legal y el testigo en caso aplicable.

4.8.7 Antes de obtener el Consentimiento Informado, el investigador o la persona designada, debe proveer al sujeto o su representante legal el tiempo suficiente y la oportunidad para preguntar acerca de los detalles del ensayo y decidir participar o no en el ensayo. Todas las preguntas sobre el ensayo deben ser respondidas de manera satisfactoria.

4.8.8 Previo a la participación del sujeto en el ensayo, la FCI debe ser firmada y fechada por el mismo o por su representante legal, y por la persona que conduce el Consentimiento Informado.

4.8.9 Si el sujeto o su representante legal son incapaces de leer, un testigo imparcial debe estar presente durante toda la discusión del CI.

Después de que toda la información escrita, incluida la FCI, es leída y explicada por el testigo y una vez que se ha consentido oralmente al sujeto o a su representante legal y que haya firmado y fechado la FCI en caso de poderlo hacer, el testigo debe firmar y fechar la FCI. Al firmar, el testigo da fe que la información contenida en la FCI y cualquier otra información escrita fue adecuadamente

explicada, aparentemente entendida y que el CI fue libremente dado por el sujeto o su representante legal.

4.8.10 La FCI, el CI y cualquier otra información escrita proporcionada a los sujetos de investigación debe incluir información o explicación de lo siguiente:

- a) Que el ensayo implica investigación.*
- b) El propósito del ensayo.*
- c) Los tratamientos del ensayo y la probabilidad de aleatorización en la asignación de cada tratamiento.*
- d) Los procedimientos del ensayo, incluidos aquellos que son invasivos.*
- e) Las responsabilidades del sujeto.*
- f) Aquellos aspectos experimentales del ensayo.*
- g) Los riesgos o inconvenientes razonablemente previsibles para el sujeto y, cuando aplique, al embrión, feto o lactante.*
- h) Los beneficios esperados y en caso de no haber beneficios clínicos para el sujeto, éste debe estar consciente.*
- i) El(los) procedimiento(s) alternativo(s) o el(los) tratamiento(s) que puede(n) estar disponibles para el sujeto y, sus beneficios y riesgos.*
- j) La compensación y/o el tratamiento disponible para el sujeto en caso de lesión relacionada al ensayo.*
- k) El pago anticipado al sujeto, si es el caso, por participar en el ensayo.*
- l) Los gastos anticipados al sujeto, si es el caso, por participar en el ensayo.*
- m) Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que puede rechazar su participación o retirarse del ensayo en cualquier momento, sin penalización o pérdida de beneficios previamente adquiridos.*
- n) Que el(los) monitor(es), auditor(es), CE y las autoridades regulatorias tendrán acceso directo a los registros médicos del sujeto para verificación de los procedimientos o de los datos, sin violar la confidencialidad del sujeto dentro de los límites establecidos por la ley y las regulaciones aplicables. Y que al firmar la FCI el sujeto o su representante autoriza dicho acceso.*

- o) Los archivos/registros que identifiquen al sujeto permanecerán confidenciales y, dentro del alcance permitido por las leyes o regulaciones aplicables, no serán públicamente disponibles. Si los resultados del ensayo se publican, la identidad del sujeto permanecerá confidencial.*
- p) Que el sujeto o su representante legal serán oportunamente avisados si nueva información, que pueda influir en su decisión de permanecer en el estudio, está disponible .*
- q) La(s) persona(s) a contactar para mayor información acerca del ensayo, los derechos de los sujetos y en caso de una lesión o daño ocasionada por el ensayo.*
- r) Las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales la participación del sujeto en el ensayo puede terminar.*
- s) La duración esperada de la participación del sujeto en el ensayo.*
- t) El número aproximado de sujetos involucrados en el ensayo.*

4.8.11 Previo a la participación en el ensayo, el sujeto o su representante legal, debe recibir una copia de la FCI firmada y fechada y de cualquier otra información escrita brindada a los sujetos, así como de cualquier actualización a los mismos.

4.8.12 Cuando un ensayo clínico, terapéutico o no, incluye sujetos que solo pueden ser enrolados con el consentimiento de su representante legal (por ejemplo, menores o pacientes con demencia severa) el sujeto debe ser informado acerca del ensayo en el grado de entendimiento compatible para él y si es capaz deberá firmar y fechar la FCI.

4.8.13 Un ensayo clínico no terapéutico (por ejemplo, cuando en un ensayo no hay beneficios clínicos anticipados para el sujeto), debe ser llevado a cabo en sujetos que hayan firmado, fechado y dado personalmente su consentimiento.

4.8.14 Como excepción al punto anterior, los ensayos clínicos no terapéuticos se puede realizar en sujetos con el consentimiento de un representante legal en las siguientes condiciones:

- a) Los objetivos no pueden ser alcanzados por medio de un ensayo en sujetos que puedan dar su Consentimiento Informado personalmente.*
- b) Los riesgos previsibles en los sujetos son bajos.*
- c) El impacto negativo en el bienestar del sujeto es mínimo y reducido.*
- d) El ensayo no está prohibido por la ley*
- e) La aprobación/opinión favorable del CE es expresamente solicitada en la inclusión de tales sujetos, y la aprobación/opinión favorable escrita cubre este aspecto.*

Dichos ensayos, a menos que haya una excepción justificada, deben ser conducidos en pacientes que tengan la condición o enfermedad para la cual el producto de investigación está dirigido. Los sujetos en estos estudios deben ser monitoreados de manera cercana y deben ser descartados si parecen estar excesivamente angustiados.

4.8.15 En situaciones de emergencia, donde el sujeto no pueda dar su consentimiento, debe obtenerse a través de su representante legal si esta presente, en caso contrario, para enrolar al sujeto se deben obtener las mediciones descritas en el protocolo, con una aprobación/opinión favorable emitida por el CE, para proteger los derechos, seguridad y bienestar del sujeto, así como para asegurar la conformidad con los requerimientos regulatorios. El sujeto o su representante debe ser informado acerca del ensayo cuanto antes y consentir apropiadamente para continuar en el mismo.”

Por otro lado, la legislación nacional de ciertos países contempla información acerca de la póliza e indemnización dentro de lo referente al Consentimiento

Informado, dicho contenido en la Guía E6 no es descrito en la sección del Investigador pero sí en la del Patrocinador (5.0):

“5.8 Indemnización a los sujetos e investigadores

5.8.1 Si es solicitado por los requerimientos regulatorios aplicables, el patrocinador debe proporcionar un seguro o debe indemnizar (cobertura legal y financiera) al investigador / a la institución contra las reclamaciones que surjan del ensayo, excepto cuando se trate de reclamaciones que surjan por negligencia o malas prácticas.

5.8.2 Las políticas y procedimientos del patrocinador deben absorber los costos del tratamiento de los sujetos en caso de lesiones relacionadas al ensayo, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

5.8.3 Cuando los sujetos a investigación reciben indemnización, el método y la forma de compensación deben cumplir con los requisitos regulatorios aplicables.”

Legislación nacional sobre Consentimiento Informado en el continente americano

Los países incluidos en esta sección fueron aquellos que en el continente americano conducen investigación clínica de manera regular, esto significa que hasta Abril de 2019 tienen registrados en ClinTrials al menos 100 estudios.

Por otro lado contemplando los países no adherentes a ICH, se considero como legislación del CI toda norma, decreto, reglamento, ley, acuerdo, guía, manual, entre otros, que cada nación emite a través de organismos de gobierno y donde contiene información relacionada al Consentimiento Informado. Además, debido a que algunos países presentan legislaciones más sólidas que otras respecto a investigación clínica y, en el caso de países adherentes a ICH, se redirige a la Guía de BPC, así mismo, se incluye de manera breve cualquier otra política que dichas naciones contengan. En total se seleccionaron 15 países, de los cuales, 13 cuentan con legislación local y/o son adherentes a ICH:

- Canadá
- EUA
- México
- Costa Rica
- Guatemala
- Argentina
- Brasil
- Chile
- Colombia
- Ecuador
- Perú
- Venezuela
- Puerto Rico

Por lo tanto Republica Dominicana y Panamá no cuentan con legislación local vigente ni son adherentes a ICH.

CANADÁ

La institución encargada de regular la salud en Canadá es *Health Canada*, que usualmente no se involucra en la supervisión de los ensayos clínicos, ya que se delega a los Comités de Ética, sin embargo en algunas circunstancias debe participar el CE de *Health Canada* y en cualquier caso este país adopta las guías emitidas por ICH, ya que son reconocidas oficialmente por el gobierno de Canadá (Government of Canada). Así mismo, además de ser un país adherente a ICH, existe un documento para regular los ensayos clínicos titulado, *Guidance Document For Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications*, creado para guiar la solicitud de autorización de un ensayo y para mostrar las responsabilidades del patrocinador, al respecto del Consentimiento Informado nos redirige a la guía de Buenas Prácticas Clínicas emitida por ICH, específicamente la sección 4.8 y al documento nombrado *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans* (Health Canada) la cual es una política conjunta emitida por las tres agencias Federales de Investigación en Canadá e incluye un capítulo que trata sobre Consentimiento Informado. Dicho capítulo describe el CI desde el punto de vista ético, ya que menciona a detalle que el consentimiento debe ser voluntario, informado, documentado y ser un proceso en curso, así mismo establece que el consentimiento precederá a la recopilación o acceso a los datos de investigación, que hacer en caso de hallazgos incidentales, es decir, situaciones no previstas que pueden poner en riesgo al sujeto, así como en situación de daño crítico. Además considera la posibilidad de modificar el consentimiento para fines de la investigación, siempre que se informe al sujeto y se otorgue la libertad de dejar de participar en la misma o retirar su consentimiento a cualquier nivel, como lo es el uso de su información o muestras biológicas, sin poner en riesgo la seguridad del sujeto, esto con el fin de considerar otros aspectos de participantes en circunstancias vulnerables, investigación clínica en instituciones públicas, situaciones donde se puede exceptuar el requisito de consentimiento previo a cualquier intervención, en investigaciones donde no se pueda proporcionar toda la información a los sujetos o sea requisito que ellos no sepan a detalle la manera en la que el ensayo funciona, por ejemplo en ciencias

sociales, o por algún motivo meramente relacionado a la investigación. Finalmente puntualiza que se debe asegurar la capacidad de toma de decisiones por parte de los participantes para comprender la información relevante sobre el proyecto de investigación y para visualizar las potenciales consecuencias de su decisión de participar o no, indicando sus preferencias sobre la futura participación en la investigación en caso de que pierda la capacidad de toma de decisiones (TCPS2, 2014).

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

La investigación que involucra seres humanos en Estados Unidos está regulada por la FDA y dado que es un país adherente a ICH, sigue los principios establecidos en las Buenas Prácticas Clínicas incluyendo lo referente a la protección de los sujetos humanos, y son reconocidos como requisito crítico para la conducta ética de la investigación. Así mismo la FDA colabora con ICH y como se observa, la última versión de la Guía E6(R2) BPC fue elaborada en conjunto con la FDA, dado lo anterior, lo referente a la legislación del Consentimiento Informado para este país se encuentra en la sección 4.8 de la Guía de Buenas Prácticas Clínicas ya descrita previamente (U.S Food & Drug Administration).

MÉXICO

La legislación mexicana contiene una norma oficial que trata sobre investigación clínica *Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos*, que junto con la *Ley General de Salud (LGS)* y el *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*, contemplan la regulación del Consentimiento Informado, presentada a continuación. Por otro lado, dado que la legislación mexicana no menciona ningún tipo de adherencia a ICH, o implementación oficial de la guía E6(R2) BPC, es importante mencionar que la *NOM-012-SSA3-2012* describe lo siguiente:

Una vez que se ha cumplido con las disposiciones de carácter obligatorio que establece el marco jurídico-sanitario mexicano, quienes realizan investigación para la salud en seres humanos; deberán adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética (p.3).

Requisitos generales

El Consentimiento Informado se otorga a través de una Forma de Consentimiento Informado, firmado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el sujeto acepta participar voluntariamente en una investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz sobre los riesgos y beneficios esperados, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna (NOM-012-SSA3-2012).

La atención médica a una persona a cambio de otorgar su consentimiento para participar o continuar en una investigación no podrá ser condicionada y por otro lado el sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, podrán retirar en cualquier momento su consentimiento; si esto sucede el investigador principal debe asegurar que el sujeto de investigación continúe recibiendo el

cuidado y tratamiento sin costo alguno, hasta que se tenga la certeza de que no hubo daños directamente relacionados con la investigación. El investigador principal podrá retirar al sujeto de investigación para que deje de participar en ella, si considera que el riesgo es mayor que el beneficio y adicionalmente para garantizar la seguridad del sujeto de investigación, al término de ésta, el investigador principal deberá proveer lo necesario para que se continúe con el tratamiento y cuidados, y por otro lado, investigador y CE deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, durante el desarrollo de la investigación y en las fases de publicación o divulgación de los resultados (NOM-012-SSA3-2012).

Forma de Consentimiento Informado

La Carta o Forma de Consentimiento Informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto de investigación, y deberá cumplir con las especificaciones establecidas en el reglamento mencionado anteriormente (NOM-012-SSA3-2012). Para que el Consentimiento Informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representantes legal deberá recibir una explicación clara, completa, y que pueda comprenderla, sobre al menos las siguientes especificaciones:

- La justificación y los objetivos de la investigación.
- Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.
- Las molestias o los riesgos esperados.
- Los beneficios que puedan observarse.
- Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

- La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
- El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.
- La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños, directamente causados por la investigación.
- Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

El documento debe ser llenado por duplicado, dejando una copia con el sujeto o su representante legal, y deberá ser firmada por dos testigos, indicando los nombres, dirección y la relación que tienen con el sujeto de investigación. El CE será el primero en revisar y en su caso aprobar la FCI, que será elaborada por el investigador principal (Reglamento de la LGS), y posteriormente dicha FCI debe contar con la aprobación explícita de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La FCI debe incluir información clara sobre la gratuidad de los procedimientos o tratamientos; la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación; la disponibilidad del tratamiento médico gratuito (aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación); y el investigador deberá abstenerse de obtener personalmente el Consentimiento Informado de aquellos sujetos que se encuentren ligados a él por algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación (NOM-012-SSA3-2012).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

En el caso de que sea requerido determinar la capacidad mental de un individuo

para otorgar su consentimiento, el investigador principal deberá evaluar su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, de acuerdo a los parámetros aprobados por el CE, así mismo en caso de que la capacidad mental de un sujeto hubiere variado en el tiempo, el Consentimiento Informado de éste o de su representante legal, deberá ser evaluado por un grupo de profesionistas y un observador que no tenga relación con la investigación, para asegurar que el mecanismo de obtención del consentimiento es idóneo y válido. Finalmente cuando un enfermo psiquiátrico es internado en una institución como sujeto de investigación, será necesario obtener la aprobación previa de la autoridad que conozca del caso (Reglamento de la LGS).

Investigación en Grupos Subordinados

La investigación en aquellos grupos en los que el Consentimiento Informado pueda ser influenciado por alguna autoridad deberá participar en el CE uno o más miembros de la población en estudio, que sea capaz de representar los valores morales, culturales y sociales del grupo en cuestión, además de vigilar que la participación, el rechazo o retiro de su consentimiento durante el estudio, no afecte su situación escolar, laboral, militar o la relacionada con el proceso judicial al que estuvieran sujetos y las condiciones de cumplimiento de sentencia, en su caso. Los resultados de la investigación no deben ser utilizados en perjuicio de los individuos participantes, la institución de atención a la salud y los patrocinadores deberán tomar la responsabilidad del tratamiento médico relacionado a los daños ocasionados y, en su caso, de la indemnización que legalmente corresponda por las consecuencias directas de la investigación (Reglamento de la LGS).

Investigación en Comunidades

Las investigaciones en comunidades serán posibles cuando el beneficio esperado para ésta sea asegurado razonablemente, cuando los estudios efectuados en escala menor no hayan producido resultados concluyentes y por establecimientos que cuenten con la autorización de la Secretaría. El investigador principal deberá obtener la aprobación de las autoridades de salud y otras autoridades civiles de la comunidad a estudiar, además de obtener la carta de Consentimiento Informado

de los individuos que se incluyan en el estudio y cuando los individuos no tengan la capacidad para comprender las implicaciones de participar en una investigación, el CE podrá autorizar o no que el Consentimiento Informado de los sujetos sea obtenido a través de una persona confiable con autoridad moral sobre la comunidad, sin embargo la participación de los individuos será voluntaria. En todas las investigaciones en comunidades, el diseño experimental deberá ofrecer las medidas prácticas de protección para los individuos y asegurar que se obtendrán resultados válidos, haciendo participar el mínimo de sujetos que sea representativo y las consideraciones éticas aplicables a la investigación sobre individuos deberán ser extrapoladas al contexto de la comunidad en los aspectos pertinentes (Reglamento de la LGS).

Investigación en mujeres en edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y recién nacidos; de la utilización de embriones, óbitos y fetos y de la fertilización asistida.

Cuando se trate de mujeres en edad fértil, se debe asegurar que las mujeres no están embarazadas y se deben disminuir las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación. Para realizar investigaciones en mujeres embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia, en nacimientos vivo o muertos, embriones, óbitos o fetos y para la fertilización asistida, se requiere obtener la carta de Consentimiento Informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso; el consentimiento del cónyuge sólo podrá omitirse en caso de incapacidad o imposibilidad para proporcionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o, bien, cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido (Reglamento de la LGS).

Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos

En toda investigación que implique seres humanos, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad, la protección de sus derechos y bienestar, se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen, se deberá realizar sólo cuando

el conocimiento a generar no pueda obtenerse de otra manera y deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos. Cuando el diseño experimental incluye aleatorización de tratamientos, deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación y en el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el CE podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito, o cuando se trate de investigaciones sin riesgo⁽²⁾, el Consentimiento Informado puede no llevarse a cabo. (Reglamento de la LGS).

Seguridad física y jurídica del sujeto de investigación

La seguridad del sujeto durante el seguimiento y en caso de daños a la salud derivados de la investigación o de la interrupción de la misma, es responsabilidad del establecimiento, del investigador principal y del patrocinador, en caso de que el sujeto presente signos y síntomas de comorbilidad, el investigador deberá evaluar si el sujeto permanecerá en el estudio. Por otro lado no está permitido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella y además los sujetos tienen derecho a la protección de sus datos personales, al acceso, rectificación y cancelación de los mismos, así como a manifestar su oposición, en los términos que fijen la ley (NOM-012-SSA3-2012).

⁽²⁾ Revisar, *Investigación sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor que el mínimo* en glosario.

COSTA RICA

La regulación referente al Consentimiento Informado en Costa Rica se encuentra en la *Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 9234* y el *Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 39061-S*, donde establece la siguiente información.

Requisitos generales

La participación de un individuo en una investigación requerirá el consentimiento expreso, específico, escrito y firmado o con la huella digital, de este o de su representante legal y de un testigo imparcial. El Consentimiento Informado es el proceso mediante el cual una persona confirma voluntariamente, su deseo de participar en una investigación, su objetivo es proteger a los participantes y no podrá ser un mecanismo para proteger legalmente al investigador o al patrocinador. La información deberá estar en el idioma del sujeto, en un lenguaje apropiado, comprensible, veraz, claro y preciso sobre la naturaleza de la investigación, los procedimientos, los riesgos y beneficios, otras opciones terapéuticas o diagnósticas, la confidencialidad de la información recabada y sobre sus derechos, de manera que comprenda y tome la decisión de participar o no, de forma libre, voluntaria y consciente, sin coerción, coacción, amenaza, fraude, engaño, manipulación o cualquier otro tipo de presión. Esto implica que se deberá garantizar que el sujeto cuente con el tiempo y las condiciones apropiados para comprender correctamente la información.

Por otro lado el Consentimiento Informado y cualquier modificación a este deberá ser aprobado por el CE, antes de ser aplicado en los sujetos y solo se podrá eximir la firma del mismo en algunos casos aprobados por el CE y cuando se trate de investigaciones observacionales. Adicionalmente está establecido que los participantes en una investigación clínica tendrán derecho a disfrutar gratuitamente, si aún lo requieran, de los tratamientos preventivos, terapéuticos y diagnósticos generados por el estudio, si se ha demostrado que son beneficiosos para la salud (Ley N° 9234, 2015). Cuando participen personas con discapacidad visual o auditiva el investigador debe dar la información en formatos accesibles y

apropiados en común acuerdo con el participante, como lectura oral, sistema braille, formatos escritos, Lengua de Señas Costarricense (LESCO) u otros, los cuales deben ser aprobados por el CE (Reglamento N° 39061-S, 2015).

Forma de Consentimiento Informado

La información en el documento de Consentimiento Informado debe ser escrita de manera entendible para los participantes y debe contener al menos:

- Declaración de que el estudio involucra investigación.
- Identidad del responsable de la investigación y de sus colaboradores.
- Objetivos y propósito de la investigación.
- Fuente de financiamiento del proyecto de investigación.
- Número aproximado y características de las personas que van a participar.
- Duración esperada de la participación de la persona.
- Procedimientos que se van a seguir.
- En caso de obtención de muestras de sangre y otro tipo de material biológico, debe existir el consentimiento adicional. En caso de que se deban almacenar se debe indicar dónde, por cuánto tiempo y con qué fines.
- Efectos secundarios, riesgos y molestias conocidas.
- Medidas a tomar ante molestias o eventos adversos que se presenten.
- Medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el participante sufra algún daño como consecuencia de la investigación.
- Descripción de los beneficios esperados para el participante o para otros.
- Manifestación de la confidencialidad de la información y las medidas que se tomarán para asegurarla.
- Información sobre las personas que tendrán acceso a los registros para verificar procedimientos y datos de la investigación.
- Medidas para mantener la confidencialidad de los resultados de la investigación, así como la información de las personas participantes al momento de la divulgación de los resultados.
- Indicar cualquier potencial uso futuro de los resultados de la investigación.

- Declaración de que la participación es voluntaria y que la persona puede retirarse de la investigación en cualquier momento sin complicación.
- Compensación económica por alimentación o transporte, si aplica.
- Información de contacto en caso de tener preguntas o dudas.
- La fecha, la hora, el nombre, la firma del participante o de su representante legal, del investigador responsable de consentir y del testigo imparcial.

Adicionalmente la legislación establece que, el consentimiento debe incluir información sobre el tratamiento a utilizar, la probabilidad de asignación a cada tratamiento; precauciones con hombres y mujeres en edad reproductiva y seguimiento que se dará a la mujer y al producto, en caso de haber quedado embarazada durante la participación en la investigación; si se continuará el tratamiento al finalizar el estudio y además información relativa a la póliza de seguro (Ley N° 9234, 2015).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

Cuando participen personas con discapacidad cognoscitiva, declarada judicialmente, únicamente podrá realizarse cuando se prevea que los resultados puedan producir beneficios reales o directos para su salud, o cuando no se puedan obtener resultados en individuos capaces de otorgar su consentimiento, excepto cuando el objetivo de la investigación sea contribuir a la comprensión de la enfermedad o a un resultado beneficioso para otras personas con la misma enfermedad o condición y que represente un riesgo mínimo al sujeto (Ley N° 9234, 2015).

Investigación en grupos subordinados

Cuando se realice investigación en personas o grupos que se encuentren bajo autoridad de los investigadores o la de un tercero, o en situaciones de dependencia que puedan vulnerar o afectar su autonomía, se deberá asegurar que la investigación se realice con el propósito de lograr un beneficio para el grupo subordinado bajo estudio, que no sea posible su realización en grupos de

población no subordinada y que la investigación supone un riesgo o carga mínimos para las personas incluidas en el estudio (Ley N° 9234, 2015).

Investigación en comunidades

Se deben respetar las características étnicas, culturales y sociales de la comunidad o grupo poblacional al que pertenezcan, así como se deberán adaptar el diseño y los procedimientos del estudio a las costumbres de cada comunidad. Serán permitidas cuando el objetivo es tratar y beneficiar a la comunidad en alguna dolencia propia y característica de ésta o en otra de alta prevalencia y el consentimiento de cada participante deberá darse en la lengua originaria, en caso de que no comprenda el español. Así mismo la investigación deberá contar con la aprobación de un CE que sesionó con la presencia de un representante de la comunidad, elegido por la misma (Ley N° 9234, 2015).

Investigaciones clínicas con mujeres embarazadas o en período de lactancia

Solo podrán participar en un ensayo clínico si no es posible obtener resultados a través de mujeres no embarazadas o en periodo de lactancia, y deberá involucrar un riesgo mínimo para la salud de los sujetos, del producto de la concepción en cualquiera de las etapas del embarazo o del lactante, o que el beneficio supere el riesgo, y, cuando el objetivo de la investigación sea obtener nuevos conocimientos en beneficio de otras mujeres o del producto de la concepción en cualquiera de las etapas del embarazo o del lactante (Ley N° 9234, 2015).

Póliza de seguro e indemnización

La póliza de responsabilidad civil deberá proteger a los participantes de los daños y perjuicios derivados de la investigación, durante el período que dure, desde el inicio de la investigación y por dos años, como mínimo, después de que finalice la participación del participante en la investigación y el Ministerio de Salud reglamentará el proceso que garantice el acceso de los participantes a los beneficios que ofrece el aseguramiento de las investigaciones en salud (Ley N° 9234, 2015).

GUATEMALA

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala emitió el más reciente documento de la *Regulación de la Investigación clínica en Humanos* (Normativa Técnica Número 74, 2015). Dicho documento contiene información al respecto de la legislación del Consentimiento Informado sin embargo no incluye ningún numeral que sea particular del mismo, pero trata sobre ello a diferentes niveles. Por otro lado establece que los ensayos clínicos deben ceñirse a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y los sucesivos instrumentos que actualicen los referidos postulados, así como el Reporte Belmont y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas emitidas por ICH.

Requisitos generales y Forma de Consentimiento Informado

El Consentimiento Informado es definido por la ley de Guatemala como el proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente, en un documento escrito, su decisión de participar en un ensayo clínico después de haber sido informado debidamente de todos los aspectos del ensayo tales como su naturaleza, importancia, implicaciones, riesgos, tratamientos alternativos de los que se dispone, confidencialidad de la información, derechos de las personas y cuales procedimientos, tratamientos o dispositivos se consideran experimentales, además durante el proceso, cuando el sujeto o su representante legal no puede leer, un testigo imparcial debe estar presente para leer la FCI y cualquier otra información escrita presentada al sujeto y que se relacione al ensayo (Normativa Técnica Número 74, 2015).

A pesar de que en esta versión se excluyó el numeral correspondiente al Consentimiento Informado, se incluye información importante al respecto a lo largo de todo el documento que deberá estar incluido en el Consentimiento Informado y descrito en la FCI:

- Informar si es requerido realizar determinaciones genéticas por entidades diferentes a las autorizadas para la obtención y almacenamiento de las muestras del estudio.

- Los riesgos y las molestias derivados del procedimiento de obtención de la muestra y deberá mencionar si puede ocasionar poco o nulo daño o riesgo para el paciente.
- Solamente se utilizarán las muestras biológicas obtenidas con los fines contemplados y aprobados en el Consentimiento Informado.
- Si las muestras biológicas deben salir del país, se requiere que tal información se haya informado previo a la exportación.
- Si se requiere donar o ceder a terceros una muestra biológica de material humano se deberá contar con un Consentimiento Informado específico y nunca se podrá comerciar con ella.
- Se podrá compensar al sujeto por las molestias derivadas de la obtención de la muestra (por ejemplo, gastos de desplazamiento), sin que esta compensación se convierta en remuneración (Normativa Técnica Número 74, 2015).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental e investigación en grupos subordinados

Guatemala contempla a la población como un grupo de personas con características demográficas, fisiológicas, sociales, ocupacionales o económicas susceptibles de sufrir daño o que son incapaces de proteger sus propios intereses y autonomía, ya sea porque no comprenden la información para tomar una decisión (niños, ancianos, analfabetas, enfermos mentales), personas sin libertad o con temor de rechazar una solicitud (prisioneros, soldados, empleados) personas que toman su decisión como su “última esperanza o recurso” (pacientes terminales con SIDA, cáncer) y personas que son particularmente susceptibles de sufrir daño por condiciones fisiológicas como es el caso de mujeres en edad fértil (Normativa Técnica Número 74, 2015).

Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados.

Esta definido que antes de realizar una investigación en una población o comunidad con recursos limitados, el patrocinador y el investigador deben hacer

todos los esfuerzos para garantizar que sea prioridad el estudio de enfermedades locales, que la investigación responda a las necesidades y prioridades de la población o comunidad donde se realizará, que se superen las dificultades para garantizar la comprensión de los conceptos y las técnicas del ensayo, que se cumplan los postulados éticos y se tenga la seguridad que el consentimiento se dio a partir de una verdadera comprensión del sujeto y que sea utilizado el idioma de la comunidad. Así mismo el CE debe estar integrado por un número suficiente de personas con conocimientos amplios de las costumbres familiares, sociales y tradicionales y por líderes de la comunidad, además de asegurar que cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, estará disponible razonablemente para beneficio de aquella población o comunidad (Normativa Técnica Número 74, 2015).

Ensayos clínicos sin beneficio directo

Justificación del uso de placebo.

El uso de placebo debe estar justificado explícitamente en el protocolo del ensayo y además debe incluir una explicación detallada de los posibles riesgos y beneficios, si los hubiere, asociados a su uso, especificando las medidas de rescate en caso que la enfermedad empeore (Normativa Técnica Número 74, 2015).

Ensayos clínicos no terapéuticos.

Estos ensayos se deben realizar en sujetos que den personalmente su consentimiento y que sean capaces de firmar y fechar el Consentimiento Informado o se hagan acompañar de un testigo imparcial que sepa leer y escribir. Únicamente se permitirá la conducción de éste tipo de ensayos en sujetos vulnerables si el CE determina que cumple con lo siguiente:

- Adopción de medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
- Las experiencias a que van a ser sometidos son equivalentes a las que corresponden a su situación médica, psicológica, social o educacional.

- Del ensayo se obtendrán conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla y que no pueden ser obtenidos de otro modo.
- Existen garantías sobre la correcta obtención del Consentimiento Informado, de acuerdo con lo contemplado en esta norma técnica (Normativa Técnica Número 74, 2015).

Póliza de seguro e indemnización.

Póliza de seguro.

Los ensayos de investigación clínica sólo podrán realizarse si se tiene un seguro que cubra todos los daños y perjuicios que pudieran resultar como consecuencia, dicha póliza deberá ser cubierta económicamente por el patrocinador y contratada por empresas reconocidas a nivel nacional o internacional, en caso que no sean cubiertos de manera completa los daños que el sujeto pueda sufrir, el patrocinador será el responsable de los mismos (Normativa Técnica Número 74, 2015).

Indemnización de los sujetos del ensayo.

La investigación clínica sólo podrá realizarse si se ha establecido la garantía de recibir indemnización económica mediante un seguro que cubra todos los daños y perjuicios que pudieran resultar como consecuencia directa de la investigación. El patrocinador del ensayo es el responsable de dicha indemnización. Además se considerará objeto de indemnización todos los gastos derivados del deterioro en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo, así como los perjuicios económicos que se deriven, y no será objeto de indemnización si el daño es inherente a la patología objeto de estudio, o a su evolución natural ni las reacciones de otros medicamentos, distintos a los del estudio. Finalmente si los daños persisten finalizado el estudio y son consecuencia del mismo, deberán ser analizados por el investigador para determinar la relación entre el daño producido y el ensayo clínico (Normativa Técnica Número 74, 2015).

ARGENTINA

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) emitió la *Disposición 6677/2010* que aprueba el *Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica* y el Ministerio de Salud la *Resolución 1490/2007* que aprueba la *Guía de las Buenas Prácticas de Investigación clínica en Seres Humanos* donde se establece la legislación del Consentimiento Informado.

Requisitos generales

El Consentimiento Informado es el proceso que permite asegurar que un participante potencial toma la decisión de participar en una investigación clínica de manera voluntaria, libre de incentivos indebidos y de coerción, siempre que ésta sea consistente con sus valores, intereses y preferencias, y deberá ser conducido por el investigador o un sub investigador designado. Cuando un sujeto no pudiera otorgar por sí el Consentimiento Informado, deberá obtenerse de sus representantes legales y se debe solicitar el asentimiento del participante después de informarle acerca del estudio, en la medida que su entendimiento lo permita, y su decisión de participar o no debe ser respetada. Por otro lado en situaciones que requieran una intervención médica inmediata, podrá usarse un resumen de la información escrita y la información oral será dada presencia de un testigo independiente, aprobada previamente por el CE y por ANMAT (*Disposición 6677/2010*). El Consentimiento Informado debe obtenerse antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio, la información oral y escrita debe ser presentada en forma clara, precisa, completa, veraz, en lenguaje práctico y adecuado a su comprensión, sin incluir ninguna expresión que pueda inducir a creer al participante que carece o renuncia a alguno de sus derechos legales o que el investigador, institución o patrocinador se libran de sus responsabilidades y la información brindada al sujeto y el consentimiento se deberá proporcionar en su lengua, por otro lado, si la persona o su representante legal no pueden leer,

deberán participar al menos dos testigos que puedan hacerlo (Resolución 1490/2007).

Así mismo se deberán brindar oportunidad y tiempo suficiente para que el participante potencial o a su representante puedan considerar todas las opciones, realizar las preguntas necesarias a su satisfacción, adicionalmente se debe verificar mediante preguntas que ellos hayan comprendido toda la información recibida. Una vez realizado lo anterior el participante o su representante legal, el investigador o sub investigador autorizado y el testigo, cuando corresponda, deberán firmar y fechar dos originales de la FCI, uno de los cuales será entregado al sujeto o su representante legal. El proceso de obtención del consentimiento se deberá documentar en la historia clínica del participante y 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. Las enmiendas al Consentimiento Informado requieren de la aprobación del CE y la autorización de ANMAT antes de su implementación, a menos que fuese necesario su inmediata implementación por seguridad de los sujetos, y, finalmente la legislación argentina establece que los participantes que requirieran continuar su tratamiento al finalizar el estudio deberán tener acceso a la intervención que haya resultado beneficiosa o a una intervención alternativa por el plazo requerido o hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio (Disposición 6677/2010).

Forma de Consentimiento Informado

El documento de información para obtener el consentimiento de un participante potencial o su representante debe contener:

- El título de la investigación y el objetivo o propósito de la investigación.
- Datos del patrocinador en el país.
- El número aproximado de participantes.
- Aspectos experimentales del estudio.
- Tratamientos del estudio, así como la forma y probabilidad de asignación.

- Procedimientos a los que se someterá el participante, el cronograma de visitas y la duración prevista de su participación.
- Constancia de que todos los productos y procedimientos relacionados a la investigación serán gratuitos para el participante.
- Beneficios razonablemente esperados en caso de que existan.
- Los riesgos o molestias previstos para el participante y, en casos de embarazo o lactancia, para el embrión, feto o lactante.
- Descripción de los mecanismos de prevención y protección del embarazo.
- Procedimientos o tratamientos alternativos al estudio y sus beneficios.
- Los compromisos que asume el sujeto si aceptara participar.
- Utilización prevista para las muestras que se obtengan, si corresponde.
- La compensación disponible para el participante por gastos que ocasione su participación. Si es el caso, su pago por la participación.
- Asistencia y cobertura médica a cargo del patrocinador para el participante en caso de daño, lesión o evento adverso relacionados con el estudio.
- Constar de la contratación de un seguro para la cobertura de los riesgos, daños o perjuicios que pudieran derivarse directamente del ensayo.
- Deberá constatar que al firmar la FCI el sujeto no renuncia a los derechos civiles por daños relacionados a la investigación.
- Especificación del financiamiento del patrocinador, así como el costo de los procedimientos del estudio.
- Posibles conflictos de intereses/afiliaciones institucionales del investigador.
- Constar que la participación en la investigación es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o abandonarla en cualquier momento, sin mayor complicación.
- Constancia de que su identidad será confidencial, aún en caso de publicación de los resultados de la investigación.
- El compromiso de brindar respuesta a preguntas, aclaraciones o dudas sobre cualquier información relacionada con la investigación.
- El compromiso de comunicar información nueva aún cuando interfiera en la decisión del sujeto de continuar en el ensayo.

- Las circunstancias y/o razones por las cuales podría finalizar la investigación o la participación de la persona en la misma.
- Descripción de los derechos de la persona como participante de una investigación.
- Permiso que el participante debe otorgar a los representantes del patrocinador, el CE y la autoridad reguladora para acceder a sus registros médicos, señalando su alcance y haciendo constar que se autoriza dicho acceso por la firma del formulario de consentimiento.
- Los datos de contacto del investigador y del CE que aprobó el estudio.
- Página de firmas (Disposición 6677/2010).

Población vulnerable

En los casos de vulnerabilidad educativa, cultural, social o económica del sujeto, en el proceso de Consentimiento Informado debe participar un testigo independiente del investigador y de su equipo, quien deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento como constancia de su participación. En los centros donde se atienda una mayoría de pacientes vulnerables, el CE podrá establecer que este requisito aplique a todos los casos (Disposición 6677/2010).

Cuando se incluyan personas que sólo pueden ser incluidas en el estudio con el consentimiento del representante legal (por ejemplo, pacientes con demencia), la persona deberá ser informada sobre el estudio, hasta donde sea compatible con su entendimiento y, si es posible, deberá firmar y fechar su asentimiento por escrito, debiendo respetarse su objeción, aun cuando sea beneficioso para el sujeto, salvo que no haya otra alternativa médica razonable (Resolución 1490/2007).

Investigación en mujeres en edad fértil.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre el riesgo para el embrión o feto en caso de embarazo antes de dar su consentimiento para participar en el estudio y la obligación de informar al investigador en caso de embarazo. El investigador deberá realizar una prueba de embarazo antes del ingreso al estudio

y luego regularmente durante el transcurso del mismo. Además el patrocinador y el investigador deberán asegurar el acceso a los métodos anticonceptivos necesarios para los participantes del estudio (Disposición 6677/2010).

Ensayos clínicos sin beneficio directo

Ensayos clínicos no terapéuticos

Los estudios no terapéuticos, es decir, estudios en los cuales no se anticipa beneficio alguno para la persona, deben ser conducidos en sujetos que den su consentimiento personalmente y firmen y fechen el formulario de Consentimiento Informado escrito, con excepción de los estudios observacionales, siempre que sean anónimos (Resolución 1490/2007).

BRASIL

El Consentimiento Informado en Brasil, es conocido como consentimiento libre y esclarecido (*consentimento livre e esclarecido*) y en la Resolución 510 (*Resolução nº 510*, de 07 de abril de 2016) expone lo relacionado a la responsabilidad ética de los sujetos durante un ensayo clínico y lo referente a la legislación del Consentimiento Informado.

Requisitos generales

El *consentimento livre e esclarecido* consiste en el consentimiento del participante de la investigación o de su representante legal, libre de fraude, error o intimidación, una vez que se haya expuesto de manera clara y accesible la naturaleza de la investigación, su justificación, sus objetivos, métodos, potenciales beneficios y riesgos, en la medida de la comprensión del participante, a partir de sus características individuales, sociales, económicas y culturales, y en razón de los enfoques metodológicos aplicados, el cual es llevado a cabo por el investigador. Es delimitado en la construcción de la relación de confianza entre investigador y sujeto, continuamente abierto al diálogo y al cuestionamiento, así mismo el proceso de comunicación debe ocurrir de manera espontánea, clara y objetiva, y evitar modalidades excesivamente formales, ya que el participante deberá tener la oportunidad de aclarar sus dudas, así como disponer del tiempo que le sea adecuado para la toma de una decisión autónoma. El consentimiento puede ser obtenido o registrado en cualquiera de las fases de ejecución de la investigación, así como retirado en cualquier momento, sin perjuicio al participante. Además están contemplados como derechos de los participantes, el ser informado sobre la investigación; renunciar en cualquier momento a la misma, sin ningún perjuicio; tener respeto hacia su privacidad; haber garantizado la confidencialidad de la información personal; decidir si su identidad será divulgada y cuáles son, entre la información que proporcionó, las que pueden ser tratadas de forma pública; ser indemnizado por el daño resultante de la investigación; y el resarcimiento de los gastos directamente derivados de su participación en la investigación (*Resolução nº 510*, 2016). Por otro lado según la *Resolución nº*

251/97 del Consejo Nacional de Salud (CNS), los pacientes beneficiados con el uso de medicación bajo investigación tienen acceso garantizado a la misma por el patrocinador (ABRACRO, 2011).

Forma de Consentimiento Informado

En Brasil la FCI es conocida como *registro do consentimento* y es el documento en cualquier formato, como papel, audio, medios electrónicos y digitales, que registra el otorgamiento del Consentimiento Informado, la forma de registro será elegida según las características individuales, sociales, lingüísticas, económicas y culturales del participante de la investigación y en razón de los enfoques metodológicos aplicados y el grado de riesgo de la investigación, así mismo, debe contener información en lenguaje claro y de fácil comprensión. En los casos que no sea posible el registro o que se considere omitir el consentimiento mismo, deberá ser justificado ante el sistema Comité de Ética/Comisión Nacional de Ética en Investigación (CEP/CONEP) y aprobada por el mismo.

El *registro do consentimento*, en sus diferentes formatos, deberá incluir al menos:

- La justificación, objetivos, procedimientos y métodos a ser utilizados.
- Los posibles daños derivados de la investigación, además de las consideraciones para evitar situaciones de riesgo.
- La garantía de que el sujeto puede retirar su consentimiento, en cualquier fase de la investigación, sin perjuicio alguno.
- La garantía de salvaguardar la privacidad de los participantes durante todas las fases de la investigación, excepto cuando se manifieste lo contrario, incluso después del término de la investigación.
- Información sobre la asistencia a que tendrán derecho los participantes de la investigación, considerando beneficios, si los hay.
- Garantía a los participantes del acceso a los resultados de la investigación.
- Garantía de resarcimiento y la descripción de las formas de cobertura de los gastos resultantes de la investigación, si aplica.
- Información de contacto de los responsables de la investigación.

- Breve explicación sobre lo que es el CEP e información de contacto, y cuando sea el caso, de la CONEP.
- La información de que el participante tendrá acceso al registro del consentimiento cuando sea solicitado.

Si el *consentimiento libre e esclarecido* es registrado por escrito, una copia firmada por el participante y por el investigador será entregada al sujeto (Resolução nº 510, 2016).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

En caso de incluir personas con situación de disminución de su capacidad mental, deberá ser aprobado por el sistema CEP/CONEP. Así mismo en estos casos deberá obtenerse el asentimiento del participante y el consentimiento libre y esclarecido de los representantes legales del participante, siempre asegurando el derecho a la información y a la autonomía del participante según sus capacidades (Resolução nº 510, 2016).

Investigación en grupos subordinados

El consentimiento del participante debe ser garantizado incluso cuando se presente el caso de participantes que a pesar de tener capacidad para otorgarlo, estén sujetos a condicionamientos específicos, relación de autoridad o dependencia, o cualquier situación susceptible de limitación de la autonomía (Resolução nº 510, 2016).

Investigación en comunidades

En comunidades cuya cultura reconozca la autoridad del líder o del colectivo sobre el individuo, como algunas comunidades tradicionales, indígenas o religiosas, la obtención de la autorización para la investigación debe respetar este hecho, sin perjuicio del consentimiento individual, cuando sea posible y deseable (Resolução nº 510, 2016).

CHILE

El Instituto de Salud Pública de Chile es el encargado de regular lo referente a ensayos clínicos a través del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, el marco legal respectivo incluye la *Ley N° 20.120/2006 Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana* y la *Norma Técnica N° 57/2001 Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos*, en dichos documentos se encuentra lo relacionado a la legislación del Consentimiento Informado (Instituto de Salud Pública de Chile, 2019).

Requisitos generales

Esta establecido que toda investigación científica en seres humanos debe contar con su consentimiento previo, expreso, libre e informado, o, en su defecto, el de su representante legal, la legislación chilena solo reconoce que existe Consentimiento Informado cuando el sujeto conoce los aspectos esenciales de la investigación, su finalidad, beneficios, riesgos y los procedimientos o tratamientos alternativos, por lo que se deberá proporcionar información adecuada, suficiente y comprensible. Asimismo, se debe informar acerca del derecho que tiene de negarse a participar en la investigación o de revocar su consentimiento en cualquier momento sin complicación alguna y cada vez que los términos o condiciones de la investigación sufran modificaciones se deberá re consentir a los sujetos, aún cuando pudiera afectar su decisión para continuar en el estudio, a menos que éstas sean consideradas menores por el CE (Ley N° 20.120/2006).

El investigador debe comunicar al posible participante toda la información necesaria para que otorgue un consentimiento debidamente informado y dar oportunidad de hacer preguntas, así mismo, la información no podrá dar a entender que su participación en el estudio le hace renunciar a sus derechos ni que excuse al investigador o al patrocinador de su responsabilidad en caso de negligencia. Cuando el paciente o su representante legal no supieran leer, durante la discusión del consentimiento escrito, deberá estar presente un testigo imparcial, quien deberá firmar el consentimiento luego que el sujeto o su representante haya

asentido oralmente, y en todos los casos, se deberá entregar al paciente una copia del consentimiento escrito, firmado y fechado (Norma Técnica N° 57/2001).

Forma de Consentimiento Informado

De acuerdo a la Norma Técnica N° 57/2001 el Consentimiento Informado debe ser redactado por escrito en lenguaje sencillo, no técnico y comprensible para el sujeto o su representante legal y de acuerdo a la Ley N°20.120/2006 deberá firmar en un acta, el sujeto, el investigador y el director del centro. Así mismo deberá contener al menos la siguiente información:

- Que se la invita a ser participante voluntario de una investigación.
- Objetivos y métodos del ensayo clínico.
- Duración prevista de la participación de la persona.
- Beneficios potenciales para el paciente.
- Todo riesgo o molestia previsible que pueda afectar a la persona, asociado con su participación en la investigación.
- Procedimientos o tratamientos alternativos.
- La medida en que se mantendrá la confidencialidad de la información identificable del participante.
- La obligación del investigador, si la tuviera, de proporcionar atención médica al participante.
- Que se ofrecerá tratamiento gratuito, en caso de eventos adversos derivados directamente con la investigación.
- Que el participante, su familia o las personas dependientes del mismo serán indemnizados en caso de discapacidad o muerte resultantes de eventos adversos derivados directamente con la investigación.
- Que la persona es libre de negarse a participar y podrá retirarse de la investigación en cualquier momento sin complicaciones (Norma Técnica N° 57/2001).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

Cuando se contemple la participación de personas con trastornos mentales o conductuales será posible siempre que no se pueda llevar a cabo en otros sujetos, se debe obtener el consentimiento de cada sujeto en la medida de su capacidad y en el caso de participantes legalmente incompetentes, se debe obtener el Consentimiento Informado del representante legal. Adicionalmente los ensayos clínicos en esta población son permitidos solo sí, el grado de riesgo atribuido a los procedimientos es bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que se obtendrá, y sí es probable que los procedimientos cuyo objetivo es proporcionar un beneficio terapéutico sean al menos tan ventajosos para la persona como cualquier otra opción (Norma Técnica N° 57/2001).

COLOMBIA

La legislación en Colombia respecto al Consentimiento Informado se encuentra en dos documentos, la *resolución número 8430 de 1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud* y la *resolución número 2378 de 2008 Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos*, donde contienen la siguiente información.

Requisitos generales

El Consentimiento Informado es un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio, sin coacción alguna y después de haber sido informado sobre todos los aspectos del ensayo incluidos los procedimientos a los que será sometido, beneficios y riesgos potenciales aún cuando puedan afectar su decisión de participar, se documenta por medio de la FCI, que debe ser firmada y fechada por el participante o en su defecto el representante legal, el investigador y dos testigos que indiquen sus nombres, direcciones y relación con el sujeto, lo anterior por duplicado para que el sujeto pueda tener una copia. Antes de iniciar el estudio, el investigador debe tener la aprobación emitida por el CE y cualquier actualización de la misma e información para los participantes ya que el investigador deberá comunicar a los pacientes cualquier información que pudiera ser relevante para decidir continuar o no en el estudio (Resolución 2378, 2008).

El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto o en caso de que lo solicite y si el sujeto sufre algún daño relacionado directamente con la investigación se le brindará atención médica sin perjuicio de la indemnización que legalmente le corresponda, dicho costo será absorbido por el patrocinador. Sin embargo en el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el CE de manera justificada, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y en el caso de investigaciones sin riesgo se puede eximir el consentimiento. Adicionalmente en caso de existir algún tipo de dependencia, ascendencia o

subordinación del sujeto de investigación hacia el investigador, que le impida dar libremente su consentimiento, deberá ser obtenido por otro miembro del equipo de investigación y de ser necesario determinar la capacidad mental de un individuo deberán realizarse la pruebas para evaluar la capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica del sujeto según los parámetros emitidos por el CE (Resolución 8430, 1993).

Forma de Consentimiento Informado

La FCI debe ser elaborada por el investigador principal y contener la siguiente información, la cual será explicada, en forma completa y clara al sujeto de investigación o a su representante legal, de manera que pueda ser comprendida durante el Consentimiento Informado:

- La justificación y los objetivos de la investigación.
- Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito incluyendo la identificación de aquellos que son experimentales.
- Las molestias o los riesgos esperados.
- Los beneficios que puedan obtenerse.
- Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de la investigación y el tratamiento del sujeto.
- La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin mayor implicación.
- La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
- El compromiso de proporcionarle información actualizada aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.
- La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución responsable de la investigación, en el caso de daños directamente relacionados al ensayo.
- Gastos adicionales cubiertos por el presupuesto de la investigación.

En caso de que el sujeto de investigación no pueda firmar, imprimirá su huella digital y firmará otra persona que él designe (Resolución 8430, 1993).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

En casos de estudio que incluyen poblaciones vulnerables (por ejemplo, participantes con compromiso mental o físico) el investigador debe asegurar que el consentimiento sea otorgado a través de un representante legal y que el participante haya sido informado sobre el estudio hasta donde sea compatible con su entendimiento y, si tiene la capacidad deberá firmar y fechar la FCI, en todo caso el CE deberá evaluar y vigilar cada caso de forma cercana (Resolución 2378, 2008).

Investigación en grupos subordinados

En aquellos grupos donde el Consentimiento Informado pueda ser influenciado por alguna autoridad, durante las sesiones del CE deberá participar uno o más miembros de la población de estudio, capaz de representar los valores morales, culturales y sociales del grupo en cuestión y vigilar que la participación o el rechazo a la misma no afecte su situación actual, que los resultados de la investigación no sean utilizados en perjuicio de los individuos participantes y que la institución investigadora y los patrocinadores se responsabilicen del tratamiento médico de los daños ocasionados y, en su caso, de la indemnización que legalmente corresponda por las consecuencias perjudiciales de la investigación (Resolución 8430, 1993).

De la investigación en comunidades

Serán admisibles cuando el beneficio sea razonablemente asegurado y cuando los estudios anteriores en pequeña escala determinen la ausencia de riesgos, adicionalmente el investigador principal deberá obtener la aprobación de las autoridades de salud y de otras autoridades civiles de la comunidad a estudiar, además de obtener el Consentimiento Informado de los individuos que se incluyan en el estudio y en caso de que no tengan la capacidad para comprender las

implicaciones de participar en una investigación, el CE podrá autorizar o no que sea obtenido a través de una persona con autoridad moral sobre la comunidad y a pesar de ello la participación de los individuos será voluntaria (Resolución 8430, 1993).

De la investigación en mujeres en edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y recién nacidos; de la utilización de embriones, óbitos y fetos y de la fertilización artificial.

En las investigaciones clasificadas como de riesgo mayor que el mínimo realizadas en mujeres en edad fértil, no deberán estar embarazadas y se debe disminuir las probabilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación. Para realizar investigaciones en mujeres embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia; en nacimientos vivos o muertos; de la utilización de embriones, óbitos o fetos; y para la fertilización artificial, se requiere obtener el Consentimiento Informado de la mujer y de su cónyuge o compañero, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso. El Consentimiento Informado del cónyuge o compañero solo podrá dispensarse en las situaciones establecidas por la resolución (Resolución 8430, 1993).

ECUADOR

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador emitió por vez primera una normativa sanitaria en relación a ensayos clínicos en el año 2017, y consiste en el *Reglamento para la Aprobación, Desarrollo, Vigilancia y Control de los Ensayos Clínicos* a través del *Acuerdo Ministerial No. 0075-2017*. En dicho reglamento se encuentran las pautas a seguir para llevar a cabo el Consentimiento Informado (Castro y Escalante, 2016).

Requisitos generales

El Consentimiento Informado es el proceso de comunicación que finaliza con la firma de la FCI por el investigador principal y por el participante de un estudio clínico o su representante legal, quien deberá ser capaz de expresar su opinión de manera libre y sin coacción alguna, y cuando se trate de personas analfabetas se debe registrar su huella digital y será firmado por dos testigos elegidos por el sujeto. La FCI debe ser previamente aprobado por un CE y no podrá contener ninguna expresión que de lugar a que el sujeto exima de responsabilidad al patrocinador, investigador o sus representantes ante cualquier responsabilidad por negligencia, o por riesgos derivados del ensayo clínico.

El participante o su representante legal, a través del Consentimiento Informado manifestarán su voluntad de ser parte del estudio con pleno conocimiento del objeto del mismo, los procedimientos, beneficios y riesgos a los que se someterá, las alternativas posibles de tratamiento y las causas de exclusión, pudiendo revocar su consentimiento en cualquier momento sin otra implicación y en cualquier caso de exclusión de un participante de un ensayo clínico, el investigador y el patrocinador garantizarán el seguimiento del sujeto por lo menos durante dos años. Cualquier nueva información o cambios en el protocolo del estudio que pudiera afectar la seguridad del participante o su decisión de continuar en el estudio debe ser comunicada y de ser necesario se debe obtener un nuevo consentimiento, adicionalmente una vez terminada la investigación, luego del análisis de datos, el patrocinador entregará de forma gratuita el producto en investigación, sí, se demuestra su eficacia y, cuando la suspensión del mismo

pone en peligro la seguridad del sujeto en investigación y no hay ninguna opción terapéutica que pueda reemplazar el tratamiento de estudio en el mercado y hasta que el producto se comercialice en el país (Acuerdo Ministerial No. 0075-2017).

Forma de Consentimiento Informado

El documento de Consentimiento Informado deberá contener lo siguiente:

- Que el participante será parte de un estudio que puede tener o no resultados positivos.
- La justificación y el objetivo del ensayo clínico.
- Todos los procedimientos que vayan a realizarse, especificando los aspectos que sean experimentales y su propósito.
- Criterios de selección, exclusión y número de sujetos en investigación.
- Duración, efectos secundarios, beneficios directos de la participación en el ensayo clínico, los riesgos esperados para el sujeto y posibles beneficios para la comunidad o sociedad.
- Los tratamientos alternativos para el sujeto en investigación.
- Señalar que la participación del sujeto en el ensayo clínico es voluntaria y que su decisión de participar o no en el estudio no tendrá implicaciones.
- Información sobre el producto o los productos en investigación.
- Causas que podrían provocar la suspensión del sujeto en el estudio.
- Señalar los potenciales riesgos en caso de embarazo y la importancia de la utilización de un método anticonceptivo eficaz.
- Las responsabilidades del sujeto en investigación.
- La libertad que tiene el sujeto de revocar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.
- Las medidas que se adoptarán para garantizar la privacidad y la confidencialidad de la información de los sujetos en investigación.
- En caso de que se requieran muestras biológicas como parte del protocolo de investigación, deberá especificarse que las mismas servirán exclusivamente para el ensayo para el que se otorgo el consentimiento.
- La obligación del investigador de informar desde el inicio y oportunamente

al sujeto sobre el producto en investigación.

- La entrega gratuita del producto en investigación, el tiempo durante el cual se suministrará el mismo, los exámenes complementarios y los procedimientos estandarizados a realizarse.
- El derecho del participante a obtener información adicional, a través del investigador, sobre cualquier aspecto del estudio, en caso de requerirla.
- La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que tenga derecho legalmente el sujeto en investigación, según la póliza de seguro del estudio contratada por el promotor, para cubrir posibles daños provocados directa o indirectamente por el producto en investigación.
- La información de contacto en caso de ocurrir alguna afectación a su salud relacionada con el estudio clínico.
- La obligación de comunicar los resultados de la investigación a los sujetos.
- Datos de contacto del Comité de Ética.

Y por otro lado en caso de uso de muestras biológicas a futuro, se requerirá consentimiento expreso adicional (Acuerdo Ministerial No. 0075-2017).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

Solo será posible cuando la investigación responda a las necesidades y prioridades de salud de la población en cuestión y cuando no pueda realizarse en otros grupos, además la información brindada durante el consentimiento deberá estar adaptada a su capacidad de comprensión, para garantizar su participación en la medida de sus posibilidades y el consentimiento deberá ser otorgado por su representante legal (Acuerdo Ministerial No. 0075-2017).

Investigación en comunidades

Se deberá realizar una consulta comunitaria previa, además de obtener la aprobación de las autoridades de la comunidad en cuestión y no se podrán realizar ensayos clínicos en pueblos en aislamiento voluntario. Por otro lado, los

patrocinadores e investigadores deberán desarrollar formas y medios culturalmente apropiados con antropólogos, sociólogos y traductores, para comunicar a los participantes en la investigación, toda la información necesaria referente al ensayo y cumplir el estándar requerido en el proceso de Consentimiento Informado. Dicho procedimiento para comunicar la información a esta población deberá describirse y justificarse en el protocolo (Acuerdo Ministerial No. 0075-2017).

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Previo al inicio del ensayo se realizará la confirmación de que la participante no esté embarazada y en el caso de hombres y mujeres se deberá asegurar el acceso y uso a un método anticonceptivo eficaz durante el desarrollo del ensayo clínico, el cual será provisto sin costo por el patrocinador del estudio, durante todo el tiempo de su participación en el mismo. En caso de producirse embarazo la mujer será excluida del ensayo y el patrocinador del estudio realizará el seguimiento de la paciente y del recién nacido hasta que éste haya cumplido por lo menos dos años de edad. En caso de presentarse daños subsecuentes producidos durante el embarazo o que se hubiesen ocasionado al recién nacido debido a la ejecución de la investigación, el patrocinador tomará la responsabilidad de deberá indemnizar tanto a la madre como al recién nacido (Acuerdo Ministerial No. 0075-2017).

Ensayos clínicos sin beneficio directo

Justificación del uso de placebo.

Cuando se autorice el uso de placebo en un estudio clínico, previo a obtener el Consentimiento Informado de los participantes, éstos serán informados con suficiente tiempo y claramente en qué consiste este proceso. El uso del placebo deberá ser considerado en los casos en los cuales no exista ninguna terapia, intervención, medicamento o procedimiento de eficacia demostrada para el problema investigado (Acuerdo Ministerial No. 0075-2017).

PERÚ

La legislación al respecto se encuentra en la última actualización al *Reglamento de Ensayos Clínicos*, aprobado por el *Decreto Supremo No 021-2017-SA*, en el año 2017, el cuál es emitido por el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud (INS) de Perú.

Requisitos generales

El Consentimiento Informado debe ser conducido por el investigador principal o un subinvestigador delegado quien brindará información verbal y escrita relacionada al ensayo, de manera clara, precisa, completa, veraz y en lenguaje e idioma comprensible para el sujeto o representante legal, se pueden usar herramientas y estrategias que mejoren la comprensión del sujeto y debe verificarse que haya comprendido toda la información, por lo que debe brindarse el tiempo suficiente para que el sujeto reflexione acerca de su participación y pueda resolver todas sus dudas. El consentimiento debe obtenerse previo a los criterios de elegibilidad u otro procedimiento del estudio y se otorga por escrito a través de la FCI, la cual será firmada y fechada por el sujeto de investigación o su representante legal y por el investigador, al finalizar una copia deberá ser entregada al participante. Si el sujeto de investigación no sabe leer ni escribir imprimirá su huella digital, y si no es posible, se podrá aceptar otro medio que evidencie su consentimiento, en ambos casos firmará como testigo otra persona que él designe y que no pertenezca al equipo de investigación, por otro lado el proceso descrito deberá formar parte de la historia clínica del sujeto de investigación. Por otro lado los sujetos podrán recibir una compensación por los gastos extraordinarios ocasionados y pérdida de productividad debido a su participación, especificada en el Consentimiento Informado y el CE debe evaluarla en cada caso para que no influya indebidamente en el consentimiento del sujeto (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Forma de Consentimiento Informado

La FCI debe ser elaborada por el investigador principal, por el patrocinador o ambos, además de ser revisada y aprobada por un CE autorizado por el INS,

quien se encarga de regular los ensayos clínicos en el país y será redactada en español y en la lengua que el sujeto identifique como propia. Debe basarse en un modelo establecido conteniendo la siguiente información:

- Título del ensayo clínico
- Invitación explícita a participar en un estudio de investigación de tipo experimental y naturaleza voluntaria de la participación.
- La justificación, los objetivos y el propósito del ensayo clínico.
- Los tratamientos o intervenciones del ensayo: producto de investigación, comparador activo, placebo y cegamiento (si aplica), así como la probabilidad de asignación para cada intervención.
- Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, así como el momento, medio y responsable para informar los resultados al sujeto.
- Numero aproximado de sujetos de investigación a nivel mundial y en Perú
- Duración esperada de la participación del sujeto.
- Las molestias, los riesgos esperados y los imprevisibles.
- La gratuidad de los tratamientos/procedimientos que son parte del ensayo.
- Los beneficios que puedan obtenerse.
- Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos al sujeto.
- Los compromisos que asume el sujeto de investigación.
- La garantía de resolver cualquier pregunta o duda relacionada a la investigación y el tratamiento del sujeto, acerca de sus derechos o para contacto en caso de lesione.
- La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin otra implicación.
- La seguridad de que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad e identidad, pero que el patrocinador, el CE y algunas instituciones tendrán acceso a la historia clínica del sujeto para la verificación de la información y que al firmar la FCI está autorizando el acceso a los datos.
- El compromiso de proporcionar información actualizada, o si lo solicita, aunque pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.

- Las circunstancias por las que se podría finalizar el ensayo clínico o la participación del sujeto de investigación en el mismo.
- La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización por parte del patrocinador en el caso de daños que le afecten directamente, causados por la investigación, señalando la existencia del seguro contratado por el patrocinador.
- Compensación económica por gastos adicionales, en caso de existir.
- Indicaciones a seguir en caso que la mujer o el varón se encuentren en capacidad reproductiva.
- Indicaciones a seguir en caso de ocurrir embarazo del sujeto de investigación o de su pareja.
- Especificar el momento, medio y responsable que informará al sujeto de investigación los resultados obtenidos al final del ensayo clínico, así como información relacionada con el acceso post-estudio.
- La disponibilidad de la información relacionada al ensayo es pública a través del Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC).
- Datos de contacto de la autoridad regulatoria correspondiente del INS

Por otro lado, si en ensayo clínico requiere la recolección y almacenamiento de muestras biológicas para uso futuro, deberá ser establecido en una FCI adicional (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

Una vez que el sujeto haya recibido toda la información adaptada a su nivel de entendimiento se obtendrá el Consentimiento Informado, el cual debe emplear herramientas y estrategias para garantizar la comprensión y en el caso de que el sujeto no pueda expresar su libre voluntad a partir de un pleno entendimiento del Consentimiento Informado, se otorgará a través de su representante legal después de haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo clínico. El consentimiento puede ser retirado sin algún perjuicio,

siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo la salud del sujeto (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Sujetos con discapacidad física o sensorial

Si el sujeto presenta una discapacidad física que le impida firmar, pero con otras capacidades conservadas, puede otorgar su consentimiento por escrito a través de su huella digital, en presencia de al menos un testigo, designado por el sujeto y que no pertenezca al equipo de investigación, quien también firmara la forma. En caso de no contar con extremidades, se podrá aceptar otro medio (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Investigación en grupos subordinados.

Durante la evaluación del ensayo, en el CE deberá participar uno o más miembros de la población en estudio, u otra persona de la sociedad que asegure las condiciones y derechos humanos del grupo en cuestión. Por otro lado la participación, el rechazo o retiro de su consentimiento durante el estudio de los sujetos en investigación, no debe afectar su situación particular y los resultados de la investigación no podrán ser utilizados en perjuicio de los mismos (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Investigación en comunidades.

Solo se podrán realizar cuando el producto o conocimiento generado esté disponible o se aplique para beneficio de la comunidad, además el investigador principal requerirá obtener la aprobación de la autoridad regional de salud y otras autoridades de la comunidad a estudiar, previo al consentimiento de los individuos. Los patrocinadores e investigadores con ayuda de antropólogos, sociólogos y traductores deben desarrollar un procedimiento que sea culturalmente apropiado para comunicar la información y llevar a cabo el proceso de consentimiento en forma completa y clara. Además los individuos pertenecientes a la comunidad que no tengan la capacidad para comprender las implicaciones de participar en una investigación no pueden ser seleccionados como sujetos de investigación y si se

requiere almacenar muestras biológicas se deberá contar con la autorización correspondiente del gobierno local, regional y de las autoridades comunitarias (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Investigación en sujetos con capacidad reproductiva, mujeres embarazadas, durante el trabajo de parto, recién nacidos, puerperio y lactancia; utilización de fetos, y óbitos.

Se debe asegurar la accesibilidad a un método anticonceptivo para mujeres y varones con capacidad reproductiva, además de realizar una prueba de embarazo a las mujeres previo al inicio del estudio. Si ocurre embarazo del sujeto o su pareja deberá reportar al investigador, seguido de la exclusión de la gestante del ensayo. El recién nacido deberá tener seguimiento de hasta por lo menos los seis meses y en caso de existir se deben resarcir los daños producidos durante el embarazo o al neonato, como consecuencia del ensayo. Para realizar ensayos clínicos en gestantes, durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia se requerirá el consentimiento de la mujer y del padre, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido, así mismo el consentimiento del padre puede omitirse en caso de fallecimiento, imposibilidad fehaciente, pérdida de derechos, o cuando exista riesgo para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido y puede ser retirado a solicitud de la gestante o el padre, sin perjuicio, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo al recién nacido o la madre. Finalmente las investigaciones en embriones están prohibidas, y en otras condiciones como fetos u óbitos se podrán realizar siempre que se preserve el respeto a la gestante y al producto de gestación (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Ensayos clínicos sin beneficio directo

Ensayos clínicos no terapéuticos

Este tipo de ensayos es permitido si el riesgo que asumen los sujetos esta justificado para un beneficio colectivo esperado, si las intervenciones a las que van a ser sometidos son las que corresponden a la práctica médica habitual en función

de su situación médica, psicológica o social, si se toman medidas adecuadas de protección a la seguridad y si se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación y que no puedan ser obtenidos de otra forma (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Póliza de seguro e indemnización.

Póliza de seguro.

El patrocinador deberá contratar una póliza de seguro que cubra los daños y perjuicios al sujeto en caso de que sufriera algún evento adverso como consecuencia de su participación en el ensayo. La póliza debe tener cobertura en el país y debe especificarse en el Consentimiento Informado, así mismo su vigencia debe mantenerse hasta la emisión del informe final, después de ese periodo deberá ser renovada siempre que exista la posibilidad de daños tardíos (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

Indemnización de los sujetos del ensayo.

Será objeto de indemnización todo daño al sujeto como consecuencia de su participación en el ensayo clínico, todo daño producido durante el embarazo, si aplica, o que se hubiese ocasionado al recién nacido como consecuencia directa de la investigación y los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho daño siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio o a la evolución propia de la enfermedad del sujeto de investigación. La obligación del patrocinador de otorgar indemnización es independiente de la vigencia o cobertura de la póliza (Decreto Supremo N° 021-2017-SA).

VENEZUELA

La información, al menos, sobre investigación clínica en este país es restringida en internet y no es posible acceder al portal del Ministerio del Poder Popular para la Salud, sin embargo, está disponible el anteproyecto de *Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos* emitido en 2013 por el Ministerio perteneciente al Gobierno Bolivariano de Venezuela, donde se puede encontrar la regulación al respecto del Consentimiento Informado.

Requisitos generales

El Consentimiento Informado es un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un ensayo clínico, luego de haber sido informado sobre todos los aspectos relevantes de la investigación y que son de su interés para la toma de dicha decisión, previo a su participación. El lenguaje utilizado en la información escrita y verbal sobre el ensayo deberá ser práctico y no técnico para la comprensión del sujeto y se deberá proporcionar en su lengua, además se debe dar al sujeto o al representante legal el tiempo suficiente y oportunidad de preguntar sobre los detalles del ensayo y para decidir si va a participar o no en el mismo. Antes de que un sujeto participe en el ensayo, la FCI debe ser firmada y fechada por el sujeto o por su representante legal y por la persona que condujo la discusión del consentimiento. Por otro lado cualquier información, incluida la FCI, que se utilice en el proceso deberá ser previamente aprobada por el CE, así como cualquier información nueva que pueda ser relevante para su decisión de continuar en el estudio y además el investigador o el personal del sitio no podrán obligar, ejercer coerción o influenciar indebidamente a un sujeto para participar o continuar en un ensayo, así mismo la información no deberá incluir lenguaje que ocasione que el sujeto o el representante legal renuncie o parezca renunciar a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al patrocinador de cualquier responsabilidad por negligencia. Cuando se trate de participantes que no pueden leer, deberá estar presente un testigo imparcial durante todo el proceso de consentimiento, y, el sujeto dará su consentimiento verbal, de ser posible deberá firmar y fechar la

FIC junto con el testigo, certificando que la información escrita fue explicada y comprendida por el sujeto o su representante legal y que dio voluntariamente su consentimiento; lo anterior se hará por duplicado para que el sujeto o su representante legal reciba una copia de la FIC y de cualquier información escrita proporcionada durante el proceso. Por otro lado en situaciones de emergencia si no es posible obtener el consentimiento, se deberá pedir el consentimiento del representante legal, si no fuera posible, la inclusión del sujeto se llevará a cabo con la aprobación documentada del CE para proteger los derechos, seguridad y bienestar del sujeto y de acuerdo a los requerimientos reguladores aplicables, además se deberá informar al sujeto o a su representante legal sobre el ensayo tan pronto como sea posible y se solicitará el consentimiento para continuar con su participación en el ensayo (Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos, 2013).

Forma de Consentimiento Informado

El Consentimiento Informado se documentará por medio de un formulario escrito y fechado, que deberá incluir al menos:

- Que el ensayo involucra la investigación.
- El objetivo o propósito del ensayo.
- Los tratamientos del ensayo; la forma y probabilidad de asignación.
- Los procedimientos del ensayo que se van a seguir, incluyendo los procedimientos invasivos.
- Las responsabilidades del sujeto.
- Los aspectos experimentales del ensayo.
- Los riesgos o molestias razonablemente previstos para el sujeto y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante.
- En mujeres de edad fértil, el riesgo de anomalías fetales en caso de quedar embarazadas durante el ensayo.
- Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para el sujeto, tendrá que estar conscientes de esto.
- Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y

sus beneficios potenciales importantes.

- La compensación y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de una lesión relacionada con el ensayo.
- El pago prorrateado, si lo hubiese, al sujeto por participar en el ensayo.
- Los gastos o costos anticipados, si los hubiese, al sujeto.
- Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del ensayo en cualquier momento sin mayor implicación.
- Que se les permitirá el acceso directo a monitores, auditores, al CE y a la autoridad reguladora a los registros médicos originales del sujeto para verificación de la información, sin violar la confidencialidad del sujeto y que, al firmar la FCI, el sujeto o su representante autorizan dicho acceso.
- Que los registros que identifican al sujeto se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del ensayo se publican, la identidad de la persona se mantendrá confidencial.
- Que el sujeto o su representante legal será informado de manera oportuna de cualquier información nueva que pudiera ser relevante para la decisión del sujeto de continuar su participación en el ensayo.
- Información de contacto para aclaraciones referentes al ensayo, a los derechos de los sujetos y en caso de algún daño relacionado.
- Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación del sujeto en el ensayo.
- La duración esperada de la participación del sujeto en el ensayo.
- El número aproximado de sujetos que se espera participen en el ensayo.

En caso de que se requiera tomar muestras biológicas para estudios de Farmacogenética se deberá consentir de manera adicional (Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos, 2013).

Población vulnerable

Sujetos con discapacidad mental

En el caso de involucrar sujetos que pueden ser incluidos solo a través de su representante legal, como lo son pacientes con demencia severa, el sujeto deberá ser informado sobre el ensayo hasta donde sea compatible con su entendimiento y, si fuera capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento escrito (Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos, 2013).

Ensayos clínicos sin beneficio directo

Ensayos clínicos no terapéuticos

En el caso de los ensayos en los que no se anticipa beneficio alguno para el sujeto, deben ser conducidos en sujetos que den su consentimiento personalmente, firmen y fechen el formulario de consentimiento de manera personal (Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos, 2013).

Póliza de seguro e indemnización.

El consentimiento del sujeto deberá incluir una cláusula de indemnización que indique que con la firma del mismo, el sujeto queda amparado por una póliza de seguro y/o una constancia escrita en la que el patrocinador declara que asume la responsabilidad de cubrir todos los gastos médicos que ocurran como consecuencia de algún daño o lesión relacionado con el ensayo (Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos, 2013).

REPÚBLICA DOMINICANA

Para el caso de República Dominicana no existe una regulación que trate la investigación clínica, ergo tampoco lo hay para el Consentimiento Informado, “no existen para los centros de salud especializados una normativa, ni las estructuras funcionales y operativas para la investigación, ni una ley nacional que regule la investigación en salud considerando las implicaciones clínicas, éticas y legales existentes” (Canario, 2018).

Por otro lado se encontró que en la última versión de la Política Nacional de Investigación para la Salud, establece 5 principios rectores:

1. Bioética de la investigación para la salud y respeto a la dignidad humana
2. Inclusión y equidad
3. Democratización en la generación y utilización del conocimiento
4. Respeto a la diversidad filosófica y metodológica
5. Responsabilidad social, transparencia y rendición de cuentas

Sin embargo solo el primer principio contiene información relacionada a la integridad del sujeto de investigación, pero no trata sobre legislar el Consentimiento Informado ya que solo menciona que, la investigación debe sustentarse en los valores y principios éticos y bioéticos más elevados y compatibles con la humanización del desarrollo; además establece que dicho principio deberá garantizar el desarrollo y la aplicación de los más altos estándares de la ética en la investigación para la salud, atendiendo y coordinando a nivel nacional con el Consejo Nacional de Bioética en Salud y en consonancia con los lineamientos nacionales e internacionales en materia del respeto a la dignidad y seguridad de los sujetos de investigación (Política Nacional de Investigación para la Salud, 2014).

PANAMÁ

La regulación para la investigación clínica en Panamá es reciente, en 2017 se emitió un anteproyecto de ley que establece *La Rectoría y la Gobernanza, Regula y Promueve la Investigación para la Salud* en el cual no se establece a detalle legislación al respecto del Consentimiento Informado, solamente se establece que la investigación para la salud estará regida por diferentes principios, entre ellos el de la ética en la investigación donde se describe que se respetará y se protegerá la autonomía de las personas, se asegurará una distribución justa y equitativa de las cargas y beneficios de la investigación y se buscará maximizar estos beneficios y minimizar los riesgos de las investigaciones, evitando el daño para los participantes, sus comunidades y el ambiente (Gobierno de la República de Panamá, 2019).

PUERTO RICO

Puerto Rico no cuenta con un Ministerio de Salud o alguna institución encargada de regular la investigación clínica, solo existe el Departamento de Salud del Gobierno de Puerto Rico y por lo tanto no hay legislación local que contemple al Consentimiento Informado. Sin embargo, al ser un Estado Libre Asociado de EUA actualmente es regulado en el ámbito de los ensayos clínicos por la FDA (Kretsos, 2011). Por lo tanto es un país adherente a ICH y su legislación respecto a Consentimiento Informado corresponde a la sección 4.8 de la guía de Buenas Prácticas Clínicas, a pesar de no formar parte en la lista de países que implementan dicha guía, que aparece en la página de la ICH.

ANÁLISIS

Al exponer la legislación del Consentimiento Informado para los países que cuentan con ella y que no son adherentes a ICH, se observa que sí presentan un soporte legal en su legislación y respetan mayormente lo que las BPC abordan al respecto⁽³⁾, por lo que se puede decir que se consideran los principios éticos fundamentales, excepto en algunas situaciones. Cuando trata sobre los sujetos que pueden ser incluidos en los ensayos clínicos no terapéuticos, solo Guatemala, Argentina, Perú y Venezuela tienen un apartado en su legislación para asegurar que los sujetos tengan pleno conocimiento de las implicaciones de dichos ensayos y en que situaciones es posible enrolar participantes, también, la guía de BPC incluye información sobre el reclutamiento de sujetos en situaciones de emergencia, situación considerada solamente por Argentina y Venezuela. Por otro lado se encontró que algunos de estos países contienen información adicional que corresponde a requisitos locales debido a las condiciones de cada país, por lo que cada legislación resulta útil para proteger a los sujetos de investigación, por ejemplo, México, Costa Rica, Argentina, Colombia, Ecuador y Perú incluyen información sobre investigación en mujeres y hombres en edad fértil, mujeres embarazadas y en algunos casos consideran cualquier etapa posterior hasta el nacimiento. Así mismo, se encontró que en consonancia con la Declaración de Helsinki al respecto de la población vulnerable, México, Costa Rica, Brasil, Colombia, Perú y Guatemala contienen información sobre la investigación en grupos subordinados, y añadiendo a Ecuador encontramos a los países que incluyen legislación del CI en ensayos clínicos realizados en comunidades, lo cual es de suma importancia considerando que los países latinoamericanos están conformados por un amplio sector de pueblos indígenas y por comunidades marginadas, ya que en dicha legislación se refieren a comunidades indígenas o autóctonas que requieren una mayor supervisión para evitar abuso debido a las diferencias culturales e ideológicas, y a comunidades vulnerables económicamente o con recursos limitados. Además todos los países mencionan el posible uso de placebo en los ensayos clínicos, situación que no es explícita en la

⁽³⁾ Tabla comparativa en la sección *Anexo I*.

guía de BPC, adicionalmente Guatemala y Ecuador ahondan en este punto. Al respecto del acceso post ensayo a tratamientos que hayan resultado benéficos para el sujeto, debido a la naturaleza del trabajo, solo se limitara a mencionar que Brasil y Costa Rica incluyen esto de manera obligatoria en su legislación, Argentina y Ecuador mencionan que puede ser también una intervención alternativa al tratamiento utilizado, y México es menos explícito al mencionar que deben procurarse los tratamientos y cuidados necesarios al finalizar la investigación. Cuando se trata de la indemnización en caso de daños a la salud del sujeto como consecuencia directa de la investigación y por lo tanto de la póliza de seguro, las BPC especifican que es aplicable solo cuando la legislación local lo solicita, dado lo anterior, se encontró que todos los países analizados exigen dicho derecho, algunos presentan una sección particular al respecto y otros lo incluyen dentro de cualquier otro apartado, por lo que podría considerarse una desventaja cuando la legislación local no es clara en este aspecto, ya que el patrocinador se puede deslindar de otorgar dicho derecho a los sujetos de investigación. Adicionalmente a todo lo expuesto, si consideramos la situación económica en Latinoamérica se observa que debe existir especial atención a la compensación económica que los sujetos pueden recibir, por concepto de gastos extraordinarios ocasionados, y que el CE debe evaluar dicha situación para que no influya indebidamente en el consentimiento del sujeto, sin embargo solo Perú menciona específicamente esto en su legislación.

México ahonda en aspectos éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki y los Principios de Belmont para proteger a los participantes y además establece que no está permitido cobrar cuotas a los sujetos, representante legal o familiares, lo que muestra otra particularidad a contemplar en nuestro país, la extorsión. Sin embargo, el acceso a la legislación respecto al Consentimiento Informado no se encuentra en un numeral particular, si no que está a lo largo de diversos documentos oficiales y que son muy generales. Para el resto de los países sucede algo similar, ya que los documentos que regulan la investigación clínica contienen muchas veces en diferentes secciones la información respectiva, es por ello que se intentó homogeneizar la manera en la que se presentó la información en el

presente trabajo. Aunado a lo anterior, el acceso a dichos datos no es directo, si se compara con los países desarrollados como Canadá y EUA que además son adherentes a ICH, ya que es necesario precisar en un inicio las instituciones encargadas de regular la investigación clínica en los países y luego los documentos vigentes. Así mismo, se observó que a pesar de considerar los países que realizan investigación clínica con frecuencia, no significa que cuenten con una legislación sólida, como es el caso de República Dominicana o Panamá, y es probable que existan países con menos estudios clínicos que sí presenten legislación al respecto. En el caso de los países adherentes a ICH se encontró que EUA no contiene, o al menos de manera accesible a la población general, normas o políticas adicionales al respecto, Canadá por su parte incluye la política, *Tri-Council Policy statement, Ethical Conduct for Research Involving Humans*, que considera todo tipo de ensayos que impliquen seres humanos, ya que fue elaborada por instituciones de investigación en salud, ciencias naturales, ingenieril, sociales y de humanidades. En el caso de Puerto Rico no hay legislación adicional e incluso no existe institución que regule la investigación clínica en su país.

Finalmente es importante mencionar que la legislación del Consentimiento Informado no solo debe contemplar particularidades de cada país, si no que debe evolucionar junto con los avances tecnológicos, ya que puede eventualmente ser llevado a acabo mediante el uso de tecnologías de la información. Brasil, por ejemplo, menciona que la FCI puede estar en cualquier formato, como papel, audio, medios electrónicos y digitales, en cambio los demás países, incluido México, solo contemplan la versión impresa.

CONCLUSIONES

La legislación de la investigación clínica para los países en vías de desarrollo no es de fácil acceso y una vez encontrada se requiere buscar de manera particular y en la mayoría de los casos en diversos documentos, la regulación referente al Consentimiento Informado, la cual podría ser más accesible debido a que es información relacionada a la protección y a la integridad ética de los sujetos a investigación.

Los países desarrollados cuentan con una sistematización de la legislación de ensayos clínicos y la información al respecto del Consentimiento Informado parece ser más accesible a la población general, por lo que es probable que sus ciudadanos pueda participar más activamente en la investigación clínica.

En los países de latinoamérica, como lo es México, se puede implementar una política en la que se presente la información de manera integral, con el fin de acercar o hacer más accesible la información a la población, no solo del Consentimiento Informado si no de la investigación clínica en general, lo cual es clave para que mas personas puedan participar de manera consciente en los ensayos clínicos.

ANEXO I

Criterio a incluir en el Consentimiento Informado.	¿ICH lo incluye?	País(es) que lo incluye(n).
Aprobación emitida por el CE de la FCI y toda información que se proporcione a los sujetos.	Sí.	Todos.
En caso de existir información nueva se deberá re consentir al sujeto.	Sí.	Todos.
No debe existir coerción.	Sí.	Todos.
La información oral y escrita no debe contener lenguaje que cause al sujeto renunciar a sus derechos, ni que libere al investigador, patrocinador o la institución de negligencia.	Sí.	Todos.
El lenguaje utilizado deberá ser práctico, entendible y no técnico.	Sí.	Todos.
Se debe dar tiempo suficiente para decidir su participación y la oportunidad de preguntar cualquier duda.	Sí.	Todos.
La FCI debe ser firmada y fechada por el sujeto o representante legal y por la persona que conduce el consentimiento.	Sí.	Todos.
Si el sujeto o representante es analfabeta, deberá existir un testigo imparcial.	Sí.	Todos. En el caso de México y Colombia siempre se requiere la firma de dos testigos.

Requisitos esenciales de la FCI (ver página 16).	Sí.	Todos.
El sujeto o su representante debe recibir una copia de la FCI firmada y fechada, y de cualquier información.	Sí.	Todos.
Sujetos con discapacidad mental/demencia severa.	Sí.	Todos.
Sujetos con discapacidad física/sensorial.	No.	Perú.
Investigación en grupos subordinados.	No.	México, Costa Rica, Brasil, Colombia, Perú y Guatemala.
Investigación en comunidades.	No.	México, Costa Rica, Brasil, Colombia, Perú, Ecuador y Guatemala.
Investigación en mujeres y hombres en edad fértil. Mujeres embarazadas y etapas posteriores al nacimiento.	No.	México, Costa Rica, Argentina, Colombia, Ecuador y Perú.
Ensayos clínicos no terapéuticos.	Sí.	Guatemala, Argentina, Perú y Venezuela.
Reclutamiento de sujetos en situaciones de emergencia.	Sí.	Argentina y Venezuela.
Uso de placebo (si aplica).	No es explícito.	Todos.
Acceso post ensayo.	No.	Brasil, Costa Rica, Argentina, Ecuador y México
Indemnización y póliza de seguro.	Sí	Todos.

Tabla 1. Criterios incluidos en las secciones analizadas de la guía E6(R2) BPC y en las legislaciones vigentes de los países no adherentes a ICH.

GLOSARIO

Asentimiento informado

Proceso de inclusión y promoción de la autonomía en la toma de decisiones de sujetos que no son capaces de dar su Consentimiento Informado y que lo hacen a través de un representante legal.

Coacción

Fuerza o violencia física o psicológica que se ejerce sobre una persona para obligarla a decir o hacer algo contra su voluntad.

Coerción

La coerción, es una acción mediante la cual se impone un castigo o pena con el objetivo de condicionar el comportamiento o la toma de decisión de los individuos.

Grupos subordinados

Personas o grupos que se encuentren bajo alguna autoridad, como los investigadores o la de un tercero, o en situaciones de dependencia que puedan vulnerar o afectar su autonomía, por ejemplo estudiantes, trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados, miembros de las fuerzas armadas, internos en reclusorios o centros de readaptación social y otros grupos especiales de la población, en los que el Consentimiento Informado pueda ser influenciado.

Investigación con riesgo mayor que el mínimo

Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas e incluyen técnicas invasivas o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Investigación con riesgo mínimo

Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos

comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

Investigación sin riesgo

Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Riesgo de la investigación

Es la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

REFERENCIAS

- ABRACRO, Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica. (2011). Garantía de Acceso a Medicaciones Post-Estudios Clínicos. Recuperado de https://abracro.org.br/images/artigos/Garantia_de_Acesso_Medicaciones_Post-Estudios_Clinicos.pdf.
- Acuerdo Ministerial No. 0075-2017 Expídase el Reglamento para la Aprobación, Desarrollo, Vigilancia y Control de los Ensayos Clínicos. (2017). Ministerio de Salud Pública de la República del Ecuador.
- Annas G.J., y Grodin M.A. (2008). The Nuremberg Code. En E.J. Emanuel, C Grady, R.A. Crouch, R.K. Lie, F.G. Miller, D. Wendler (Ed.), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (pp. 136-140). Nueva York, Nueva York, EUA: Oxford University Press, Inc.
- Ashcroft R.E. (2008). The Declaration of Helsinki. En E.J. Emanuel, C Grady, R.A. Crouch, R.K. Lie, F.G. Miller, D. Wendler (Ed.), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (pp. 141-148). Nueva York, Nueva York, EUA: Oxford University Press, Inc.
- Beauchamp T.L. (2008). The Belmont Report. En E.J. Emanuel, C Grady, R.A. Crouch, R.K. Lie, F.G. Miller, D. Wendler (Ed.), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (pp. 149-155). Nueva York, Nueva York, EUA: Oxford University Press, Inc.
- Canario, J. (2018). El mayor reto de la investigación en salud en la República Dominicana. *Etikos*. Recuperado de <https://etikos.do/el-mayor-reto-investigacion-salud-en-republica-dominicana/>.
- Castro, K. A., Escalante L.S. (2016). Avances en investigación clínica en Ecuador. *Bionatura*. 1 (2). 53. doi:10.21931/ RB/ 2016.01.02.2
- CITI Program, Collaborative Institutional Training Initiative Program. (2018). *FDA Announces ICH E6 (R2) Guidance*. Recuperado de <https://about.citiprogram.org/en/news/fda-announces-ich-e6r2-guidance>.
- ClinTrials.gov. (2019). Página principal. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/>.

- Decreto Supremo N° 021-2017-SA. (2017). NORMAS LEGALES: Aprueban Reglamento de Ensayos Clínicos. República de Perú. *El Peruano*, pp.38-67.
- Disposición 6677/2010. Apruébese el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. (2010). Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Argentina.
- Emanuel E.J., Wendler D., y Grady C. (2008). An Ethical Framework for Biomedical Research. En E.J. Emanuel, C Grady, R.A. Crouch, R.K. Lie, F.G. Miller, D. Wendler (Ed.), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (pp. 123-135). Nueva York, Nueva York, EUA: Oxford University Press, Inc.
- Gobierno de la República de Panamá. (2019). Regulación de la Investigación para la Salud. Recuperado de <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/regulacion-de-investigacion-para-la-salud>.
- Government of Canada. (2007). Clinical Trials Regulations. Recuperado de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/science-research/science-advice-decision-making/research-ethics-board/policy-procedures/clinical-trial-regulations-policies-procedures.html>.
- Health Canada. (2013). Guidance Document for Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications. Última revisión 2016.
- ICH, harmonisation for better health. (2018). *History/About ICH*. Recuperado de <https://www.ich.org/about/history.html>.
- ICH, harmonisation for better health. (2018). *ICH Guidelines*. Recuperado de <https://www.ich.org/products/guidelines.html>.
- Instituto de Salud Pública de Chile, Ensayos Clínicos. (2019). Tomado de <http://www.ispch.cl/ensayos-clinicos>.
- International Council for Harmonisation (ICH), Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). (2018). *E6 (R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R1) Guidance for Industry*.

Recuperado de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM464506.pdf>.

- Kretsos K. (2011). Puerto Rico como centro de Investigación clínica en las Américas. *Galenus*. 68 (1).
- Ley N° 20.120/2006 "Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana". (2006). Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública.
- Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 9234. (2015). Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.
- National Cancer Institute (2019). *Clinical Research*. Recuperado de <https://www.cancer.gov/search/results>.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. (2013). Diario Oficial de la Federación.
- Norma Técnica N° 57/2001 "Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos". (2001). Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile.
- Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos. (2013). Gobierno Bolivariano de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud.
- Normativa Técnica Número 74. Versión 1-2015. (2015). *Regulación de la investigación clínica en Humanos*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud; Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Guatemala.
- Organización Panamericana de la Salud. (2005). *BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Documento de las Américas*. Recuperado de <http://www.medicina.uson.mx/wp-content/uploads/2014/02/BUENAS-PRACTICAS-CLINICAS-OPS.pdf>.

- Política Nacional de Investigación para la Salud. (2014). Santo Domingo, República Dominicana. Ministerio de Salud Pública. Recuperado de <http://www.msp.gob.do/dinisa/documentos/Pol-dinisa.pdf>.
- Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 39061-S. (2015). Poder Ejecutivo de la República de Costa Rica.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Estados Unidos Mexicanos. Presidencia de la República.
- RESOLUÇÃO N° 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016. (2016). Conselho Nacional de Saúde. Brasil.
- Resolución 1490/2007. Apruébese la Guía de las Buenas Prácticas de Investigación clínica en Seres Humanos. (2007). Ministerio de Salud de Argentina.
- Resolución número 2378 de 2008 *Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos*. (2008). República de Colombia Ministerio de Salud.
- Resolución número 8430 de 1993 *Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud*. (1993). República de Colombia Ministerio de Salud.
- TCPS2, Tri-Council Policy Statement, Ethical Conduct for Research Involving Humans. (2014). Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Social Sciences and Humanities Research Council of Canada.
- U.S Food & Drug Administration. (2019). Clinical Trials and Human Subject Protection. Recuperado de <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/clinical-trials-and-human-subject-protection>.
- World Medical Association. (2013). Special Communication: World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA Clinical Review and & Education*, 310 (20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.