



EXPTE. D. 4078 /10-11



*Provincia de Buenos Aires*  
*Honorable Cámara de Diputados*

## PROYECTO DE LEY

**El Senado y la Honorable Cámara de Diputados de la Provincia de Buenos Aires sancionan con fuerza de**

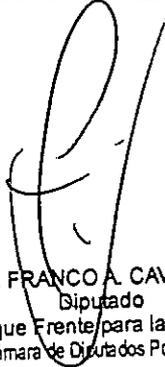
### LEY

**Artículo 1º** — Apruébase la GUIA DE LAS BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION CLINICA EN SERES HUMANOS, que como ANEXO I forma parte integrante de la presente Resolución.

**Art. 2º** — Establécese que la GUIA DE LAS BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION CLINICA EN SERES HUMANOS, tiene como objetivo normalizar las actividades vinculadas con las investigaciones clínicas en seres humanos con el propósito de asegurar el respeto de los valores éticos, los derechos, la seguridad y la integridad de los sujetos participantes.

**Art. 3º** — La GUIA DE LAS BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION CLINICA EN SERES HUMANOS será de aplicación obligatoria en los Establecimientos Hospitalarios y Asistenciales e Institutos de Investigación Provinciales y Municipales.

**Art. 4º** — Los organismos encargados de autorizar, fiscalizar y controlar procedimientos operativos relacionados con investigaciones clínicas incorporarán la GUIA DE LAS BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION CLINICA EN SERES HUMANOS que se aprueba por el artículo primero de la presente como parte de los reglamentos específicos aplicables, según la naturaleza del estudio, producto, tratamiento o procedimiento en investigación, mediante el dictado de la normativa pertinente.

  
Dr. FRANCO A. CAVIGLIA  
Diputado  
Bloque Frente para la Victoria  
H. Cámara de Diputados Pcia. Bs. As.



**Art. 5°** — El régimen aprobado por el artículo 1° de la presente resolución será aplicable a toda investigación en seres humanos.

**Art. 6°** — El MINISTERIO DE SALUD será el órgano de aplicación de la GUIA DE LAS BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION CLINICA EN SERES HUMANOS quedando facultada para dictar las normas reglamentarias, interpretativas y complementarias que resulten necesarias para el cumplimiento de las Buenas Prácticas, así como las correspondientes a su actualización, sin perjuicio de la competencia específica de los organismos descentralizados dependientes de dicha Secretaría.

**Art. 7.** — De forma.

## FUNDAMENTOS

Que si bien por una Resolución 1490/2007 del Ministerio de Salud de la Nación se proponía la adhesión a las Provincias, entendemos que la naturaleza y relevancia de la temática BIOETICA involucrada debe dársele el adecuado nivel de LEY y no una mera disposición administrativa.

Que los progresos en el cuidado médico, la prevención de enfermedades, y la salud pública en general dependen del conocimiento de los procesos fisiológicos y patológicos, así como de los hallazgos epidemiológicos obtenidos mediante la investigación clínica.

Que la investigación resulta necesaria para continuar con los avances que permitan mejorar la calidad de la salud y la prolongación de la vida.

Que a través de la investigación clínica, un producto o tratamiento que constituye una novedad, se somete a la realización de pruebas científicamente validadas a fin de demostrar la eficacia y seguridad del producto propuesto, mediante el aporte de la evidencia surgida de la realización de pruebas o ensayos clínicos.

Que se ha registrado en los últimos años un intenso desarrollo de la investigación clínica debido al aumento de las actividades vinculadas al desarrollo científico relacionado con el mejoramiento de la salud humana, tanto en el conjunto de organismos, entidades e instituciones del sector público nacional y de las organizaciones universitarias, como del sector privado.

Que la libertad para el desarrollo de la investigación clínica en seres humanos tiene como límite el respeto a los derechos y libertades esenciales que emanan de la naturaleza humana, consagrados en la Constitución Nacional y en los Tratados Internacionales incorporados a la Carta Magna con rango constitucional.

Que toda investigación que involucra seres humanos debe basarse en el respeto de valores éticos fundamentales y estar regida por el respeto de la dignidad de las personas,

el bienestar y la integridad física y mental de quienes participan en la investigación médica.

Que asimismo resulta un principio ético de carácter universal a ser observado en toda investigación clínica la obligatoriedad de utilizar procesos de consentimiento informado en forma previa al reclutamiento de sujetos de investigación, así como la protección de grupos vulnerables y la no discriminación de personas en razón de su condición física, salud, historial y datos genéticos.

Que en consecuencia resulta imprescindible abordar metódica y sistemáticamente tanto las cuestiones éticas, como la validez y significación científica que surgen a partir de toda investigación en seres humanos, formulando las directivas que recepcionen los principios éticos a los que deberá ajustarse la actividad de la investigación clínica.

Que habiéndose establecido los principios éticos aplicados a los estudios clínicos en las Declaraciones Internacionales de Derechos Humanos y Ética de la Investigación de Nuremberg (1948), de Helsinki (última versión Japón de 2004) y en las Guías Operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica (OMS 2000 – Organización Mundial de la Salud), así como en las Guías Éticas Internacionales para la Investigación Médica en Seres Humanos (CIOMS 2002 - Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), y en la Reglas éticas para la investigación en países subdesarrollados "Nuffield Council on Bioethics" (2002 Gran Bretaña), resulta adecuado establecer las pautas que hagan posible su aplicación.

Que los Comités de Ética en Investigación Biomédica desarrollan una labor fundamental en la vigilancia del respeto de las pautas éticas en la investigación clínica.

Que las Buenas Prácticas Clínicas son estándares éticos y científicos internacionalmente aceptados que establecen parámetros para el diseño, conducción, registro y reporte de los estudios que envuelven la participación de seres humanos, cuyo cumplimiento asegura que los derechos, bienestar, seguridad y dignidad de las personas que participan en los mismos se hallan protegidos y son respetados.

Que dichas pautas constituyen estándares de calidad que impactan en la seguridad y bienestar de los sujetos de investigaciones biomédicas relacionadas con estudios de procesos fisiológicos, bioquímicos o patológicos; respuesta a intervenciones físicas, químicas o fisiológicas, estudios controlados de diagnóstico, prevención o terapéutica diseñados para demostrar una respuesta generalizable específica y estudios diseñados para determinar la respuesta individual o de comunidades, a medidas preventivas o terapéuticas.



Que se han tenido en cuenta para su elaboración los estándares operacionales establecidos en el Documento de las Américas sobre Buenas Prácticas Clínicas, aprobado por la Organización Panamericana de la Salud, en la República Dominicana, el 4 de marzo de 2005.

Que resulta necesario orientar acciones a fin de que los organismos, entidades e instituciones del ámbito ministerial, así como del ámbito provincial que decida su adhesión, incorporen los principios establecidos en las Buenas Prácticas Clínicas en el desarrollo de las actividades vinculadas a la investigación clínica con seres humanos

## I. PRESENTACIÓN

Con cierta regularidad se publican en los diarios noticias relacionadas con las células madre. Probablemente, debido a los resultados algo desalentadores de las terapias genéticas, se vuelca la esperanza en la biología celular, para dar solución a enfermedades incurables como la diabetes, el Mal de Parkinson, el Alzheimer y muchas otras.

Si bien aún nos hallamos muy distantes de estas perspectivas, no se puede perder de vista que la falta de regulación o control de estas técnicas podría desencadenar en preocupantes conflictos y prácticas extremas y peligrosas.

En este contexto, el núcleo sustancial del presente trabajo consiste en la traducción de un extracto, pertinente a la legislación extranjera, del extenso informe elaborado por el diputado Alain Claeys, integrante de la Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, que ingresara a la Presidencia de la Assemblée Nationale de Francia, el 6 de diciembre de 2006<sup>1</sup>, debido a que el Parlamento francés deberá pronunciarse en 2009, tal como lo prevé la ley de bioética de 2004<sup>2</sup>, en lo referido a la investigación con embriones, para decidir si la transposición nuclear puede ser autorizada en Francia.

Este informe, de suficiente claridad para lectores no especializados, refiere la situación actual del avance de las investigaciones relacionadas con la biología celular humana, para lo cual se realizaron entrevistas privadas y una jornada de audiencias públicas en noviembre de 2005, donde se reunieron los investigadores franceses más destacados, en el momento en que sonaba el escándalo coreano - al que el mismo autor alude - e incluso trasladados al exterior (Corea, Alemania, Estados Unidos, etc.)

El contenido del estudio, lejos de abundar en reflexiones éticas, ofrece un amplio panorama que permite tomar conciencia de la envergadura de este tema en que, tal

como destaca el Diputado Claeys, se deben conciliar los siguientes tres aspectos: el respeto a la libertad de pensamiento del investigador quien debe considerar los límites que la sociedad espera para su actividad, los derechos de los enfermos que desean atenuar su sufrimiento y sus esperanzas de curación y, sobre todo, el respeto a la dignidad y al cuerpo humanos.

Dicho esto, podemos sintetizar que el punto en conflicto radica en las implicancias ético legales que suscitan la utilización y creación de células madre embrionarias para fines investigativos, la donación de ovocitos y el riesgo de comercialización de las células madre.

Para dar una visión completa, forma además parte del trabajo un informe con legislación nacional referenciada y un análisis de ésta, elaborado por el Departamento de Estudios Sociales de nuestra Dirección, un listado de documentación relacionada (noticias periodísticas, sitios Web, informes exhaustivos en diferentes idiomas y glosarios temáticos) y un glosario de elaboración específica que incluye la terminología recurrente en la traducción del fragmento mencionado, obtenido de diferentes fuentes. Incluimos además, como archivos anexos, una reseña de la legislación nacional y documentos representativos de la posición de la Iglesia Católica.

La legislación argentina, como se observará, regula puntualmente las células madre (progenitoras) hematopoyéticas, a través del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI)

## II - LEGISLACIÓN NACIONAL

### GÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Hematopoyesis es el proceso fisiológico por el cual los seres vivos mantienen la continuidad de la generación de las células que circulan en la sangre y en los órganos inmunológicos. Este mecanismo, sostenido a lo largo de la vida, se localiza en la médula ósea.

Las células progenitoras hematopoyéticas se originan durante el período embrionario en el saco vitelino y luego en el mesodermo paraaórtico. Durante las primeras semanas, el comando lo toma la unidad hepatoesplénica pero a partir de la decimosexta semana de vida intrauterina, la médula ósea alberga estas células para que prosperen y generen a su prole. Estos cambios explican el importante tráfico de progenitores hematopoyéticos durante la vida fetal, situación que cambia pocos días después del nacimiento, cuando la médula ósea se constituye en forma exclusiva como el sitio de producción. Resulta

lógico entonces que, la unidad feto-placentaria tenga una riqueza considerable en células progenitoras pluripotenciales circulantes.

Si existe un volumen residual en el lecho placentario, ésta sangre entonces tiene un elevado número de progenitores hematopoyéticos. La observación de este hecho permitió la hipótesis de que se la podría utilizar como una fuente equivalente para un trasplante de médula ósea en el total recolectado de la sangre placentaria, mediante la punción del cordón umbilical.

Las células madre (stem cells) ó progenitoras se han comenzado a utilizar para la recuperación de enfermedades ya que por su condición de progenitoras, son autorrenovables y capaces de regenerar uno o más tipos celulares diferenciados. Un ejemplo de ello es el caso particular de las células de la médula ósea, capaces de generar todos los tipos celulares de la sangre y del sistema inmunitario.

En la legislación argentina se define por trasplante de células progenitoras hematopoyéticas a la infusión de esas células que provengan de: médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical y/ó hígado fetal.

La Ley 24.193 regula, en el ámbito nacional, la ablación de órganos y tejidos para el implante de los mismos de cadáveres humanos a seres humanos y entre seres humanos. El artículo 2º de su Decreto Reglamentario 512/95 (10/04/95) BO 17/04/95, considera como práctica de técnica corriente la ablación y el implante de médula ósea, entendiéndose como tal a la obtención y posterior infusión de las células progenitoras hematopoyéticas.

Inicialmente, la Resolución INCUCA1 082/2000, aprobó las normas para la habilitación y la rehabilitación de establecimientos asistenciales y equipos profesionales con destino a la movilización, recolección, criopreservación y trasplante de células precursoras hematopoyéticas; derogando toda norma anterior e introduciendo las modificaciones en materia de recursos físicos, tecnológicos y humanos con el fin de garantizar resultados terapéuticos adecuados.

Posteriormente, y mediante el Decreto 1125/2000 el PEN incorporó al listado de prácticas autorizadas, establecido en el citado artículo, la ablación e implantación de cordón umbilical, entendiéndose como tal a las células progenitoras hematopoyéticas, existentes en la sangre que permanece en el cordón umbilical y la placenta luego del alumbramiento.

La ley 25.392 dispuso la creación del Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas, constituyendo su sede en el Instituto Nacional Central



Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) resultando, no sólo su organismo de aplicación, y depositario de los datos identificados y de filiación de los potenciales donantes, sino también el encargado de registrar toda la información derivada de los estudios de histocompatibilidad de Células Progenitoras Hematopoyéticas realizadas en los Laboratorios. Se delegó en ese Instituto, también, la responsabilidad de intercambiar información con todos aquellos países con Registros similares a los creados por esta ley, para una más amplia y rápida cobertura de quienes lo requieran. En su último artículo invita a las Provincias a adecuar sus respectivas legislaciones y Normativas Reglamentarias a las disposiciones de la esta ley.

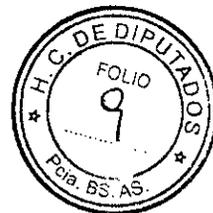
A través de su reglamentación, el Decreto 267/2003 (13/02/2003) BO 14/02/2003, se estipularon tres niveles de operatividad del Registro: centros de captación de donantes, centros de tipificación de dadores y centro informático.

Y como era necesario definir las características y normas de funcionamiento de los Bancos de Células Progenitoras Hematopoyéticas (B-CPH) provenientes de la sangre placentaria y del cordón umbilical, con destino a ser empleado trasplantes de pacientes con patologías diversas, sin donante compatible dentro del ámbito familiar; se dictaron diversas resoluciones en ese sentido.

La primera resolución del INCUCAI, la 129/2003, estableció los criterios para la habilitación de los establecimientos asistenciales y la autorización de los equipos de profesionales para la realización de la infusión de CPH de donantes vivos no relacionados.

En el punto 6 de su Anexo I, se resolvía que la solicitud de ingreso de CPH proveniente de un Registro o Banco extranjero para trasplante, se hiciera guardando acuerdo con lo establecido por la Resolución INCUCAI 120/97, habilitando sólo a aquellos establecimientos y profesionales que se hallasen previamente habilitados y/o autorizados para la práctica de infusión de CPH provenientes de donante no relacionado.

La segunda Resolución INCUCAI, la 116/2004 (20/05/2004) B.O. 27/05/2004 dispuso los procesos de búsqueda de donante no emparentado para pacientes de nuestro país con indicación de trasplante de CPH (provenientes de la médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical) que debieran realizarse en registros del exterior del país, que se efectuarían exclusivamente a través del Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas.



Con la Resolución 7700/2004 APE (22/07/2004) B.O. 27/07/2004 se implementó un procedimiento especial, de urgente subsidio, para solventar procesos de búsqueda de donante no emparentado para pacientes de nuestro país con indicación de recibir trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

Mediante la Resolución 319/2004 del INCUCAI (04/11/2004) B.O. 16/11/2004 se aprobaron las normas necesarias para la habilitación de bancos de células progenitoras hematopoyéticas (b-cph) provenientes de la sangre de la vena umbilical y de la placenta.

Con la Resolución 52/2006 INCUCAI (14/02/2006) BO 23/02/2006 se dispusieron los valores arancelarios para la facturación de los procedimientos de búsqueda en registros internacionales de donante no emparentado, de procuración de células progenitoras hematopoyéticas para pacientes de nuestro país con indicación de trasplante y de procuración de leucocitos para infusión.

A las ya clásicas aplicaciones en enfermedades malignas hematológicas, aplasia medular, deficiencias congénitas y otros defectos congénitos; se le adicionaron las acciones terapéuticas necesarias para las afecciones neoplasias sólidas que permitieron disminuir significativamente, la morbimorbilidad con remisiones completas, sobrevida sin enfermedad o sobrevida total en pacientes con afecciones hematológicas, hematológicas y oncológicas en general.

Por ello, como se hacia imperioso clasificar las indicaciones médicas para el uso de las referidas células en los distintos tipos de enfermedades, merced a la Resolución INCUCAI 309/2007 (27/09/2007) B.O. 05/10/2007, se aprobó la clasificación de dichas indicaciones médicas para trasplantes autólogos, alogénicos y no relacionados, de células progenitoras hematopoyéticas provenientes de la medula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical y la placenta. Por ello se dispuso la creación de la Comisión Asesora de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, invitándose a los jefes de todos los equipos habilitados en todo el país para tal práctica, a integrar la misma, así como también a un representante de la Sociedad Argentina de Hematología y a uno del Grupo argentino de médula ósea (GATMO)

III. - LAS INVESTIGACIONES SOBRE EL FUNCIONAMIENTO DE LAS CELULAS HUMANAS. PARTE IV: UNA INVESTIGACIÓN A REALIZARSE ABSOLUTAMENTE. PÁGS. 97 a 127, POR EL DIPUTADO A. CLAEYS.

Traducción

(Nota: Cuando la nota al pie pertenece a la obra integral del Diputado Claeys, se indica su numeración original.)

## PAÍSES DE LA UNIÓN EUROPEA. DIVERSIDAD DE SITUACIÓN

Presentaremos brevemente la situación de diversos países de la Unión Europea en materia de células madre embrionarias humanas, ya que no plantean problemas específicos las células madre adultas.

### 1- AUSTRIA

Las principales leyes relativas a células madre embrionarias son la ley sobre técnicas genéticas y la ley sobre procreación médica asistida<sup>4</sup>.

El primer texto sancionado en 1994 y modificado en 1998, trata sobre los análisis genéticos humanos, terapias genéticas y organismos modificados genéticamente. El segundo data de 1992 y fue modificado en 2001 y 2004. Regula la inseminación artificial y la transferencia embrionaria.

Según esta última ley, las células susceptibles de desarrollarse, es decir los ovocitos fecundados y las células madre embrionarias que derivan de los anteriores, sólo pueden servir para la procreación médica asistida. Su utilización terapéutica y la investigación relativa a las mismas están prohibidas. En consecuencia, la transposición nuclear está prohibida. Este texto prohíbe igualmente cualquier intervención en las células germinales.

Austria rehusó suscribir la Convención del Consejo de Europa sobre los derechos del Hombre y la Biomedicina (Convención de Oviedo)<sup>5</sup> y su protocolo adicional por considerar las reglamentaciones austriacas más severas y más explícitas.

### 2- BELGICA

La investigación sobre embriones y células madre embrionarias está regulada por la ley del 11 de mayo de 2003.<sup>6</sup>

Según el artículo 3 de esta ley, la investigación sobre embriones humanos in Vitro está autorizada si, principalmente:

- posee un objetivo terapéutico o aspira al avance de los conocimientos en materia de fertilidad, esterilidad, transplante de órganos o de tejidos, prevención o tratamiento de enfermedades,
- esta basada en los conocimientos científicos más recientes y satisface las exigencias de una metodología correcta de la investigación científica,
- se efectúa en un laboratorio autorizado,
- se ejecuta en un embrión durante los 14 primeros días de desarrollo, no incluyéndose el periodo de congelación,
- no existe un método alternativo que posea una eficacia comparable.



El artículo 4 de esta ley autoriza la transposición nuclear prohibiendo la constitución de embrión in vitro con fines investigativos salvo que el objetivo de la investigación no pueda ser logrado por medio de la investigación en embriones supernumerarios.

Es muy interesante destacar que, el segundo párrafo de este artículo 4 trata de regular el problema de la donación de ovocito previendo que la "estimulación de óvulos está autorizada si la mujer aludida es mayor, da su acuerdo por escrito y si esta estimulación está justificada científicamente".

El artículo 6 de esta ley prohíbe la clonación reproductiva.

Según el servicio científico de nuestra Embajada, la investigación sobre las células madre embrionarias no parece ser un tema de debate político.

### 3 - CHIPRE

No hay actualmente en este país ninguna legislación específica sobre este tema.

### 4 - REPÚBLICA CHECA

La ley del 12 de mayo de 2006 dispone la prohibición de crear embriones humanos para realizar investigaciones (prohibición de transposición nuclear). Por el contrario, es posible efectuar investigaciones sobre los embriones supernumerarios provenientes de la procreación asistida, ya sean checos o importados.

Esta ley autoriza la creación de nuevas líneas de células madre de origen embrionario. La investigación sólo puede realizarse sobre líneas creadas nacionalmente o importadas de países que respeten las leyes y reglamentos de la República Checa o sobre embriones supernumerarios provenientes de la procreación asistida. Esta investigación sólo puede realizarse si conduce al desarrollo del diagnóstico y al progreso terapéutico. una vez agotados los recursos clásicos de la experimentación en animales.

En la Universidad Masaryk de Brno, el departamento de biología de la facultad de medicina reúne alrededor de cincuenta personas que trabajan en células madre embrionarias y adultas humanas y en células madre embrionarias animales.

### 5 - REPÚBLICA FEDERAL ALEMANA<sup>7</sup>

a) La legislación.

<sup>7</sup>En el texto original se lee "République Fédérale d'Allemagne"

La ley sobre la protección del embrión del 13 de diciembre de 1990 vigente desde el 1º de enero de 1991 prohíbe principalmente:

- la creación de embriones humanos con fines de investigación,
- toda utilización de embriones humanos con fines distintos a su conservación,

- la transferencia genética en células germinales humanas,
- la extracción de células totipotentes de un embrión humano, por ejemplo con fines de investigación o de diagnóstico,
- La clonación,
- La creación de quimeras y de seres híbridos a partir de animales o de humanos (...).

Sin embargo, la ley del 28 de junio de 2002 autoriza a los investigadores alemanes a trabajar sobre líneas de células madre embrionarias humanas importadas a condición de que hubieran sido establecidas con anterioridad al 1º de enero de 2002.

Esta fecha fue fijada antes de la entrada en vigencia de la ley para evitar que la autorización de importación incite la creación de embriones supernumerarios en el extranjero. Sólo las células producidas a partir de embriones supernumerarios inicialmente creadas con fines reproductivos y que ya no constituyen más un proyecto parental pueden ser importadas pero sin contrapartida financiera.

Finalmente, esta importación de células madre embrionarias y la utilización de embriones no deben violar las reglamentaciones de los países de donde provengan las células ni la ley alemana del 13 de diciembre de 1990.

#### b. Proyectos de investigación

Los proyectos de investigación deben ser examinados y evaluados por la Comisión Central de Ética de investigación sobre las células madre, a fin de determinar si corresponden a las exigencias legales y se justifican desde un punto de vista ético.

En la R. F. A.8, como en Francia, están autorizadas únicamente las investigaciones sobre células madre embrionarias humanas susceptibles de permitir progresos terapéuticos mayores y que no puedan ser realizados por un método alternativo de eficacia comparable. Actualmente están autorizados 19 proyectos de investigación a partir de células madre embrionarias humanas.

Las diferencias de legislación entre Francia y la R.F.A. hacen muy difíciles las cooperaciones franco-alemanas en esta materia. No existe actualmente ninguna.

#### c. El debate en la R. F. A.

Como se observa, la ley alemana es muy restrictiva. La reglamentación de la fecha de importación de las células madre se encuentra en el centro del debate.

Los científicos critican principalmente los riesgos de sanciones que corren los investigadores alemanes que participen en proyectos de investigación internacionales sobre células madre embrionarias creadas luego del 1º de enero de 2002.

Desde un punto de vista científico, estiman que la calidad de células madre embrionarias humanas disponible en la R. F. A. se deteriora con el tiempo.

Al parecer, el gobierno alemán no desea modificar el estado actual de la legislación aplicable principalmente en lo que respecta a la fecha límite de fabricación de células madre. Se observó que numerosas dificultades en la negociación del 7mo. P. C. R. D.9 se debían a la posición alemana en este tema. Numerosos científicos alemanes temen que su país acumule un retraso considerable en este ámbito y, por este hecho, una fuga de cerebros.

#### 6- DINAMARCA

La ley danesa de 1997 sobre procreación médica asistida fue modificada el 1º de septiembre de 2003, permitiendo de este modo la investigación sobre las células madre embrionarias humanas, con el único fin de adquirir nuevos conocimientos para mejorar la posibilidad de curar enfermedades.

La transposición nuclear está actualmente prohibida.

La creación de líneas de células madre embrionarias es posible a partir de embriones supernumerarios, únicamente para un proyecto de investigación aprobado por el Comité Nacional Danés de Ética Biomédica, y tras el consentimiento de la pareja de donantes.

#### 7- ESTONIA, LITUANIA, LETONIA

Las investigaciones sobre células madre embrionarias humanas no alcanzaron un nivel significativo en estos países. Sus autoridades no legislaron aún sobre esta cuestión.

#### 8- GRECIA

La ley del 23 de diciembre de 2002 autoriza la utilización de embriones supernumerarios con fines terapéuticos y de investigación, con el consentimiento previo de las personas involucradas.

Esta ley prohíbe de manera explícita la transposición nuclear.

#### 9- ESPAÑA

Hasta 2003, la ley sobre reproducción asistida prohibía tanto la creación como la utilización de embriones sanos con fines de investigación científica

La ley del 21 de octubre de 2003<sup>10</sup> autorizó la investigación, a partir de células madre provenientes de embriones congelados supernumerarios que ya no fueran parte de un proyecto de paternidad.

Esta legislación fue precedida de dos iniciativas realizadas en Andalucía y en la Comunidad Autónoma de Valencia. En efecto, en estas dos regiones, varias líneas de



células madre embrionarias humanas habían sido creadas a partir de embriones humanos, con anterioridad a ser legislada esta práctica en el ámbito nacional.

Con el regreso del P. S. O. E. al poder, estas iniciativas locales fueron incorporadas a una red nacional descentralizada de células madre.

En septiembre último, el gobierno español anunció la elaboración de un proyecto de ley tendiente a autorizar la transposición nuclear, que se someterá a la aprobación de los diputados españoles.

#### 10 – FINLANDIA

Finlandia se encuentra en una situación un poco ambivalente. En efecto, la ley no permite de manera explícita la transposición nuclear, pero se acepta que esta técnica, por no hallarse prohibida explícitamente, sea “admitida” sólo en el marco de investigaciones clínicas.

La ley sobre la investigación de 1999 autoriza la creación de líneas de células madre embrionarias humanas, a partir de embriones supernumerarios provenientes de la fertilización in Vitro y cuya fecha de conservación haya expirado, en principio tres años. El consentimiento de ambos donantes de gametos es necesario antes de comenzar cualquier investigación y es indispensable una aprobación previa del Comité de Ética.

La Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida. (Vigente hasta el 28 de mayo de 2006)

[http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Derogadas/r0-145-2003.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Derogadas/r0-145-2003.html)

Se refiere al Proyecto de Ley de investigación biomédica. (121/000104), presentado el 15/09/2006 y que fuere sancionando definitivamente. Se trata de la ley 14/2007 del 3 de julio de 2007 (BOE n. 159 de 4/7/2007)

Ver texto en:

[http://www.boe.es/g/es/bases\\_datos/doc.php?coleccion=iberlex&id=2007/12945](http://www.boe.es/g/es/bases_datos/doc.php?coleccion=iberlex&id=2007/12945) .

Habida cuenta de esta reglamentación flexible, se desarrollaron en Finlandia centros de investigación, en esta materia, en Helsinki y en Tampere.

#### 11 – HUNGRÍA

La legislación de este país data de mediados de 1990 y se asemeja a la de la R. F. A., es decir que la clonación reproductiva está naturalmente prohibida así como la transposición nuclear.

Está en actividad un cierto número de centros de investigación en el campo de las células madre embrionarias humanas. Las líneas utilizadas son las que figuran en el

registro de N. 1. H.12 y provienen de los Estados Unidos, Suecia, Gran Bretaña y Singapur.

#### 12.- IRLANDA

La Constitución de Irlanda garantiza el derecho a la vida pero no proporciona una definición legal de la "persona por nacer".

Esta situación crea un vacío jurídico para algunas cuestiones y principalmente en lo que respecta a la investigación en materia de células madre embrionarias humanas.

El Medical Council of Ireland<sup>13</sup>, organismo que reglamenta la profesión médica, ha hecho recomendaciones éticas que prohíben explícitamente las investigaciones y las experimentaciones con embriones. Pero estas se refieren a los médicos y no a los investigadores.

El servicio de cooperación cultural y científica de nuestra embajada destaca que "técnicamente los investigadores irlandeses podrían trabajar sobre células madre embrionarias o líneas de células madre, pero es difícil saber si lo realizan efectivamente: en todo caso, no lo admiten públicamente".

#### 13 - ITALIA

La clonación reproductiva y la experimentación con embriones están prohibidas. La investigación clínica y la experimentación con embriones se admiten únicamente con fines terapéuticos y diagnósticos, con el objeto de garantizar su salud y su desarrollo, únicamente en ausencia de métodos alternativos.

La transposición nuclear, así como la producción de líneas de células madre embrionarias a partir de embriones supernumerarios provenientes de fecundación in Vitro, están prohibidas por la ley n° 40 del 19 de febrero de 2004.<sup>14</sup>

Por el contrario, es posible aislar líneas de células madre embrionarias a partir de fetos provenientes de interrupciones voluntarias de embarazos.

Esta ley prevé la posibilidad de importar y trabajar sobre líneas de células madre embrionarias producidas con anterioridad a julio de 2001. Se prohíbe utilizar líneas producidas después de esta fecha.

Habida cuenta de esta situación, un único grupo de investigadores trabaja, en la Universidad de Milán, en colaboración con laboratorios extranjeros, en líneas producidas antes de julio de 2001.

Por el contrario, una decena de instituciones públicas y privadas realizan investigaciones en células madre adultas, ya que ninguna restricción afecta este ámbito.

#### 14 - LUXEMBURGO

Un proyecto de ley 15 se encuentra actualmente en debate en Luxemburgo. Según este proyecto, no habrá posibilidad de crear líneas de células madre embrionarias humanas ni importarlas. Existe sólo una reducida actividad en materia de células madre adultas.

#### 15 - MALTA

En Malta no existe ninguna legislación sobre este tema.

#### 16 - PAÍSES BAJOS

La ley sobre el embrión de junio de 2002 autoriza la investigación sobre los embriones supernumerarios. Por el contrario, se prohíbe crear embriones únicamente con fines de investigación, ya que el fin de la creación de embriones debe conducir a un ser vivo.

La utilización de embriones supernumerarios es posible con fines de investigación, siendo necesario el acuerdo previo de los padres que hayan solicitado la F. I. V16.

Tres instituciones efectúan investigaciones en células madre embrionarias, mientras que más de una decena trabaja en células madre adultas.

#### 17 - POLONIA

La ley polonesa prohíbe las investigaciones con células madre embrionarias humanas, cuyo cultivo e importación se encuentran prohibidos, al igual que la transposición nuclear. La interrupción voluntaria del embarazo está prohibida, no existe posibilidad de investigación en embriones supernumerarios.

Algunos laboratorios realizan investigaciones con células madre adultas.

#### 18 - PORTUGAL

Ninguna legislación contempla las investigaciones con células madre embrionarias humanas. Ninguna disposición otorga a los investigadores la posibilidad de crear líneas de células madre embrionarias humanas o importar tales líneas de células.

Actualmente, se plantea en este país el problema del futuro de los embriones supernumerarios provenientes de la procreación médica asistida, no autorizada en Portugal, pero practicada desde hace veinte años en ciertas clínicas privadas.

#### 19 - SUECIA

Suecia tuvo conciencia muy tempranamente del interés y del potencial de células madre embrionarias humanas. Las autoridades de este país han adoptado siempre posiciones muy abiertas sobre esta cuestión, privilegiando el debate ético al establecimiento de una legislación demasiado estricta.

a - La legislación

Suecia forma parte de los primeros países europeos que legislaron en materia de células madre: la investigación con ovocitos fecundados de origen humano se autoriza desde 1991.

Esta ley se implementó con el fin de limitar la investigación sobre embriones humanos a la mejora de las técnicas de fecundación in Vitro. Pero no prohibía explícitamente las investigaciones con células madre embrionarias humanas, que podían realizarse para incrementar los conocimientos sobre el desarrollo embrionario.

En 2001, el marco de investigación con estas células madre se precisó por medio de líneas directrices que autorizaban la utilización de embriones humanos si no existía otra alternativa para obtener resultados correspondientes y si el proyecto se juzgaba necesario para el avance de la investigación sobre células madre embrionarias.

Estas líneas directrices preveían entonces que:

- los embriones humanos utilizados debían ser o bien inutilizables para una fecundación in Vitro, o supernumerarios en términos de su duración legal de conservación (cinco años) y contar con el consentimiento de los padres,
- la producción de células madre embrionarias está limitada a los 14 días siguientes,
- las actividades investigativas ligadas a la transposición nuclear están subordinadas al otorgamiento de un permiso de investigación emitido por un comité de ética.

La transposición nuclear no estaba entonces prohibida pero sí sometida a las mismas limitaciones éticas que las investigaciones sobre los ovocitos fecundados.

La producción de una línea de células madre embrionarias humanas debe respetar la ley sobre los bancos de tejidos humanos que reconocía al donante el derecho de negar su utilización.

La investigación con células madre obtenidas a partir de embriones supernumerarios está autorizada tras el consentimiento de los donantes.

La importación de líneas de células madre está autorizada.

La legislación sueca, ciertamente una de las más avanzadas del mundo en la materia, permitió que la investigación se desarrollara de manera notable.

b) El estado de la investigación

La investigación sobre las células madre embrionarias humanas se halla concentrada principalmente en las universidades e instituciones de enseñanza superior:

- la Universidad de Lund posee el Centro de Biología de Células Madre y de Terapia Celular. Reúne más de 130 investigadores.



- el Instituto Karolinska es el mayor centro de investigaciones sobre células madre de Suecia. Fue el primer centro de Europa autorizado a realizar investigaciones sobre células madre embrionarias humanas.

Este instituto obtuvo seis líneas de células madre embrionarias humanas catalogadas en el N. I. H.17

- La Academia Sahlgrenska agrupa las actividades en ciencias de la salud de la Universidad de Göteborg y de la Universidad Tecnológica de Chalmers. Posee dos líneas de células madre embrionarias inscriptas en el N. I. H.

Finalmente la empresa privada Cellartis, instalada en Göteborg es la mayor fuente mundial de células madre catalogada: conserva treinta, no siendo todas producidas, sin embargo, por ella.

Los laboratorios de investigación sueca gozan de créditos directos asignados por las universidades o institutos de investigación de los que dependen y también becas de investigaciones atribuidas sobre una base competitiva. Pero atraen igualmente créditos extranjeros, provenientes principalmente de los Estados Unidos: N. I. H., Juvenile diabetes research foundation (5,5 millones de euros en 2002), Ministerio de Defensa de Estados Unidos (240 000 dólares en 2004).

La investigación sobre las células madre adultas es libre y se efectúa en los tres establecimientos universitarios precitados.

Finalmente hay que destacar que Suecia está comprometida en colaboraciones europeas (Dinamarca, Reino Unido, programas europeos) y también con los Estados Unidos y Asia, especialmente, India.

## 20 – ESLOVENIA

No existe en este país ley nacional sobre células madre embrionarias, pero la ley sobre la fecundación biomédicamente asistida contiene cierto número de disposiciones que pueden aplicarse a éstas.

Así, el artículo 38 de esta ley estipula que “la investigación científica con los embriones precoces (definido como el embrión que se desarrolla fuera del útero durante los 14 primeros días) creados con el objeto de una fecundación biomédicamente asistida se autoriza exclusivamente con el objeto de proteger y mejorar la salud humana” únicamente si la investigación no puede ser efectuada con una eficacia comparable sobre los embriones no humanos o por medio de otros métodos”.

La creación de embriones genéticamente idénticos a otro ser humano está explícitamente prohibida por el artículo 33 de la ley, lo que excluye la transposición nuclear.

No hay investigaciones en materia de células madre embrionarias en Eslovenia, mientras que existen algunas actividades en el ámbito de las células madre adultas.

#### 21 – ESLOVAQUIA

En Eslovaquia, la transposición nuclear así como la creación de líneas de células madre embrionarias humanas están prohibidas.

Algunas investigaciones se efectúan en el campo de las células madre adultas en hematología y en cardiología.

#### 22 – REINO UNIDO

El Reino Unido posee una sólida tradición sobre investigación en embriología humana desde el nacimiento de Louise Brown, primera niña proveniente de una fertilización in Vitro, el 25 de julio de 1978, y en materia de clonación, con el nacimiento de Dolly en 1997. Este país es hoy, junto con Suecia, uno de los más avanzados del mundo en esta materia.

El marco implementado en 1991 permitió el desarrollo de la investigación.

##### a – Los lineamientos de la investigación

En 1982, el gobierno británico encomendó un informe a Mary Warnock<sup>18</sup> para estudiar los problemas provenientes de las nuevas posibilidades de crear embriones humanos, fuera de los mecanismos naturales, que fue publicado en 1984.

Este informe concluía que el embrión humano tiene un status especial y que las investigaciones que les concernían debían llevarse a cabo a falta de otras alternativas.

Pero estimaba también que un embrión de menos de 14 días era suficientemente diferente a un ser humano para poder ser utilizado en provecho del bienestar general.

Esta referencia a los 14 días es ahora aceptada corrientemente en los medios de investigación internacional.

En 1990 se aprobó The Human Fertilisation and Embryology Act<sup>19</sup> para regular la práctica de la fecundación in Vitro y la creación, la utilización y el almacenaje de embriones producidos por esta vía.

Esta ley reglamenta la utilización de embriones humanos con fines investigativos que tengan por objetivo:

- mejorar los tratamientos contra la esterilidad,

• acrecentar los conocimientos relativos a las causas de las enfermedades y malformaciones congénitas y abortos espontáneos.

• desarrollar mejores técnicas de contracepción,

• desarrollar métodos de detección de anomalías genéticas o cromosómicas previas a la implantación.

En 1991, fue creada la Human Fertilisation and Embryology Authority (H. F. E. A.)<sup>20</sup>, alta autoridad encargada de la regulación de las actividades de asistencia médica a la procreación y de la investigación en embriología. Esta autoridad es la única habilitada para otorgar autorizaciones para investigación.

La H. F. E. A. es un organismo público dependiente del Ministerio de Salud. Este supervisa sus actividades, pero no interviene en sus decisiones. Principalmente, el gobierno no puede desautorizar una decisión de la H. F. E. A., sólo puede dar su opinión. El conjunto de miembros, cuyo número no está fijado, es actualmente de 19. Estos son designados por el Ministro de Salud.

En el año 2000, se había publicado un informe sobre los nuevos desarrollos en materia de investigación sobre células madre.

A continuación de dicho informe y luego de un muy amplio debate parlamentario, se procedió, en 2001, a una revisión de The Human Fertilisation and Embryology Act de 1990 tendientes a autorizar la transposición nuclear y a:

- acrecentar los conocimientos relativos al desarrollo de enfermedades graves,
- reforzar los conocimientos sobre enfermedades graves.
- permitir que estos conocimientos sean aplicados en el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades graves.

En 2001, el gobierno británico hizo votar una ley para prohibir la clonación reproductiva.

El procedimiento ante la H. F. E. A. en materia de investigación, pública y privada, sobre células madre embrionarias es el siguiente:

- los investigadores explican primeramente el objeto de sus investigaciones, luego realizan una solicitud escrita, tras el acuerdo del comité de ética de su establecimiento,
- esta solicitud debe precisar: la composición del equipo que va a efectuar la investigación, el número de gametos empleados, el objetivo de las investigaciones y de qué modo este objetivo respeta la legislación,
- tres expertos internacionales estudian la solicitud que es examinada luego por el consejo de investigación,

finalmente interviene la decisión del comité de otorgamiento de licencia de investigación.

Se me indicó que si la solicitud se refiere a una materia en que las posibilidades de células madre adultas no hayan sido exploradas, la H. F. E. A. recomienda utilizar éstas.

En efecto, la investigación sobre el embrión debe ser necesaria e indispensable para ser autorizada.

La licencia de investigación se otorga por un año. En ese momento se efectúa una evaluación.

En la actualidad, la H. F. E. A. ha otorgado:

- nueve licencias sobre células madre embrionarias,
- dos que autorizan la transposición nuclear,
- dos sobre la partenogénesis.

Las dos autorizaciones sobre transposición nuclear fueron concedidas a Alison Murdoch de la Universidad de Newcastle upon Tyne y a Ian Wilmut de la Universidad de Edimburgo. Únicamente Alison Murdoch efectuó una transposición nuclear sin lograr, sin embargo, derivar líneas celulares. Ian Wilmut me indicó que no dispone de ovocitos para comenzar su actividad.

Desde este punto de vista, la H. F. E. A. acaba de lanzar, en septiembre último, una consulta popular sobre la donación de ovocitos para investigación. Haré referencia a esta consulta en el capítulo destinado a las cuestiones éticas.

Las reacciones que he recogido sobre la acción de la H. F. E. A. son bastante moderadas.

En efecto, investigadores como Alison Murdoch y Ian Wilmut estiman que sus decisiones de autorización son un poco laboriosas y tardan demasiado en tomarse, siendo el plazo, como ya se indicó, de alrededor de seis meses. Estiman igualmente que esta Autoridad tiene tendencia a ir más allá de sus poderes e invadir la responsabilidad de los políticos.

Este es también el punto de vista de Ian Gibson que consideró, en efecto, que si bien la H. F. E. A. tiene un rol positivo en el debate público, tiene tendencia a ocuparse de demasiadas cosas y, especialmente de la ética. En este camino sobrepasa, según su opinión, los derechos del Parlamento. Consideró que este rol en materia de ética podría ser cubierto de mejor modo por el Nuffield Council on Bioethics<sup>21</sup>, estructura privada que había participado en los informes preparatorios para la revisión de 2001 del The Human Fertilisation and Embryology Act.

b) El desarrollo de la investigación

El Reino Unido destinó, 22 en 2003-2004, 21,8 millones de libras (alrededor de 32,5 millones de euros) y en 2004-2005 31.2 millones de libras (alrededor de 46,5 millones de euros) para investigaciones con células madre embrionarias y adultas, todos estos financiamientos no discriminan entre públicos y privados.

Los fondos públicos son asignados principalmente por el Ministerio de Comercio e Industria y el de Salud. Estos fondos transitan también por los Research Councils, organismos independientes financiados por el gobierno británico y responsables ante el Parlamento. En materia de investigación sobre células madre, interviene principalmente el Medical Research Council. Los financiamientos se atribuyen muy significativamente a los trabajos sobre células madre adultas.

Hay que señalar también que las regiones inglesas se lanzaron al financiamiento de esta investigación y crearon una red regional como la East of England Stem Cell Network o el Scottish Stem Cell Network. Cierta número de mis interlocutores se alarmó, por otra

21 <http://www.nuffieldbioethics.org/>

22 Fuente: "UK Stem Cell Initiative" noviembre 2005. Nota del traductor: En el informe integral, esta referencia responde al número 58 del informe completo.

parte, respecto de este desarrollo de redes locales en la medida en que tiene tendencia a instalarse entre ellos una competencia, principalmente para atraer a los investigadores más prestigiosos.

En diciembre de 2005, el gobierno británico anunció que 100 millones de libras (alrededor de 148 millones de euros) serán otorgados en los dos años próximos a la investigación sobre células madre, en lo que respecta a los trabajos fundamentales para las aplicaciones médicas.

Finalmente, hay que destacar la acción muy importante en este ámbito de Wellcome Trust, fundación benéfica creada en 1936 para financiar la investigación biomédica. Sus aportes son muy importantes, del orden de los 5 a 6 millones de libras durante los años 2003-2005.

La investigación se realiza principalmente en cuatro estructuras que giran alrededor de la Universidad de Cambridge, de Sheffield, de Newcastle upon Tyne y de Edimburgo.

La investigación británica tiene actualmente a su disposición un banco de células madre, el UK Stem Cell Bank.

Su creación se remonta a junio de 2003 y contó con un aporte de 9 millones de libras en cinco años por parte de Medical Research Council. Este banco está en funcionamiento desde el 18 de septiembre último.

Cuenta actualmente con 24 líneas de células embrionarias humanas, de "calidad investigación", de las cuales 12 fueron importadas de los Estados Unidos. Se definirá una política de acceso a estas líneas, siendo únicamente las empresas privadas quienes pagarán el costo real de las líneas.

Por último, hay que destacar que la ciudad de Edimburgo acaba de anunciar la creación de un Instituto de Investigaciones sobre las células madre que debería recibir una inversión de 4 millones de euros. Este instituto, sin fines de lucro, tiene por objeto producir, en algunos años, células madre embrionarias "en serie" según un proceso industrial homologado y estabilizado. Estas células se ofrecerán luego a los laboratorios de investigación.

La investigación británica sobre las células madre se halla, pues, bien estructurada y goza de un financiamiento muy significativo. Sin embargo, esta situación no se tradujo aún en resultados importantes ya que, si bien se realizó una transposición nuclear, no han podido derivarse líneas de células madre. La prioridad sustentada por el plan de diciembre de 2005 va a afirmar, es decir, aumentar su avance.

Es necesario subrayar el acercamiento pragmático al conjunto de estas cuestiones por parte de Gran Bretaña. Este país es susceptible de atraer, en el futuro, un número creciente de investigadores, no sólo de países europeos sino del mundo entero, habida cuenta de las facilidades que se ofrecen.

Este "tour por Europa" muestra la situación muy disímil en la que se encuentra la Unión Europea frente a esta cuestión de las células madre embrionarias. Únicamente dos países hacen esfuerzos importantes: Suecia y Gran Bretaña a cuyo lado Francia tiene una pálida presencia. Estos países muestran el camino a seguir para remontar el desafío de las células madre.

Ellos rivalizan con dos otros grupos que hacen esfuerzos significativos en esta materia: Estados Unidos y Asia.

#### LA ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN ESTADOS UNIDOS Y ASIA I- ESTADOS UNIDOS

La política federal restrictiva deja el campo libre a la iniciativa privada y a los Estados, entre los que California realiza un esfuerzo muy importante.

a- El marco reglamentario.

No existe en Estados Unidos un marco reglamentario para las células madre comparable a la existente, principalmente, en Europa. En efecto, ningún texto prohíbe en el ámbito federal la transposición nuclear ni la clonación reproductiva.

El único marco que existe a este nivel es el procurado por las posibilidades de financiamiento federal de las investigaciones.

Contrariamente a lo que se cree a veces, el marco financiero de las investigaciones sobre células madre embrionarias humanas no fue establecido por la Administración Bush. Se remonta, en efecto, a 1995 y a la aprobación por el Congreso de la enmienda "Dickey", la que prohibía la utilización de fondos federales para financiar la investigación que implicara la creación o destrucción de embriones humanos.

En consecuencia, los trabajos que condujeron a la derivación de líneas de células madre humanas, en la Universidad de Wisconsin, por parte de James Thomson y publicadas en noviembre de 1998, fueron financiados por la sociedad Geron.

A partir de esta época, reina cierta incertidumbre pues, en enero de 1999, la Administración americana estimaba que la enmienda Dickey no podía aplicarse a una investigación que utilizara células madre, por no constituir éstas un embrión.

Pero, el 25 de agosto de 2000, las líneas directrices de los N. I. H.23, referidas a la investigación de células madre embrionarias, excluían la financiación de toda investigación que implicara la derivación de líneas de células madre a partir de embriones.

El Presidente justificó esta elección que "permite explorar el potencial de las células madre sin sobrepasar una frontera moral fundamental, asegurando a los contribuyentes que estos financiamientos no estimularán futuras destrucciones de embriones humanos que tengan la capacidad de vivir".

Se establecieron entonces los siguientes criterios de elegibilidad:

- las células madre deben haber sido derivadas, antes del 9 de agosto de 2001, de un embrión creado con fines de reproducción,
- si el embrión no fue utilizado con esos fines.
- si hubiera sido obtenido el consentimiento fehaciente por parte de los donantes,
- si no se hubiera otorgado ninguna retribución.

Como consecuencia de estos criterios, los fondos federales no pueden utilizarse para financiar trabajos que versen sobre:

- la derivación o la utilización de células madre derivadas de embriones recientemente destruidos.

- la creación de embriones para la investigación,
- la clonación de embriones humanos para cualquier uso que sea.

Para facilitar la utilización de células madre, los N. I. H. crearon una base de datos (Human Embryonic Stem Cell Registry<sup>24</sup>). Esta registra líneas, con estadios de desarrollo variables, que reúnen criterios de elegibilidad y que pueden entonces ser objeto de financiamientos federales. Hay, en la actualidad, 22 líneas disponibles, provenientes ya sea de Estados Unidos ya sea del extranjero (Corea del Sur, India, Israel, Singapur, Suecia). Estas líneas son llamadas en Estados Unidos "presidenciales". Desde esta época, en los Estados Unidos es recurrente el debate sobre la posibilidad de hacer financiar las investigaciones sobre células madre embrionarias por medio de fondos federales. Esta problemática fue muy discutida durante la campaña para las elecciones presidenciales de 2004. Podría nuevamente evocarse en el transcurso de la próxima campaña en 2008.

Este debate tomó amplitud en la medida en que las líneas "elegibles" estén afectadas, como se ha visto, por un cierto número de fenómenos que las vuelven cada vez menos apropiadas para la investigación y en la medida en que hayan estado en contacto con productos animales.

Miembros del Congreso manifestaron, en varias ocasiones, su deseo de que sea liberada la tensión, influyendo de este modo sobre la investigación financiada con fondos públicos.

El 18 de julio último, el Senado americano aprobó, bipartidariamente, un proyecto de ley ya sancionado con anterioridad, en junio 2005, por la Cámara de Representantes (Stem Cell Research Enhancement Act of 2005) tendiente a extender el financiamiento, a través de fondos federales, a las líneas de células madre embrionarias recientemente derivadas. Como es sabido, el Presidente Bush vetó el 19 de julio pasado este texto de ley.

Es necesario señalar que se modificó la discrepancia tradicional en los Estados Unidos entre demócratas, más bien partidarios de una apertura hacia mayores posibilidades de financiamiento público de esta investigación y republicanos, más bien opositores a estas extensiones. En efecto, un cierto número de republicanos abandonó las posiciones tradicionales de su partido en la materia, como lo muestra la acción del Gobernador de California, Arnold Schwarzenegger.

El resultado de las últimas elecciones podría, según los observadores, reflatar este debate.

b- La organización de la investigación: la acción de los National Institutes of Health y de las Universidades

Los National Institutes of Health (N. I. H.)

Los N. I. H. financian la investigación en células madre adultas y en células madre embrionarias humanas provenientes únicamente de líneas "presidenciales".

Los N. I. H. conducen una política muy activa de puesta en marcha de la política federal, insistiendo en el potencial terapéutico de células madre embrionarias humanas.

De este modo una "N. I. H. Stem Cell Task Force", presidida por James Battey, fue creada para:

- facilitar y acelerar las investigaciones sobre las células madre identificando los factores que limitan las investigaciones actuales,
- obtener consejos de científicos expertos en la materia para vencer los obstáculos actuales.

Uno de los objetivos es elaborar una red científica de competencias que permitirá evaluar la estabilidad genética de las líneas a largo plazo. La "NIH Stem Cell Unit" se creó para caracterizar precisamente las líneas humanas existentes y, como se ha observado, establecer un registro a disposición de los investigadores.

Los N. I. H. financian a la vez programas proyectos de investigación, estudios piloto, estudios de factibilidad, las becas post-doctorales, así como talleres de formación.

Los financiamientos han sido los siguientes (en millones de dólares)

Se observa que el total de sumas invertidas en el ámbito de las investigaciones se incrementa con regularidad desde 2002, al igual que las sumas afectadas a las células madre embrionarias humanas. Además se advierte que las células madre adultas obtienen la parte del león de los financiamientos.

Las Universidades

Un considerable número de Universidades lleva a cabo investigaciones en esta área, simultáneamente respecto de células madre adultas y embrionarias.

En materia de investigación sobre las células madre humanas embrionarias, las Universidades sólo pueden beneficiarse con financiamientos federales si trabajan con líneas "presidenciales".

Les es posible trabajar con líneas "no presidenciales", aunque únicamente con financiamientos privados.

Pero para los laboratorios que realizan al mismo tiempo trabajos que reciben financiamientos federales y actividades que no gozan de este derecho, es obligatorio

separar muy cuidadosamente, en forma física, los materiales afectados a una y a otra de estas dos categorías. Los N.I.H. realizan, en efecto, visitas regulares para asegurarse de esta separación.

La consecuencia que puede observarse en estos laboratorios es una desmesurada separación entre materiales destinados a las investigaciones "presidenciales" y las restantes.

Esta obligatoriedad tiene un costo que puede ser importante. Así, la Universidad de California (San Francisco) está invirtiendo más de 5 millones de dólares para construir un laboratorio que duplica un gran número de instalaciones ya existentes para adaptarse a esta regla. La Universidad de Harvard debió establecer, por medio de juristas, un documento que establece las reglas de separación de las actividades y del tiempo de los investigadores, en función de sus financiamientos.

Por no estar prohibida la transposición nuclear, dos Universidades han manifestado recientemente su intención de recurrir a la misma, con fondos privados, para crear líneas de células madre embrionarias humanas a partir de células somáticas de personas que padecen diversas enfermedades.

La Universidad de California (San Francisco) va a retomar de este modo un programa que había abandonado en 2001.

La Universidad de Harvard, en lo que le respecta, va a intentar crear líneas de células madre embrionarias afectadas por diabetes juvenil, enfermedades sanguíneas y esclerosis lateral amiotrófica.

c) La organización de la investigación: Los Estados

Cierto número de Estados se comprometió en esta investigación. Debido a la estructura federal de los Estados Unidos, las situaciones pueden variar de manera extremadamente amplia.

El abanico de situaciones<sup>25</sup> va, con muchos grados intermedios, desde los Estados de California, Connecticut, Maryland, Nueva Jersey, Massachusetts, Nueva Jersey e Illinois, que fomentan la investigación sobre células madre embrionarias con la autorización, generalmente, de la transposición nuclear, al de Dakota del Sur, que prohíbe estrictamente toda investigación sobre embriones, cualquiera sea su origen.

Las sumas otorgadas para los diferentes estados pueden variar enormemente<sup>26</sup>:

- Connecticut: 10 millones de dólares por año durante 10 años,
- Illinois: 10 millones de dólares para un sólo año (2005). En agosto último 5 millones de dólares suplementarios serán afectados en 2007 al programa de investigación sobre las células madre.

Nueva Jersey, Premier Estado que ha afectado fondos, en 2004, para esta investigación: 5 millones de dólares para la creación de un nuevo instituto de investigación. 23 millones de dólares están previstos durante los años 2005 y 2006 para el New Jersey Stem Cell Institute.

Maryland: 15 millones de dólares para un nuevo fondo de investigación para células madre.

Todos los Estados que autorizan la investigación sobre células madre embrionarias establecieron reglas de buena práctica, aunque el marco rector continúan siendo los principios (National Guidelines) de la National Academy of Science. Estos principios, ampliamente admitidos y respetados por la comunidad científica, son recomendaciones y no obligaciones.

Pero California es el Estado emblemático en esta materia.

El caso emblemático de California

El 2 de noviembre de 2004, los electores de California aprobaron, con cerca del 60% la Propuesta 7127 que previó la creación de un instituto público de investigación sobre células embrionarias provisto de 300 millones de dólares por año en 10 años.

Esta Propuesta autoriza al Estado de California a vender por 3 mil millones de dólares de obligaciones en diez años, para financiar la investigación sobre células madre en California.

Esta crea el California Institute for Regenerative Medicine (C.I.R.M.), organismo que distribuirá becas y préstamos a favor de la investigación sobre células madre.

Este instituto está administrado por una organización llamada Independent Citizen's Oversight Committee (I.C.O.C.) integrado por 29 miembros: representantes de Universidades californianas, instituciones de investigación, empresas que desarrollan terapias médicas y asociaciones de pacientes.

Inmediatamente después de su aprobación, opositores a este proyecto, asociaciones especializadas en la lucha contra el aborto por un lado y, en la defensa de los intereses financieros de los contribuyentes, por el otro, presentaron denuncias.

Las denuncias versaban sobre el hecho de que la aprobación de la Propuesta 71 va en contra de los intereses de los contribuyentes y violaría la Constitución del Estado de California. Según estas asociaciones, los financiamientos serían distribuidos por un organismo poco controlado por el Estado californiano y demasiado cercano a la industria de la biotecnología.



Cierto número de electos californianos con los que me he reunido, siendo partidarios de esta propuesta, me han comentado su interés de que el Estado de California ejerza un mejor control en el dispositivo financiero que va a implementarse.

El 24 de abril pasado los denunciantes, a quienes les fue desestimado su recurso de declarar la Propuesta inconstitucional, manifestaron su intención de presentar el recurso ante la Corte Suprema de California.

Sin embargo el C.I.R.M. presentó al I.C.O.C., el 10 de octubre pasado, su proyecto de plan estratégico.

Este plan fija los objetivos a largo plazo para los próximos diez años.

Propone financiar 25 medidas en materia de células madre y afectar a ellas los financiamientos siguientes: 823 millones de dólares para desarrollar la investigación básica en biología celular, 899 millones de dólares para la investigación y el desarrollo pre clínico, y 656 millones de dólares para los ensayos clínicos, 273 millones asignados a la renovación y construcción de laboratorios de investigación. Este plan fija objetivos a cinco y diez años para permitir la medición de los progresos obtenidos

A pesar de las dificultades y las demoras originadas por los procesos, las Universidades y los Institutos californianos tomaron numerosas iniciativas para crear nuevos centros de investigación a fin de beneficiarse con los fondos provenientes de la Propuesta 71.

California presenta actualmente en los Estados Unidos un atractivo innegable para los investigadores en biología celular. Numerosos Estados han percibido este atractivo, lo que los ha estimulado sin duda para ofrecer, por su parte, financiamientos atrayentes para la investigación en materia de células madre.

La acción llevada a cabo en California y en un número creciente de Estados permitirá posiblemente contrarrestar el alcance negativo de las medidas que tomara el Presidente Bush el 9 de agosto 2001.

En efecto, muchos observadores estimaban que estas decisiones habían tenido consecuencias más bien negativas como lo demuestra la disminución, estos dos últimos años, del número de publicaciones americanas en este campo de las investigaciones.

Un fenómeno de "éxodo de cerebros" había comenzado también, principalmente, con la partida de Roger Pedersen, ex investigador en la Universidad de California (San Francisco), quien había aislado las primeras células madre embrionarias murinas. Roger Pedersen fue nombrado, en 2001, director del centro de biología y medicina de células madre de la Universidad de Cambridge (Gran Bretaña).

Muchos de mis interlocutores me presentaron a Asia como el continente donde las investigaciones sobre células madre y, especialmente células madre embrionarias humanas, podrían tener logros importantes.

En efecto, la biotecnología y las ciencias médicas se encuentran en el corazón de la estrategia de desarrollo de muchos países asiáticos. La investigación sobre células madre parece tanto más interesante debido a que aún no se ha efectuado ningún avance fundamental y que muchas naciones importantes en el plano científico, principalmente en Europa, considero, son muy reticentes en comprometerse en éste ámbito. Algunos especialistas piensan incluso que la temática de las células madre podría constituir para Asia la primera oportunidad de ejercer el dominio sobre un campo de la investigación biológica.

Estos países parecen ser en particular potencialmente competitivos en el campo de las células madre, habida cuenta del excelente nivel de sus científicos y de la muy amplia adhesión de sus poblaciones a los objetivos de la ciencia. Cierta número de cuestiones éticas no son abordadas tampoco del mismo modo que en los países occidentales, en la medida en que sus concepciones morales son muy diferentes. Por este hecho, estos países parecen muy atractivos para algunos investigadores occidentales.

Científicos de muy buen prestigio, que tuvieron su formación principalmente en los Estados Unidos, realizan las investigaciones en estos países.

Desde este punto de vista, no hay que pensar sin embargo que cualquier preocupación ética esté desterrada. Así China, Singapur, Taiwán y Corea del Sur han prohibido, por ejemplo, la clonación reproductiva.

Sin embargo, esta atracción va a disminuir posiblemente, debido a la puesta en marcha del programa californiano sobre células madre.

Haré alusión solamente a la situación en Singapur y Japón, siendo objeto del próximo capítulo Corea del Sur.

#### a - La situación en Singapur

Desde 2000, Singapur colocó el campo de las ciencias médicas y biotecnológicas en el centro de su estrategia de desarrollo.

Las células madre fueron consideradas como una materia de fuerte potencial económico y Singapur se posiciona hoy como un centro de investigaciones de nivel internacional.

Se implementó una reglamentación y se aportó una financiación importante para sostener a los actores de la investigación.

#### - La reglamentación

Un marco legal y ético fue definido en 2000 para la investigación sobre las células madre. Singapur saca provecho de la política restrictiva de los Estados Unidos y atrae más investigadores ofreciéndoles un marco legal atractivo para desarrollar la investigación en este campo.

La investigación fue instrumentada por el «Human Cloning and Other Prohibited Practices Act».28

La clonación humana reproductiva está formalmente prohibida, así como la exportación e importación de embriones clonados y la comercialización de embriones, ovocitos y espermia humanos. La transposición nuclear está autorizada. Se permite la investigación en embriones humanos, mientras que éstos no excedan los 14 días.

Se instrumentaron algunas disposiciones entre las que podemos destacar:

- la información de los donantes de embriones y gametos, así como su consentimiento,
- la utilización y la derivación de células madre embrionarias deben ser justificadas por medio de un objetivo científico y un beneficio potencial,
- una autoridad específica otorga licencias y asegura el seguimiento y el control de las investigaciones sobre las células madre humanas.

Se efectuaron las siguientes inversiones en éste ámbito:

- El gasto anual de Singapur, en materia de investigación sobre células madre se estima en 40 - 45 millones de dólares de Singapur, sean alrededor de 20 - 22,5 millones de euros. de los cuales alrededor de 7.5 millones de euros para el sector público, y 12,5 - 15 millones de euros para el sector privado,
- 70 millones de dólares de Singapur, es decir alrededor de 35 millones de euros fueron invertidos en el «Singapore Stem Cell Consortium»,
- El «Economic Development Board», encargado de la estrategia que intenta convertir a Singapur en un lugar de paso obligado para los negocios e inversiones, incluso en materia de investigación privada, invirtió 37 millones de dólares de Singapur, es decir alrededor de 18,5 millones de euros en la sociedad «ES Cell International».

Un número bastante importante de actores interviene en este ámbito.

Entre estos organismos se destaca, en materia de investigación pública, además de la Universidad de Singapur y el Hospital General de Singapur la creación, en 2005, del «Singapore Stem Cell Consortium».

Este fue creado para coordinar y desarrollar la investigación en células madre en Singapur. En particular, está encargado de instrumentar los recursos comunes en este ámbito, como un laboratorio de estudio de células madre, un banco de células madre y

un complejo de procedimientos de terapias celulares. Permite reunir diferentes grupos de investigación básica y clínica en proyectos comunes.

La investigación privada está representada por cuatro sociedades, de las cuales la más importante es ES Cell International, creada en 2000 para vender productos y tecnologías provenientes de la investigación en células madre. Como todas las sociedades comparables, ésta no tiene en la actualidad nada que vender. Pero posee la propiedad intelectual de varias líneas de células madre, de las cuales seis están registradas por el N.I.H. Stem Cell Registry, y de técnicas de cultivo.

Singapur da prueba entonces de una política voluntarista en este ámbito. Un nivel científico indiscutible ha sido alcanzado tanto en el sector público como en el privado. Se desarrollaron instalaciones extranjeras como, desde 1998, una división de investigación biomédica y un centro clínico de la Universidad John Hopkins, y la suscripción de un acuerdo de investigación sobre células madre con la U. S. Juvenile Diabetes Research Foundation International.

#### b- Japon

El marco reglamentario fue definido tempranamente en Japón, lo que permitió el desarrollo de una investigación pública dinámica.

El marco reglamentario

El marco reglamentario de la investigación sobre células madre se elaboró a partir del año 2000.

El Japan's Council for Science and Technology publicó, en 2000, un informe sobre la investigación sobre las células madre humanas que:

- Aprobaba la investigación en células madre humanas utilizando embriones supernumerarios provenientes de procesos de fecundación in Vitro,
- Proscribía la clonación reproductiva humana,
- Hacía recomendaciones sobre la aprobación de investigaciones realizadas en el marco de proyectos sostenidos por fondos públicos.

En 2001, la ley «referida a las técnicas de clonación y otras técnicas similares aplicadas al Hombre»:

- Prohibía de manera expresa la clonación humana reproductiva,
- Exigía la publicación de principios directrices nacionales para la creación de embriones con fines investigativos por parte del Ministerio de Educación, quien tu.a las investigaciones.

Esta ley no prohibía la transposición nuclear aunque, por otra parte, instrucciones del Gobierno la desaconsejaban firmemente en aquella época.

Por el contrario, esta ley autorizaba la creación de células madre embrionarias humanas con fines terapéuticos bajo control del gobierno. Los centros de investigación estaban habilitados por el Council for Science and Technology que debe dar su visto bueno al inicio de los programas de investigación y puede decidir interrumpirlo en cualquier momento.

Finalmente en 2004, la transposición nuclear se autorizaba luego de un dictamen favorable del Japan's Council for Science and Technology, pero requiere aún el establecimiento de reglas de buenas prácticas.

#### La investigación

En el marco del Millenium Project de 2000, Japón convirtió a la medicina regenerativa, principalmente en lo referido a la lucha contra los efectos del envejecimiento, una de sus prioridades en materia de ciencias de la vida. Se decidió concentrar todos los esfuerzos del país en el marco de un único polo localizado en la región de Kansai alrededor de Osaka, Kyoto y Kobé.

La investigación japonesa pone el énfasis en el desarrollo de la investigación biológica básica y el desarrollo de las técnicas que utilizan modelos animales. Se apoya en una sinergia bien articulada entre los establecimientos de investigación básica, centros de desarrollo de tecnologías industriales, hospitales para la investigación aplicada y una industria emergente.

Dos centros dominan esta investigación: el RIKEN Centre for Developmental Biology y el Frontier Institute of Biomedical Research de la Universidad de Kyoto.

El RIKEN Centre for Developmental Biology, creado en 2002, se dedica a dos temas fundamentales: la biología del desarrollo y la medicina regenerativa en el área de apoyo a la población envejecida del Japón

Existe un programa muy importante en el ámbito de las células madre: marcadores moleculares, factores de diferenciación, mantenimiento en el estado indiferenciado, inducción en células nerviosas... Tres proyectos que utilizan células madre embrionarias humanas han sido aprobados en 2005.

Posee 30 equipos de investigación que reúnen 400 investigadores y 160 técnicos. Su presupuesto anual es de alrededor de 50 millones de euros.

En lo que respecta a la Universidad de Kyoto, esta trabaja sobre el aislamiento y la caracterización de líneas de células madre embrionarias humanas.

Este trabajo se efectúa en el seno del Instituto de investigación sobre medicina regenerativa, creado en 1998 y donde se instauró, en 2002, el Centro de Investigación sobre células madre.

En la actualidad, en Japón, únicamente el laboratorio de Norio Nakatsuji de la Universidad de Kyoto está autorizado a crear líneas de células madre.

Es un conjunto importante de 13 laboratorios agrupados en tres divisiones que reúnen 300 personas, de las cuales 40 son profesores. La investigación que aquí se realiza es intermediaria entre la investigación básica y las aplicaciones clínicas.

Tres líneas de células madre fueron creadas allí utilizando embriones congelados. Para 2006, Norio Nakatsuji me indicó que se había encarado la creación de una nueva decena de líneas. Está previsto que estas sean transferidas al conjunto de laboratorios japoneses a fin de favorecer las investigaciones en el seno de la industria farmacéutica.

Existe cierto número de proyectos en esta materia, principalmente el de la creación de un banco de células embrionarias.

Si bien el balance de la investigación japonesa es de este modo muy positivo, se presentan algunas dificultades.

Según Norio Nakatsuji, existe primeramente el problema del retraso de la publicación de reglas de buena práctica necesarias para la aplicación de legislaciones referidas a la transposición nuclear. También señaló la duración de la espera (un año) de la aprobación gubernamental y científica para utilizar las células madre embrionarias humanas.

Finalmente, se plantean en Japón las cuestiones de la definición del embrión, de la utilización de células madre embrionarias creadas en ocasión de fecundaciones in Vitro, de las de los embriones obtenidos en oportunidad de interrupciones voluntarias del embarazo, del problema de la donación de ovocitos, de la comercialización posible en caso de éxito de estas técnicas...

Pienso que hay que tener en cuenta la situación japonesa que se presenta como muy positiva, por la calidad de la investigación realizada, la existencia de una férrea voluntad de los poderes públicos para sostener éste campo y la elección de concentrar geográficamente los medios.

c- El asunto coreano

Corea del Sur y los pormenores del «affaire Hwang» estuvieron en primera plana de todos los periódicos durante una buena parte del año 2005.

Todos conocen el desenlace de esta cuestión pero resulta útil volver sobre su desarrollo. Esbozaré así una reseña histórica del asunto centrado en Hwang Woo-suk, desde su ascenso a su caída, antes de considerar las consecuencias.

— El ascenso de Hwang Woo-suk

En el comienzo de todo este asunto se encuentra presente la voluntad del gobierno de transformar a Corea en el país líder en el campo de las células madre. Se puede pensar que existió también el deseo de aprovechar la situación creada en los Estados Unidos por la decisión del 9 de agosto de 2001.

El Ministerio de Ciencia y Tecnología lanzó en 1999 un programa (21st Century Frontier R&D Program) para desarrollar la competitividad científica y tecnológica de Corea, en el sector de las ciencias emergentes.

Un centro de investigación sobre las células embrionarias fue creado en julio de 2002.

Se prevé que las sumas que se afectarán a este centro hasta 2012 serán del orden de 150 millones de dólares, 122 millones serán provistos por el sector público, el resto por el privado. Su objetivo es descubrir, hacia 2012, más de 100 clases de factores que induzcan a la diferenciación celular y más de 10 vías de diferenciación celular.

El presidente de este centro es Moon Shin-yong de la Universidad de Seúl, participando también en este trabajo Hwang Woo-suk.

En febrero 2004, Hwang Woo-suk y el equipo de Moon Shin-yong anunciaron la creación de embriones humanos por medio de transposición nuclear a partir de los que, por primera vez en la historia, se obtuvieron células madre embrionarias.

Esta «primicia» fue objeto de una publicación en la revista Science del 12 de marzo de 2004.

Entre tanto, la ley del 29 de enero de 2004 sobre la seguridad y la bioética precisó el marco legislativo de las investigaciones, aunque entró en vigencia el 1º de enero de 2005.

Este texto prohíbe estrictamente la clonación reproductiva. Se autoriza la investigación relativa a la transposición nuclear teniendo en cuenta las reglas de buenas prácticas determinadas por el Comité Nacional de Ética. Se prevé que la donación de ovocitos no debe ser remunerada.

Tras la publicación de 2004, Hwang Woo-suk se convierte en una personalidad sobre mediaticizada. Fluyen los financiamientos.

Además de donaciones privadas que alcanzan la suma de 1,2 millones de dólares, los Ministros de Salud e Investigación y Tecnología financian, en 2005, los proyectos siguientes:

- Frontier Program: Centro de investigación sobre las células madre: 9,8 millones de dólares.
- Universidad Nacional de Seúl (Laboratorio Hwang Woo-suk): 2,95 millones de dólares.
- Instituto de células madre y de terapia génica: 1,4 millones de dólares.

El Ministro de Ciencia y Tecnología otorgó financiamiento complementario a Hwang Woo-suk, por una suma que asciende a 2,95 millones de dólares por año, durante cinco años. Este Ministro le atribuye otras sumas, principalmente 2,45 millones de dólares para la realización de un cerdo transgénico clonado a utilizar para el xenotransplante.

El 17 de junio de 2005, la revista Science publica un nuevo artículo. El elaborado en mayo de 2005 es suscripto por Hwang Woo-suk y otras veinticuatro personas, entre las que se encuentra Gerald Schatten de la Universidad de Pittsburgh, último signatario, y por lo tanto garante científico del artículo. Los autores exponen que lograron producir 11 líneas de células madre embrionarias humanas inmunológicamente compatibles con los pacientes a las que se destinan.

Es entonces la celebridad mundial. Los investigadores con quienes me reuní me han dicho que estaban persuadidos de estar relacionados con un desarrollo fundamental. Nadie tenía entonces dudas en cuanto a la realización efectiva de los resultados descritos en los artículos sucesivos de Science.

Un gran número de investigadores extranjeros se traslada entonces a Corea para entrevistarse con Hwang Woo-suk y visitar su laboratorio. Muchos están muy impresionados. Así, Marc Peschanski me indicó que, según su parecer, existía un "savoir faire" evidente por parte de un personal muy hábil. Incluso si bien Hwang Woo-suk no había elaborado ningún concepto original, gozaba del crédito de un verdadero tecnicismo.

En agosto 2005, Hwang Woo-suk atrae nuevamente la atención anunciando el nacimiento del primer perro creado por transposición nuclear a partir de células madre adultas. Esta noticia constituye la primera plana de la revista Nature del 4 de agosto de 2005.

Debido a los resultados que se obtienen en mayo y agosto de 2005, se inaugura, el 19 de octubre de 2005, un centro mundial de investigaciones sobre las células madre (World Stem Cell Hub). Hwang Woo-suk es designado su presidente. Se prevé entonces que este centro tenga instalaciones en Gran Bretaña y Estados Unidos.

En esta oportunidad, el Presidente de Corea afirma el apoyo del gobierno a los esfuerzos de investigación sobre las células madre para incrementar la calidad de los servicios médicos y hacer de la industria médica coreana una industria estratégica. Se considera igualmente la creación de un banco internacional de células madre.

Hwang Woo-suk se encuentra entonces en la cumbre de su gloria.

Pero su caída será rápida.

## 2- La caída de Hwang Woo-suk

Estos acontecimientos son aún muy recientes y muy ampliamente conocidos debido al relato exhaustivo de la prensa, por lo que los resumiré brevemente<sup>29</sup>.

A partir del 12 de noviembre de 2005, los acontecimientos se suceden a un ritmo rápido.

<sup>29</sup> Según USA ToDay del 10 de enero de 2006.

Hervé Chneiweiss: "Cloningate? La publicación científica y la clonación frente a la mistificación Hwang" en "Médecine Sciences" n° 2, vol. 22, febrero 2006.

The Korea Times del 16 de diciembre de 2005.

(Esta referencia lleva el número 62 en el informe integral)

El 12 de noviembre de 2005, Gerald Schatten anuncia que interrumpe toda colaboración con Hwang Woo-suk por haberse enterado de que transgresiones éticas estaban presentes en el artículo de 2004.

El 21 de noviembre de 2005, Sun Il Roh, co-firmante del artículo de Science de 2005, reconocía que una parte de las donantes de ovocitos necesarios para el trabajo de 2004 fueron remuneradas. Un canal de televisión coreano confirma que estudiantes del laboratorio de Hwang Woo-suk donaron efectivamente ovocitos.

El 24 de noviembre de 2005, Hwang Woo-suk reconoce que los ovocitos utilizados eran provistos en parte por estudiantes de su laboratorio y que se remuneró a otras mujeres por sus ovocitos. Renuncia a su cargo de presidente del World Stem Cell Hub.

A principios de diciembre de 2005, dos comisiones investigadoras de la Universidad de Seúl y del Ministerio de Salud blanquean a Hwang Woo-suk en lo relacionado con las acusaciones sobre falta de ética. En cambio, comienzan a circular rumores sobre la naturaleza de las fotos de los artículos de 2004 y 2005 que son examinadas. Se constituye una comisión investigadora en la Universidad Nacional de Seúl.

El 13 de diciembre de 2005, Gerald Schatten solicita a Science que retire su firma del artículo de 2005, por considerar que elementos de éste fueron fabricados.

Durante los días que siguen, Hwang Woo-suk renuncia a todas sus funciones oficiales y reconoce progresivamente cierto número de "errores" en publicaciones sucesivas. Pretendió que ciertas células madre fueron invertidas.

El 20 de diciembre de 2005, un primer informe de la comisión investigadora revela que los resultados del artículo de 2005 fueron deliberadamente falsificados y que existen sólo dos líneas de células madre, en lugar de las 11 declaradas.

El 23 de diciembre de 2005, la Universidad Nacional de Seúl revela que al menos nueve de las once líneas celulares declaradas son falsas. Se realiza una investigación sobre los restantes principales artículos de Hwang Woo-suk, quien renuncia a su cargo de profesor.

El 29 de diciembre de 2005, la investigación universitaria revela que las dos líneas restantes son igualmente falsas. Las células madre declaradas reivindicadas se obtuvieron a partir de embriones producidos por fecundación in Vitro.

El 10 de enero de 2006, la Universidad Nacional de Seúl afirma que Hwang Woo-suk falsificó los resultados del artículo de 2004 donde pretendía haber obtenido células madre embrionarias humanas por transposición nuclear. Por el contrario confirma el carácter clonado del perro.

El mismo día, la dirección de Science anunciaba que retiraba oficialmente los dos estudios suscriptos por Hwang Woo-suk.

Finalmente, en junio de 2006, Hwang Woo-suk fue acusado por la justicia coreana de fraude, malversación de fondos y violación de leyes de bioética.

3- ¿Qué enseñanzas?

Como lo había indicado en un comunicado del 11 de enero de 2006. "el affaire Hwang" es un problema de honestidad científica que debe ser tratado como tal, de modo completamente independiente del ámbito considerado. No debe por lo tanto desprestigiar todo el sector de investigación básica que constituyen las células madre embrionarias humanas.

Presente en Corea en aquel momento, pude ser testigo de la efervescencia que producía el asunto en este país donde muchas personas querían creer que extraordinarios progresos fueron realizados, en su país, para poder curar enfermedades hoy incurables. Pude medir cómo este acontecimiento conmocionó a la sociedad coreana que "creía" realmente en Hwang Woo-suk.

Es innegable que este último fue objeto de presiones muy importantes por parte de los poderes públicos coreanos. Éstos, además del renombre internacional para el país, esperaban implementar un sector biotecnológico muy importante que podría ser origen de un poder económico considerable.

La posibilidad de detentar un gran número de patentes sobre técnicas de transposición nuclear y sobre la derivación de líneas de células madre embrionarias humanas jugó, seguramente, un papel muy importante.

Los coreanos, en el momento de “esplendor” de Hwang Woo-suk, habían reivindicado el patentamiento de las técnicas presentadas como puestas a punto. Parecería, por otra parte, que el problema de apropiación de patentes de estas técnicas habría jugado un papel importante en la ruptura de relaciones entre Gerald Schatten y sus colegas coreanos.

Reina en efecto una competencia significativa en el campo de las células madre embrionarias. Una situación análoga existía en la época de la “carrera” por el desciframiento del genoma humano, habida cuenta de los provechos que representaban las patentes.

Por el contrario, las situaciones no son totalmente comparables. La diferencia más importante es la posición de retirada del Estado Federal en los Estados Unidos que engendró una especie de “vacío” que permitía así a las “pequeñas regiones” introducirse en esta brecha.

Este tipo de investigación no exige la infraestructura masiva que requirió el desciframiento del genoma, principalmente en medios informáticos. Requiere sobre todo medios intelectuales que pueden desplazarse hacia todos los puntos del planeta, siempre que la oferta sea atractiva. Es la apuesta de las autoridades de Singapur o de California. Esta fue también, seguramente, la voluntad de las autoridades de Corea del Sur.

El país que haya sabido atraer a los mejores equipos podría convertirse en una gran potencia en esta área.

Este asunto echó la luz, con crudeza, sobre la mediatización a ultranza de la ciencia, lo que Jacques Testart denominó la “ciencia espectáculo”, situación que ya he mencionado en este informe.

Otra diferencia con el desciframiento del genoma, esta cuestión coreana puso énfasis en el problema ético de la donación de ovocitos para la investigación.

Este es, en efecto, uno de los desafíos que deberá afrontar la investigación sobre células madre.

#### IV - GLOSARIO

**Banco de líneas celulares:**30 Centro encargado del cultivo, almacén, custodia, caracterización y gestión de las líneas celulares que constituyen el material biológico necesario para las investigaciones con células madre. Además, es el encargado de determinar los criterios, requisitos y normas de calidad en la utilización de dichas líneas.

**Célula Germinal:**31 Célula reproductora del cuerpo. Las células germinales son los óvulos en las mujeres y el esperma en los varones.

**Célula Madre:**32 Las células madre o troncales constituyen un tipo específico de células que tienen simultáneamente la capacidad de autorrenovación, esto es, de producir más células madre y células hijas especializadas de uno u otro tejido del cuerpo humano. De este modo, a partir de las células troncales se pueden obtener múltiples elementos especializados como son las neuronas, células beta-pancreáticas (productoras de insulina), células cardíacas, óseas o sanguíneas, entre otras.

Las células madre están presentes en nuestro organismo, con la peculiaridad de que todas ellas son células madre adultas, en tanto ya están definidas. Así, podemos encontrarlas en la médula ósea encaminadas a la creación de las células que conforman la sangre, los músculos, huesos, tendones, cartílagos, tejido adiposo y estromas- y en el sistema nervioso central. Sin embargo, esa capacidad de diferenciarse no es lo suficientemente flexible como para generar células especializadas en otros linajes para los que no están predeterminados genéticamente.

Esta capacidad parece estar presente únicamente en las células madre embrionarias, donde una célula al estar en sus primeros días de vida y no estar definida la función que ha de desarrollar en el nuevo organismo que está creando- puede tomar cualquier camino y convertirse en un tipo de célula y otro siempre y cuando esté correctamente dirigida.

**Células madre adultas:**33 Aquellas obtenidas de tejidos adultos, como la médula ósea, piel, cerebro o tejido adiposo: en este grupo se encuentran también las obtenidas de cordón umbilical, que poseen menor capacidad que las embrionarias para desarrollarse en células de cualquier tipo de tejido humano y de diferenciación universal.

**Células madre embrionarias:**34 Obtenidas de preembriones sobrantes de las técnicas de fecundación 'in vitro' y en fase de blastocisto, que conforme al ordenamiento jurídico español han de congelarse durante un plazo máximo de cinco años. En la actualidad, se



encuentran conservados en los bancos de preembriones de las clínicas de fertilización 'in Vitro' de toda España, y según la normativa nacional se contempla su empleo con cuatro fines: uso reproductivo de los progenitores, cesión a otras parejas con el mismo fin, investigación con fines terapéuticos o destrucción. En otros países, como Inglaterra, las células embrionarias pueden proceder de embriones no sobrantes de técnicas de fecundación in Vitro, sino creados con fines exclusivamente terapéuticos mediante procesos de transferencia nuclear.

**Células madre hematopoyéticas:**35 Estas células madre se encuentran en la médula ósea de los humanos de cualquier edad. Dan nacimiento a los diferentes tipos de colonias de células sanguíneas en el cuerpo. Son responsables de la formación de plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos del sistema inmunitario.

**Células somáticas:**36 Son aquellas células que forman el conjunto de tejidos y órganos de un ser vivo, procedentes de células madre originadas durante el desarrollo embrionario y que sufren un proceso de proliferación celular, diferenciación celular y apoptosis.

**Células madre totipotentes:**37 (Traducción) Proviene de las primeras divisiones del huevo fecundado... Son las únicas que pueden conducir a la formación de un individuo completo. Tienen entonces la capacidad de inducir a la formación de todos los tejidos humanos, incluso los de la línea germinal.

**Clonación terapéutica:**38 Término en desuso que ha sido sustituido por el de 'transferencia nuclear' o proceso mediante el cual se extrae el núcleo de una célula cualquiera de un paciente (puede proceder de la piel o de cualquier tejido) y se introduce en un óvulo al que se ha extraído el núcleo. Este proceso da lugar a células madre que tienen los mismos cromosomas que el paciente por lo que su implantación o la de las células que se originen de ellas no producen rechazos en el paciente.

**Diferenciación:**39 El proceso por el que las células cambian de forma y de función cuando se desarrollan y adoptan un papel especializado.

**Investigación básica:**40 también llamada investigación fundamental o investigación pura. Se suele llevar a cabo en los laboratorios. Contribuye a la ampliación del conocimiento científico, creando nuevas teorías o modificando las ya existentes.

**Traducción:** La investigación básica agrupa los trabajos de investigación científica que no tienen finalidad económica determinada en el momento de los trabajos. Se opone en general a la investigación aplicada. Es delicado establecer esta distinción ya que numerosos proyectos se sitúan en la frontera de ambas.



Líneas celulares:41 Conjunto de células derivadas de una única célula madre o progenitora que permanecen estables y sin alteraciones fisiológicas durante un periodo de tiempo prolongado.

Líneas presidenciales:42 ...Estados Unidos, "sólo permite la investigación con fondos federales de líneas de células embrionarias generadas con anterioridad a la prohibición decretada por Bush (las denominadas líneas presidenciales) –aporta Barañao–. No obstante, es posible realizar investigaciones con líneas obtenidas con posterioridad (no presidenciales), siempre y cuando se use un financiamiento privado".

Medicina regenerativa:43 Campo de la actividad médica que trabaja en las técnicas y procedimientos que permiten reemplazar células y tejidos dañados en enfermedades provocadas por alteraciones celulares o destrucción de tejidos, como diabetes, Parkinson, Alzheimer, lesiones medulares, quemaduras, lesiones de corazón o cerebrales, osteoporosis y artritis reumatoide.

Organismos modificados genéticamente (OMG):44 Los OMG son organismos cuyo material genético (ADN) no ha sido modificado por multiplicación ni recombinación natural, sino por la introducción de un gen modificado o de un gen de otra variedad o especie.

Ovocito:45 Célula sexual femenina que se forma en el proceso de ovogénesis y que da lugar a los óvulos.

46 El ovocito es una célula haploide de 23 cromosomas, al igual que el espermatozoide; ambas células al fusionarse originan la célula huevo, que es una célula diploide de 46 cromosomas.

Partenogénesis:47 Modo de reproducción de algunos animales y plantas que consiste en la formación de un nuevo ser por división de células femeninas que no se han unido con gametos masculinos.

Pluripotencialidad:48 Característica de las células madre embrionarias que permite que puedan desarrollarse y generar una gran variedad de células diferenciadas o especializadas de varios tipos diferentes, también llamadas células hijas.

Quimera:49 Organismo o parte del mismo compuesto por poblaciones celulares procedentes de más de un cigoto.

Transposición nuclear:50 (Traducción: Motivación de esta terminología por parte del autor del diputado Claeys) "Se trata en efecto de "transposición nuclear" pues he desterrado de este informe una expresión que es empleada por facilismo pero también de manera falaz: 'la clonación terapéutica'. Es una expresión equívoca. Para sus

adversarios. el acento está puesto en la palabra 'clonación' y esta técnica está asimilada a la clonación reproductiva humana, la que nadie sensato defiende. Para sus partidarios, el acento está puesto en 'terapéutico' y tiene la característica de hacernos creer que estamos en vísperas de utilizar esta técnica para curar, principalmente, terribles enfermedades desgraciadamente aún incurables. Nadie sabe en efecto, actualmente, si esta técnica será algún día utilizable y, si lo es, si permitirá obtener lo que, teóricamente, se puede esperar."

Xenotransplante: 51 "...trasplante de órganos, tejidos o células de una especie a otra. Es decir, la utilización de órganos de animales para su implantación en el hombre, con el objeto de reducir la escasez de órganos de donante humano que existe actualmente..."



  
Dr. FRANCO A. CAVIGLIA  
Diputado  
Bloque Frente para la Victoria  
H. Cámara de Diputados Pcia. Bs. As.



## ANEXO I

### GUIA DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS DE INVESTIGACION EN SALUD HUMANA LISTADO DE ACRONIMOS

AC: Aseguramiento de la Calidad

BPC: Buenas Prácticas Clínicas

CC: Control de Calidad

CEI: Comité de Ética en Investigación

CIMD: Comité Independiente de Monitoreo de Datos

CRI: Comité de Revisión Institucional

EA: Evento Adverso

EAS: Evento Adverso Serio

FRC: Formulario de Reporte de Casos

ICH: International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización)

OIC: Organización de Investigación por Contrato (CRO en Inglés)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

POE: Procedimiento Operativo Estándar

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

### BUENAS PRACTICAS CLINICAS DE INVESTIGACION EN SALUD HUMANA

#### CAPITULO 1

#### INTRODUCCION

#### CAPITULO 2

#### PRINCIPIOS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS

#### CAPITULO 3



## COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION

- 3.1 Estructura y responsabilidades del Comité de Ética en investigación
- 3.2 Composición del CEI
- 3.3 Funciones y operaciones del CEI
- 3.4 Procedimientos
- 3.5 Registros

## CAPITULO 4

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

- 4.1 Definición
- 4.2 Partes del Consentimiento Informado
- 4.3 Pautas para la Obtención del Consentimiento Informado
- 4.4 Elementos del Consentimiento Informado
- 4.5 Consentimiento Informado en Niños

## CAPITULO 5

### RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

- 5.1 Competencia del Investigador y Acuerdos
- 5.2 Recursos Adecuados
- 5.3 Consentimiento Informado
- 5.4 Atención Médica a las Personas del Estudio
- 5.5 Comunicación con CEI
- 5.6 Cumplimiento con el Protocolo
- 5.7 Productos y Procedimientos en Investigación
- 5.8 Procesos de Asignación Aleatoria y Apertura del Ciego
- 5.9 Registros y Reportes
- 5.10 Informes de Avance
- 5.11 Informe de Seguridad
- 5.12 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio
- 5.13 Informes Finales por parte del Investigador
- 5.14 Aspectos Financieros

## CAPITULO 6

### RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR

- 6.1 Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad
- 6.2 Organización de Investigación por Contrato (OIC: CRO en inglés)
- 6.3 Expertos Médicos



- 6.4 Diseño del Estudio
- 6.5 Administración del Estudio, Manejo de Datos y Custodia de Registros
- 6.6 Selección del Investigador
- 6.7 Asignación de Tareas y Funciones
- 6.8 Compensación para los Sujetos e Investigadores
- 6.9 Financiamiento
- 6.10 Sometimiento a la Autoridad Sanitaria Competente y/o Regulatoria
- 6.11 Confirmación de la Revisión por parte del CEI
- 6.12 Información sobre los Productos en Investigación
- 6.13 Manufactura, Empaquetado, Etiquetado y Codificación de Productos y Procedimientos en Investigación
- 6.14 Suministro y Manejo de Productos en Investigación
- 6.15 Acceso a los Registros
- 6.16 Información de Seguridad
- 6.17 Reporte de Reacciones Adversas
- 6.18 Monitoreo
- 6.19 Auditoria
- 6.20 Incumplimiento
- 6.21 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio
- 6.22 Informes del Estudio Clínico
- 6.23 Estudios Multicéntricos

## CAPITULO 7

### PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

- 7.1 Información General
- 7.2 Antecedentes
- 7.3 Objetivos del Ensayo
- 7.4 Diseño del Ensayo
- 7.5 Selección y Salida de los sujetos participantes
- 7.6 Tratamiento de los sujetos
- 7.7 Evaluación
- 7.8 Estadística
- 7.9 Acceso directo a los datos /documentos originales
- 7.10 Control y Garantía de Calidad

## CAPITULO 8

GLOSARIO DE TERMINOS DE BUENAS

PRACTICAS CLINICAS

GLOSARIO ESPECIALIZADO: MEDICINA GENOMICA- PROTEOMICA Y  
MEDICINA REGENERATIVA

CAPITULO I

INTRODUCCION

Los estudios o ensayos clínicos son evaluaciones experimentales necesarias para encontrar nuevas respuestas preventivas, diagnósticas o terapéuticas ante distintos interrogantes surgidos de cambios socio-epidemiológicos o biológicos capaces de generar trastornos o enfermedades.

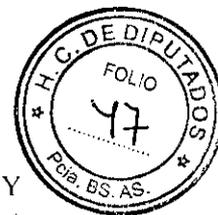
Un ensayo clínico es un estudio sistemático que sigue en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios y que tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos, productos afines, dispositivos, implante de células, tejidos u órganos, biomateriales, técnicas o distintos procedimientos preventivos, diagnósticos y/o terapéuticos utilizados.

Se han registrado importantes avances en farmacología en las últimas décadas, los cuales fueron posibles en gran medida por el desarrollo de la investigación científica. A su vez la investigación científica se basa en parte en los estudios realizados en seres humanos.

En forma continua aparecen nuevas metodologías, tecnologías y procedimientos tales como la nanotecnología, tecnología de materiales y biorreactores, la terapia celular, proteómica, genómica, transcriptómica y metabolómica que se integran a la genética y epigenética para el desarrollo de la medicina reparadora o regenerativa y todas aquellas que requieran la validación científica correspondiente en un marco ético apropiado.

Es de observar que en otras áreas tales como cosméticos o alimentos especiales, se requiere la realización de estudios clínicos en humanos para acreditar o verificar propiedades que permitan definir en forma segura y clara su aplicación y contribución a la calidad de vida.

Estas nuevas realidades ponen en evidencia la necesidad de contar con guías nacionales que sirvan de referencia para las experiencias realizadas en el país en el área de investigación clínica en seres humanos, en concordancia con la normativa internacional. Dichas guías deben procurar el resguardo de los sujetos de investigación, de la solidez científica y ética del estudio, establecer pautas que garanticen que los datos que surjan de las investigaciones puedan ser verificados y sean adecuadamente conservados.



independientemente del lugar en donde se realice el estudio, para dar transparencia a la información y permitir que ésta esté disponible para la sociedad en general y la comunidad científica en particular.

En las décadas recientes y con el objeto de facilitar la aceptación de datos surgidos de ensayos clínicos realizados en distintos países la experiencia internacional ha conducido a armonizar procedimientos de buenas prácticas, hoy disponibles y que han surgido de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Comunidad Europea, los EEUU y Japón (y en carácter de observadores, Canadá y la Organización Mundial de la Salud). En ese marco se han producido guías que unifican criterios sobre diferentes temas relativos a medicamentos. En el seno de la Conferencia Internacional de Armonización surgieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos puedan ser diseñados, implementados, finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confiabilidad.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha producido también un documento: Documento de las Américas que ha servido de guía para el propio manual de Buenas Prácticas Clínicas de la OMS.

Los principios que las sustentan son universales, y por lo tanto se mantienen por encima de cualquier diferencia entre las personas, con el objetivo de salvaguardar la integridad física y psíquica de los sujetos involucrados, tal como lo establece la declaración de los derechos de las personas de Helsinki.

A la fecha, si bien se cuenta con un Régimen de Buenas Prácticas Clínicas en medicamentos, establecido en la Disposición ANMAT N° 5330/97, y sus modificatorias N° 690/05, N° 2124/05 y N° 2446/07, con su complementaria N° 3436/98, así como la Disposición ANMAT N° 969/97 y su complementaria N° 4457/06 para tecnología médica, y la ley N° 24.193 (l.o. Ley N° 26.066), su Decreto reglamentario N° 512/95 y la Resolución Ministerial N° 610/07 para prácticas que involucren órganos, tejidos y células, resulta necesaria una ampliación a manera de guía integral que alcance en forma global al conjunto de las investigaciones en seres humanos.

En este marco, en estas guías se definen criterios armonizados de Buenas Prácticas en Investigación que puedan servir de base tanto para los investigadores, como para los Comités de Ética, o patrocinantes sean éstos universidades, empresas, instituciones o investigadores responsables así como criterios de control, supervisión y seguimiento de estas actividades.

Estas guías de Buenas Prácticas en Investigación tienen como objetivo sentar las bases generales orientadoras para el buen inicio, desarrollo y seguimiento de las investigaciones.

## CAPITULO 2

### PRINCIPIOS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS DE INVESTIGACION EN SALUD HUMANA

Los ensayos clínicos se realizan con la intención de obtener pruebas referentes a la eficacia y seguridad de productos o de intervenciones biomédicas que además de las pruebas preclínicas, clínicas y los datos de control de calidad, respalden sus resultados.

Los principios éticos, fundamentados principalmente en la Declaración de Helsinki y sus modificatorias, deben ser la base para la aprobación y la realización de los ensayos clínicos. Tres principios éticos básicos de similar fuerza moral: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia impregnan todos los principios de buenas prácticas clínicas (BPC) enumerados a continuación:

2.1 Los ensayos clínicos deben realizarse sólo si los beneficios previstos para cada sujeto del ensayo y para la sociedad superan claramente a los riesgos que se corren.

2.2 Aunque los beneficios de los resultados del ensayo clínico para la ciencia y la sociedad son importantes y deben tenerse en cuenta, las consideraciones fundamentales son las relacionadas con los derechos, las libertades fundamentales, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo.

2.3 Los beneficios para la ciencia no deben estar por encima de los beneficios para las personas.

2.4 Un ensayo se realizará de acuerdo a un protocolo que ha recibido previamente la aprobación en sus aspectos éticos y metodológicos.

2.5 La aprobación de los ensayos clínicos estará respaldada por información preclínica y, cuando proceda, por información clínica adecuada.

2.6 Los ensayos clínicos deben ser sólidos desde el punto de vista científico y estarán descritos en un protocolo preciso y detallado.

2.7 Se obtendrá de cada sujeto la autorización previa a su participación, luego de habersele proporcionado, en forma clara y comprensible, la información adecuada, veraz y oportuna acerca de sus derechos y de las características de la investigación.

2.8 El registro, la gestión y el almacenamiento de toda la información del ensayo clínico será adecuada para que la notificación, la interpretación y la verificación del ensayo sean precisas.

2.9 Se protegerá la confidencialidad de los registros que pudieran revelar la identidad de los sujetos, respetando las reglas de privacidad y de confidencialidad de acuerdo con los requisitos normativos aplicables.

2.10 Los productos utilizados en forma experimental se fabricarán, manejarán y almacenarán conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) aplicables, y se utilizarán conforme al protocolo aprobado.

2.11 Se utilizarán asimismo estándares adecuados para el manejo de implante de células, tejidos u órganos, biomateriales, técnicas o distintos procedimientos preventivos, diagnósticos y/o terapéuticos conforme al protocolo aprobado.

2.12 Se requiere de la existencia de sistemas de procedimientos operativos estándar que garanticen la calidad de cada instancia del ensayo.

2.13 El patrocinante deberá garantizar a los sujetos participantes la gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos que hagan a la investigación.

2.14 Los sujetos voluntarios que intervengan en una investigación para recibir un beneficio potencial directo de sus resultados, podrán ser compensados sólo en los gastos y/o el lucro cesante que se generen por su participación.

2.15 Los sujetos voluntarios sanos de una investigación podrán recibir una compensación razonable por su participación.

2.16 Las investigaciones que se realizaren dentro del ámbito de una institución participante deberán contar con la autorización otorgada por su máxima autoridad, previa exigencia de revisión ética apropiada y de la aprobación de la autoridad sanitaria competente, si ésta lo dispone.

2.17 Todo ensayo clínico deberá contar con la previsión de cobertura para afrontar la totalidad de los gastos que el mismo demande en relación a las personas involucradas en dicho ensayo.

2.18 La cobertura de los riesgos o potenciales daños o perjuicios que pudieran derivarse para los sujetos de la investigación deberá garantizarse mediante la contratación de un seguro o la constitución de otra forma de garantía.

2.19 El reclutamiento de voluntarios deberá efectuarse bajo las modalidades aceptadas por los comités de ética intervinientes e incluirá la confidencialidad de los datos.

2.20 No se admitirá la modalidad de reclutamiento competitivo entre distintos investigadores, ni el pago a profesionales que envíen pacientes para su inclusión en el estudio.

### CAPITULO 3



## COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION (CEI)

### 3.1 Estructura y responsabilidades del Comité de Etica en Investigación

3.1.1 La responsabilidad de un Comité de Etica en Investigación al evaluar una investigación biomédica es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; se debe tener especial atención a los estudios que involucren a personas o grupos vulnerables.

3.1.2 El CEI deberá tener en cuenta que las metas de la investigación nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes en la investigación.

3.1.3 El CEI debe tomar en consideración el principio de la justicia. La justicia requiere que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, tomando en cuenta edad, sexo, estado económico, cultura y consideraciones étnicas.

3.1.4 El CEI debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de los aspectos éticos y de la calidad metodológico-científica de los estudios propuestos, debiendo evaluar asimismo que la investigación se fundamente sobre el último estado del conocimiento científico.

3.1.5 El CEI es responsable de proteger los intereses de los participantes de la investigación y de asegurar que los resultados de la investigación sean previsiblemente útiles para los grupos de similares características, edad o enfermedad a los que pertenezcan los voluntarios.

3.1.6 El CEI debe evaluar la investigación propuesta antes de su inicio, así como los estudios en desarrollo, en intervalos apropiados como mínimo una vez al año.

3.1.7 El CEI tiene autoridad, para aprobar, solicitar modificaciones previas a la aprobación, rechazar, o suspender un estudio de investigación, a través de sus dictámenes.

3.1.8 Para cumplir sus funciones, el CEI debe recibir y tener disponible toda la documentación relacionada con el estudio: protocolo, enmiendas al mismo, formularios de consentimiento informado y actualizaciones al mismo, currículum vitae actualizado del investigador, procedimientos de reclutamiento, información para el paciente, manual del investigador, información de seguridad disponible, información de pagos a los voluntarios sanos, información sobre compensaciones a los pacientes, acuerdos financieros, contribuciones y pagos entre la institución y el patrocinador, así como

cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

3.1.9 El CEI debe considerar la competencia del investigador para conducir el estudio propuesto, según lo documentado en el curriculum vitae y en toda otra documentación relevante que el CEI solicite.

3.1.10 El CEI debe revisar tanto la cantidad como el método de pago a las personas, sujetos del estudio, con el objeto de asegurar la inexistencia de coerción o incentivo indebido para influenciar su reclutamiento. Asimismo, el CEI deberá revisar los contratos entre el patrocinador con el investigador y/o institución.

3.1.11 El CEI debe asegurarse que las cantidades, el prorrateo y la programación de los pagos, así como la información correspondiente a los mismos, incluyendo las formas de pago, estén estipuladas en forma escrita, clara y precisa, de manera tal que resulte para los sujetos de sencilla comprensión.

3.1.12 El CEI debe validar que el investigador, su equipo de colaboradores y las instalaciones son adecuados para el estudio clínico.

### 3.2 Composición del CEI

3.2.1 El CEI debe estar constituido en forma tal que asegure una evaluación y revisión competente de los aspectos científicos, médicos, éticos y jurídicos del estudio, libre de sesgos e influencias que pudieran afectar su independencia.

3.2.2 El CEI debe ser multidisciplinario y multisectorial en su composición e incluir expertos científicos relevantes balanceados en edad y sexo, asimismo es recomendable la participación de personas que representen los intereses y preocupaciones de la comunidad y que estén dispuestos a dar sus opiniones desde su inserción y conocimiento de la misma.

3.2.3 El CEI deberá integrarse con la cantidad de miembros titulares que resulte adecuada para cumplir en forma eficiente su cometido, preferentemente en número impar, debiendo ser el mínimo de integración de cinco miembros. Los mismos deben tener total independencia respecto a los beneficios de la investigación y ausencia de conflicto de interés.

3.2.4 Los miembros del CEI deben designar un presidente del Comité. El presidente del CEI debe ser un individuo competente e idóneo para tratar y ponderar los distintos aspectos que revisa el CEI, así como también para su dirección y conducción.

3.2.5 Al menos uno de los miembros debe ser no científico y en el caso de un Comité Institucional debe incluir un miembro externo (que no posea vínculo, ni interés



particular con algún funcionario o personal de la institución). Asimismo es imprescindible que algunos de los miembros tengan conocimientos en bioética y/o posean conocimientos en metodología de la investigación.

3.2.6 El CEI debe dictar su Reglamento de funcionamiento y procedimientos del Comité en el que se establecerán reglas tales como número mínimo para obtener quórum, frecuencia de las reuniones, procedimientos de toma de decisiones y evaluación de decisiones. Podrán designarse miembros alternos. La forma de designación y las funciones de los miembros alternos deben estar establecidas en dicho Reglamento del CEI. Deberá mantenerse un listado actualizado de sus miembros en la que se identifiquen titulares y los suplentes o alternos. Cuando un miembro suplente haya votado debe quedar documentada en las actas su carácter de miembro suplente como participante. El miembro suplente debe recibir toda la documentación necesaria para la evaluación del estudio del mismo modo en que la recibe un miembro titular.

3.2.7 Si la comunidad en donde va a desarrollarse el estudio tiene predominancia de sujetos que podrían llegar a constituir un grupo vulnerable como por ejemplo aborígenes, el CEI deberá incorporar un miembro con representatividad, perteneciente a dicho grupo, como alterno o consultor.

3.2.8 La constitución de un CEI debe evitar cualquier tipo de discriminación con relación al género de los participantes. El CEI puede invitar a participar a personas expertas en áreas específicas del conocimiento científico, en carácter de consultores, sin derecho a voto.

3.2.9 Si el CEI evaluara en forma regular estudios que incluyen poblaciones vulnerables como discapacitados físicos o mentales, niños, mujeres embarazadas, personas privadas de libertad, etc., deberá considerar la incorporación de miembros idóneos o con experiencia en el trabajo con esos grupos de personas.

3.2.10 Un investigador puede ser integrante de un CEI siempre que no mantenga conflicto de interés con la investigación. Cuando un investigador tenga conflicto de interés con la investigación no podrá participar ni en la evaluación inicial, ni en revisiones posteriores de un estudio, debiendo abstenerse de intervenir en las deliberaciones del CEI, así como en las votaciones en que se configure dicha situación. Al momento de conformarse el CEI, deberán ser tenidos en cuenta los potenciales conflictos de interés que pudieren existir.

### 3.3 Funciones y operaciones del CEI.

3.3.1 El CEI tiene autoridad para:

- Aprobar,
- Rechazar,
- Monitorear
- Solicitar modificaciones,
- Suspender un estudio clínico

3.3.2 El CEI debe informar por escrito al investigador y a la institución sobre la decisión de aprobar, rechazar, solicitar cambios o suspender un estudio clínico.

3.3.3 El CEI debe dictaminar por escrito el motivo de sus decisiones. En el caso que el CEI decida rechazar una investigación debe detallar por escrito las causas de sus decisiones y dar oportunidad al investigador de responder en forma personal o escrita.

3.3.4 El procedimiento de apelación de las decisiones del CEI debe estar previsto en el Reglamento de Funcionamiento y Procedimientos que deberá dictar y poner en conocimiento del interesado.

3.3.5 El proceso de revisión requiere que el CEI reciba toda la información necesaria para su actividad. Se debe garantizar que cada miembro reciba una copia del material.

3.3.6 En el Reglamento de Procedimientos el CEI deberá establecer el plazo en que emitirá el dictamen correspondiente a la revisión de la investigación.

3.3.7 El proceso de revisión y aprobación debe involucrar a todos los miembros titulares, sin perjuicio del quórum que se establezca en el Reglamento de Funcionamiento y Procedimiento para la evaluación de un estudio.

3.3.8 En los casos de cambios menores al protocolo previamente aprobado, el CEI puede dar una aprobación expedita. El presidente o el o los miembro/s a cargo de la evaluación deben informar a los demás miembros del CEI y documentarlo en el acta de reunión.

Se considerarán cambios menores aquellas modificaciones del protocolo que no afecten los principios éticos, científicos y metodológicos tenidos en cuenta al momento de su evaluación.

3.3.9 El CEI tiene autoridad para observar el proceso de consentimiento y la conducción del ensayo clínico.

3.3.10 Si el Comité Etico en Investigación suspende el estudio o retira su aprobación, deberá comunicar a los investigadores responsables, a las instituciones, al patrocinador y a la autoridad sanitaria competente, de la suspensión o terminación y de las causas que motivaron las mismas.

3.4 Procedimientos



3.4.1 El CEI debe cumplir sus funciones de acuerdo a normas escritas que establecerá en su Reglamento de funcionamiento y de procedimientos, en el que deberá incluirse:

3.4.1.1 Determinación de su composición (nombres, formación y competencia de sus miembros);

3.4.1.2 Programación y periodicidad de las reuniones, convocatoria de las mismas, quórum para sesionar, conducción de las reuniones y determinación de los procedimientos para la aprobación o rechazo de una investigación;

3.4.1.3 Formas de evaluación inicial y continua del estudio de investigación y la evaluación de las solicitudes de extensiones para aprobaciones previamente otorgadas;

3.4.1.4. Notificación al investigador y a la institución sobre el resultado de la evaluación inicial continua del estudio. Debe entregar un dictamen escrito y fundamentado, detallando la composición de los miembros del CEI (nombres, calificaciones y funciones, participantes en la decisión y resolución final etc.);

3.4.1.5 Determinar la frecuencia de la revisión continua. Determinar qué estudios requieren una evaluación más frecuente que una vez por año aquellos que requieran otras fuentes de información, además de la proporcionada por el investigador;

3.4.1.6 Velar que ningún sujeto sea admitido en un estudio antes de que el CEI emita su aprobación favorable por escrito;

3.4.1.7 Supervisar que los cambios (enmiendas) al protocolo (o cualquier otro cambio relacionado con el estudio) sean evaluados y aprobados previamente a su implementación, excepto cuando sea necesario eliminar peligros inmediatos a los sujetos o cuando los cambios involucren sólo aspectos logísticos o administrativos del estudio.

3.4.2 Asegurar que el investigador reporte al CEI cualquier problema que involucre riesgo para los sujetos de investigación tales como:

3.4.2.1 Reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas.

3.4.2.2 Desviaciones o cambios al protocolo para eliminar peligros inmediatos a los sujetos del estudio.

3.4.2.3 Cambios que incrementen el riesgo para los sujetos y/o afecten de manera significativa conducción del estudio.

3.4.2.4 Toda nueva información que pueda afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos la conducción del estudio.

3.4.3 Asegurar que se le informe sobre la cancelación de una aprobación otorgada por el CEI.

3.4.4 Asegurar que en caso de suspensión prematura del estudio el CEI sea notificado por patrocinador y/o el investigador de las razones que motivan la suspensión y de los resultados obtenidos en el mismo hasta ese momento.



### 3.5 Registros

El CEI debe conservar todos los registros relevantes (por ej. procedimientos escritos, listas de miembros y su ocupación, documentos presentados, minutas de juntas y correspondencia) por un período de diez años después de terminar el estudio y hacerlos disponibles al momento que la autoridad sanitaria competente o regulatoria lo solicite.

## CAPITULO 4

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### 4.1 Definición

El Consentimiento Informado es un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su aceptación de participar en un estudio en particular después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio de un formulario de consentimiento informado escrito, firmado y fechado.

Por lo tanto, el consentimiento informado debe entenderse esencialmente como un proceso que se documente para:

- Asegurar que la persona controle la decisión de participar o no en una investigación clínica.
- Asegurar que la persona participe sólo cuando la investigación sea consistente con sus valores, intereses y preferencias.
- Verificar que la información brindada por el investigador principal o una persona capacitada (especialmente designada por el mismo) sea adecuadamente comprendida por el participante y que le hayan sido informadas otras alternativas disponibles y las posibles consecuencias de su participación en el estudio.
- Para otorgar un consentimiento verdaderamente informado, es decir, para asegurar que un individuo tome determinaciones libres y racionales sobre si la investigación clínica está de acuerdo con sus intereses, la información debe ser veraz, clara y precisa, de tal forma que pueda ser entendida por el sujeto al grado de que pueda establecer las implicaciones en su propia situación clínica, considerar todas las opciones y hacer preguntas, a efectos de tomar una decisión libre y voluntaria.

#### 4.2 Partes del Consentimiento Informado

El Consentimiento Informado consta de dos partes:

- Proceso de información para el Sujeto de Investigación

En el proceso de consentimiento informado toda la información a ser comunicada a la persona deberá consignarse en un documento escrito, para cumplir con el principio ético sustantivo del consentimiento informado. Este será la base o la guía para la explicación verbal y discusión del estudio con el sujeto o su representante legal. Además de este documento podrán utilizarse otras fuentes de la información que recibirá el sujeto en el proceso de consentimiento informado.

Este documento debe tener indicado la gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos relacionados con el estudio así como quiénes serán los responsables de su financiamiento y/o provisión.

- Documento de Consentimiento Informado para la firma

El documento de consentimiento informado es el que la persona o su representante legal, el investigador y testigos van a firmar y fechar, para dejar con ello una evidencia documentada o constancia de que el sujeto ha recibido información suficiente acerca del estudio, el producto de investigación, de sus derechos como sujeto de investigación y de su aceptación libre y voluntaria de participar en el estudio.

#### 4.3 Pautas para la Obtención del Consentimiento Informado

4.3.1 Debe obtenerse el consentimiento informado voluntario de cada persona antes de que ésta participe en la investigación clínica.

4.3.2 En el consentimiento informado deben incluirse las dudas e interrogantes del sujeto de investigación.

4.3.3 El consentimiento informado se documenta por medio de un documento de consentimiento informado escrito, firmado y fechado en todas sus hojas.

4.3.4 El consentimiento informado deberá apegarse a las BUENAS PRACTICAS CLINICAS y a los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki y sus modificatorias

4.3.5 Cualquier información o documento escrito utilizado para el proceso de consentimiento debe haber sido previamente aprobado por el comité de ética.

4.3.6 Toda información o documento escrito deberá revisarse cuando surja información nueva que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. Esta información deberá contar con la aprobación del comité de ética, excepto cuando sea necesario para eliminar peligros inmediatos a los sujetos o cuando los cambios involucren sólo aspectos logísticos o administrativos del estudio. La nueva información deberá ser



comunicada oportunamente a la persona o representante legal. La comunicación de esta información debe ser documentada.

4.3.7 Ni el investigador, ni el personal del estudio deberán obligar, ejercer coerción o influenciar indebidamente a una persona para participar o continuar su participación en un estudio.

4.3.8 La información verbal o escrita referente al estudio no deberá incluir lenguaje que ocasione que la persona 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 o a su responsabilidad emergente del estudio.

4.3.9 El investigador o su designado deben informar completamente al sujeto o a su representante legal, cuando correspondiere, sobre todos los aspectos pertinentes del estudio.

4.3.10 El lenguaje utilizado en la información escrita y verbal sobre el estudio deberá ser práctico y no técnico, en el idioma del sujeto y adecuado a la comprensión de la persona o su representante legal y de los testigos. En caso que el idioma del individuo no fuera el utilizado corrientemente en el país o comunidad, la información al sujeto y el consentimiento se deberá proporcionar en su lengua.

4.3.11 Luego de brindada la información el investigador o su designado deben verificar su comprensión y dar a la persona o a su representante legal tiempo suficiente y oportunidad de preguntar sobre los detalles del estudio y decidir si va a participar o no en el mismo.

4.3.12 Todas las preguntas sobre el estudio deberán responderse a satisfacción de la persona o de su representante legal.

4.3.13 Antes de que una persona participe en el estudio, el documento de consentimiento debe ser firmado y fechado por la propia persona o por su representante legal y por la persona que condujo la discusión del consentimiento informado.

4.3.14 Si la persona o su representante legal no pueden leer, deberán participar al menos dos testigos que puedan hacerlo.

4.3.15 Debe haber elementos de contenido básicos para toda información verbal y escrita que se proporcione a la persona o a su representante legal durante el proceso de consentimiento informado.

4.3.16 Antes de participar en el estudio, la persona o su representante legal deberá recibir un ejemplar del formulario de consentimiento informado firmado y fechado por el investigador. En caso de modificaciones al protocolo el participante del estudio



deberá prestar un nuevo consentimiento, y recibir un ejemplar de las actualizaciones del documento firmado y fechado y de la información escrita actualizada que se proporcionó.

4.3.17 En el caso de menores de edad deberá siempre quedar acreditado documentadamente el vínculo por parte del que otorgue el consentimiento.

4.3.18 En el caso de estudios clínicos (terapéuticos y no terapéuticos) que incluyan personas que sólo pueden ser incluidas en el estudio con el consentimiento del representante legal (por ejemplo, menores de edad o pacientes con demencia), la persona deberá ser informada sobre el estudio, hasta donde sea compatible con su entendimiento y, si pudiera, deberá firmar y fechar personalmente su asentimiento por escrito, sin perjuicio del cumplimiento de las normativas legales vigentes, debiendo respetarse su objeción, aun cuando sea beneficioso para el sujeto, salvo que no haya otra alternativa médica razonable.

4.3.19 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. Quedan exceptuados los estudios observacionales, siempre que sean anónimos.

4.3.20 En situaciones de emergencia, si no es posible obtener el consentimiento informado de la persona, se deberá pedir el consentimiento del representante legal. Si no fuera posible el consentimiento previo de la persona o su representante, la inclusión de la persona en situación de emergencia debe encontrarse prevista en el protocolo previamente evaluado y aprobado por el CEI, en el que se haya tenido en cuenta dicha circunstancia de reclutamiento, y siempre que la inclusión importe un beneficio para el sujeto y no exista otra alternativa médica disponible. Se deberá informar a la persona o a su representante legal tan pronto como sea posible sobre su inclusión en el estudio y se solicitará el consentimiento previo a la continuación.

En el caso de menores de edad deberá siempre quedar acreditado el vínculo y/o la representación documentadamente por parte del que otorgue el consentimiento.

#### 4.4 Elementos del Consentimiento Informado

- a) El estudio que involucra la investigación;
- b) El objetivo o propósito del estudio;
- c) El/los tratamientos del estudio, la forma y probabilidad de asignación a cada tratamiento;



- d) El/los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos;
- e) Los aspectos experimentales del estudio;
- f) Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para el sujeto de investigación, él/ella tendrán que estar conscientes de esto;
- g) Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto de investigación y sus beneficios potenciales importantes;
- h) Los riesgos o molestias razonablemente previstos para el sujeto de investigación y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante;
- i) Los compromisos que asume el sujeto de la investigación;
- j) La gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos relacionados al estudio y los obligados a su provisión y/o financiamiento;
- k) La compensación y el tratamiento disponible para la persona en caso de daño o lesión relacionada con el estudio;
- l) El pago de los gastos o costos anticipados, si los hubiera, a la persona por participar en el estudio, consignando monto, forma de pagos y periodicidad en caso de ser prorrateados.
- m) Debe hacerse constar que la participación de la persona en el estudio es voluntaria y que puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de expresar las razones de su decisión, sin penalización o pérdida de los beneficios a que tiene derecho;
- n) El permiso que se otorgare a monitores, auditores, al CEI y a la autoridad sanitaria competente para acceder en forma directa a los registros de la investigación correspondientes al sujeto, para la verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, señalando sus alcances, respetando la confidencialidad de la persona de conformidad con lo establecido por las leyes y regulaciones aplicables, y haciendo constar que, al firmar el documento de consentimiento escrito, el sujeto o su representante legal están autorizando dicho acceso;
- ñ) La información acerca de que sus datos de identificación se mantendrán en forma confidencial y en un todo de acuerdo con las leyes y/o regulaciones aplicables, y que no se harán de conocimiento público, asegurando que si los resultados del estudio se publican, la identidad del sujeto de investigación se mantendrá en forma confidencial y resguardada;

- o) La garantía de comunicación oportuna al sujeto de investigación o a su representante legal de cualquier información nueva que pudiera ser relevante para decidir si mantiene el deseo de continuar su participación en el estudio;
- p) Las personas a contactar, con la autorización del sujeto, para mayor información referente al estudio y a los derechos del sujeto de investigación del estudio y a quién contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio;
- q) Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminado el estudio o la participación del sujeto en el estudio;
- r) La duración prevista de la participación del sujeto de investigación en el estudio, así como el cronograma de visitas a que se compromete;
- s) El número aproximado de sujetos que se espera participen en el estudio.
- t) La información correspondiente a sus derechos y los datos del investigador principal y del patrocinador a cargo de su cumplimiento.
- u) La asistencia y el tratamiento médico que se encuentra a su disposición en caso de necesitarlo y la indemnización a que tendrá derecho por los daños ocasionados como consecuencia del ensayo.
- v) La seguridad de recibir respuesta oportuna a preguntas, aclaraciones o dudas sobre los procedimientos, riesgos o beneficios relacionados con la investigación.
- w) Los acuerdos profesionales, laborales y/o financieros entre el patrocinador, las instituciones participantes y/o el investigador.

#### 4.5 Consentimiento Informado en Niños

4.5.1 La participación de menores en una investigación deberá siempre representar un beneficio directo importante para su salud o bienestar y la terapia de investigación deberá constituir el único tratamiento disponible para la enfermedad que presenta el niño.

4.5.2 En el caso de participación de menores de 18 años el consentimiento deberá ser firmado por los padres o el representante legal de acuerdo a las normas vigentes. Deberá siempre quedar acreditado documentadamente el vínculo de la/s persona/s que otorgue/n el consentimiento.

4.5.3 Los niños mayores de 7 años de edad deberán brindar su asentimiento para participar en el estudio, sin perjuicio del consentimiento a otorgar por los padres del menor.

4.5.4 En el texto del asentimiento se debe asegurar que las explicaciones brindadas son apropiadas para la comprensión de los niños a los cuales se les solicita su asentimiento,

debiendo contener información sobre el ensayo clínico, su objeto, los riesgos, los beneficios, las incomodidades, las molestias, los compromisos a asumir, la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello implique perjuicio alguno para él o para sus familiares.

4.5.5 El asentimiento puede no ser una condición necesaria si un Comité de Etica en Investigación (CEI) considera que la capacidad de comprensión de los niños a incorporar en el estudio está limitada y no es posible realizar el pedido de asentimiento.

## CAPITULO 5

### RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

#### 5.1 Competencia del Investigador y Acuerdos

5.1.1 Los investigadores deben ser aptos —por su formación académica, adiestramiento y experiencia— para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio; y deben proporcionar evidencia de dichos requisitos a través de su currículum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el CEI y/o la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone.

5.1.2 El investigador debe estar completamente familiarizado con el uso apropiado de los productos en investigación, según lo descrito en el protocolo, en la Carpeta del Investigador vigente, y/o en la información del producto y en otras fuentes de información relevantes.

5.1.3 El investigador debe conocer y debe cumplir con los lineamientos de las BUENAS PRACTICAS CLINICAS establecidas en el presente documento y con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, según las normas aplicables.

5.1.4 El investigador/institución deben permitir el monitoreo y las auditorías del CEI, el patrocinador y la inspección de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta así lo dispone.

5.1.5 El investigador debe mantener una lista fechada y firmada de las personas idóneas a quien éste les haya delegado tareas significativas relacionadas con el estudio, que contenga sus nombres y funciones que les han sido delegadas. Dicha lista debe elaborarse antes de iniciar el estudio y mantenerse actualizada. El investigador delega funciones pero no responsabilidades y en ocasiones cuando inicia y conduce el estudio sin otro patrocinio, asume también responsabilidades como patrocinador.

5.1.6 Es responsabilidad del investigador documentar la autorización otorgada por la máxima autoridad institucional para la realización del estudio y cumplir con todas las obligaciones contractuales que tenga con ésta para la realización de la investigación.

## 5.2 Recursos Adecuados

5.2.1 El investigador debe tener tiempo suficiente para conducir y completar apropiadamente el estudio dentro del período acordado.

5.2.2 El investigador será responsable de verificar las condiciones de habilitación, adecuación y cumplimiento de la normativa vigente respecto del establecimiento en donde se lleva a cabo la investigación, verificando que el mismo sea compatible con los productos de la investigación, así como del correcto funcionamiento de todos los equipos, insumos y elementos a utilizar.

5.2.3 El investigador debe contar con un número suficiente de personal calificado e instalaciones adecuadas para la duración prevista del estudio con el objeto de conducir éste de manera apropiada y segura. Tanto los antecedentes del personal como las características de las instalaciones deben estar documentados.

5.2.4 El investigador debe asegurarse de que todas las personas del equipo de investigación del estudio estén informadas adecuadamente sobre el protocolo, los productos y/o procedimientos de investigación así como de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio.

5.2.5 El entrenamiento del equipo de investigación debe documentarse incluyendo: nombre de cada persona entrenada, programa de entrenamiento y fechas.

5.2.6 El investigador deberá tener disponible para control por el Comité de Ética de todos los mecanismos por los cuales efectuó la convocatoria de voluntarios cuando éstos no pertenezcan a su institución y/o no sean sus pacientes habituales.

## 5.3 Consentimiento Informado

La obtención del consentimiento informado, la elaboración del formulario correspondiente y la información a brindar al sujeto, es responsabilidad del investigador.

## 5.4 Atención Médica a las Personas del Estudio

5.4.1 Un médico (u odontólogo calificado cuando sea el caso), que sea un investigador o sub investigador del estudio debe ser responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el estudio.

5.4.2 Durante y después de la participación de una persona en un estudio, el investigador/patrocinador deben asegurarse de que se proporcione atención médica

apropiada a la persona en caso de algún evento adverso, incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos, relacionados con el estudio. El investigador/institución deben informar a la persona cuando necesite atención médica por algunas enfermedades intercurrentes que hayan sido detectadas.

5.4.3 El investigador debe solicitar al sujeto que documente haber informado a su médico tratante o de cabecera, o a la institución responsable de la atención del sujeto de investigación, si éste último participa en un estudio.

5.4.4 A pesar de que una persona no está obligada a dar razones para retirarse prematuramente de un estudio, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar los motivos, respetando completamente los derechos del sujeto.

5.4.5 El investigador debe procurar, a través de acuerdos previos con el patrocinador, la continuidad del tratamiento a los sujetos de investigación una vez finalizada su participación en el estudio si su interrupción pone en peligro su seguridad. La continuidad de este tratamiento o la entrega de los productos que se utilizarán deberá ser expresamente autorizada por la autoridad correspondiente. El CEI debe verificar el cumplimiento de estos aspectos.

5.5 Comunicación con el CEI.

5.5.1 Antes de iniciar un estudio, el investigador/ institución deberán contar con la aprobación del CEI, escrita y fechada, sobre el protocolo de estudio, el formulario de consentimiento informado, las actualizaciones del mismo, los procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, anuncios) y de la información escrita que se le proporcionará a las personas.

5.5.2 El investigador debe contar con la aprobación previa del estudio por parte de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone, de acuerdo a las normas aplicables.

5.5.3 El investigador debe presentar ante el CEI, previo a su inicio, la solicitud por escrito de evaluación del estudio. Como parte de la solicitud escrita, el investigador deberá proporcionar al CEI una copia vigente de la Carpeta del Investigador o la información pertinente de acuerdo al tipo de estudio. Si la Carpeta del Investigador es actualizada durante el estudio, el investigador deberá proporcionar al CEI, en cada oportunidad, la nueva carpeta actualizada. Durante el estudio, el investigador debe proporcionar al CEI todos los documentos sujetos a su revisión.

5.6 Cumplimiento con el Protocolo

5.6.1 El investigador debe conducir el estudio de acuerdo con el protocolo acordado con el patrocinador, la aprobación del CEI y lo dispuesto por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

5.6.2 El investigador y el patrocinador deberán firmar el protocolo o un contrato alternativo para confirmar su acuerdo. Los acuerdos firmados entre el investigador y/o la institución y/o el patrocinador deberán ser revisados por el CEI.

5.6.3 El investigador no deberá implementar ninguna desviación o cambio al protocolo sin el acuerdo del patrocinador, la revisión previa y opinión favorable documentada del CEI y la aprobación de las autoridades sanitarias cuando así corresponda, excepto cuando el cambio al protocolo sea necesario para eliminar peligros inmediatos para los sujetos del estudio o cuando los cambios involucren sólo aspectos logísticos o administrativos (por ejemplo, cambio de monitores, cambio de número telefónico).

5.6.4 El investigador o la persona designada por el investigador deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.

5.6.5 El investigador puede realizar una desviación o un cambio del protocolo para prevenir peligros inmediatos a los sujetos del estudio sin previa aprobación del CEI. Tan pronto como sea posible, deben enviarse la desviación o el cambio implementado, las razones de esto y, si fuera apropiado, las enmiendas propuestas del protocolo:

- (a) al CRI para su revisión y aprobación
- (b) al patrocinador para su aprobación y, si se requiere
- (c) a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone y en las condiciones que ésta determine.

#### 5.7 Productos y procedimientos en Investigación

5.7.1 La responsabilidad de llevar la contabilidad de los productos en investigación en el sitio de investigación recae en el investigador/institución.

5.7.2 Cuando los productos de investigación no estén previstos y controlados por las reglamentaciones correspondientes a las BUENAS PRACTICAS de MANUFACTURA o BUENAS PRACTICAS de LABORATORIO por tratarse de técnicas y procedimientos no regulados ni aprobados, deberán contar con la aprobación del CEI, en relación a la metodología y procedimientos utilizados, antes de su utilización en el marco de un protocolo de investigación.

5.7.3 Cuando sea requerido, el investigador/institución podrá asignar algunas o todas las actividades relacionadas con la contabilidad de los productos de investigación en el sitio



dónde se realiza el estudio a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión.

5.7.4 El investigador/institución y/o un farmacéutico u otra persona apropiada que sea designada por el investigador/institución, deberá mantener los registros de entrega del producto al sitio del estudio, el inventario en el sitio, el uso en cada sujeto y la devolución al patrocinador o destrucción de los medicamentos sin utilizar de acuerdo a los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, y en las condiciones que la misma disponga. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si aplica) y los números de código único asignados a los productos en investigación y a los sujetos del estudio. Los investigadores deben mantener los registros que documenten adecuadamente que se les proporcionó a los sujetos las dosis especificadas por el protocolo y conciliar todos el los productos en investigación que recibió del patrocinador.

5.7.5 Los productos en investigación deben almacenarse de acuerdo a lo especificado por el patrocinador y de acuerdo con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria y normas aplicables.

5.7.6 El investigador debe asegurarse de que los productos en investigación se usen solamente de acuerdo con el protocolo aprobado.

5.7.7 El investigador o una persona designada por el investigador/institución debe explicar el uso correcto de los productos en investigación a cada sujeto y debe verificar en intervalos apropiados para el estudio, que cada sujeto esté siguiendo las instrucciones en forma apropiada.

#### 5.8. Procesos de Asignación Aleatoria y Apertura del Ciego

5.8.1 El investigador debe seguir los procedimientos de asignación aleatoria del estudio, si los hubiera, y deberá asegurarse de que el código solamente se abra en conformidad con el protocolo. Si el estudio es ciego, el investigador debe documentar y explicar rápidamente al patrocinador cualquier rompimiento prematuro del código (por ejemplo, rompimiento accidental, rompimiento por un evento adverso serio) de los productos en investigación.

#### 5.9 Registros y Reportes

5.9.1 El investigador es el responsable de completar y verificar los datos en los registros de la investigación del sujeto incluido en el estudio, en el lugar cabecera de la investigación, asegurando la exactitud y actualización de los mismos.



En caso de investigaciones multicéntricas (o que se lleven a cabo con la participación de sujetos de distintas jurisdicciones) el investigador deberá asegurar que la información generada quede registrada además en los establecimientos de salud locales, con la debida preservación de los datos sensibles de los sujetos.

5.9.2 El investigador deberá asegurarse que los datos reportados al patrocinador en los formularios reporte de casos (FRC) y en todos los informes requeridos sean exactos, legibles, estén completos y en el tiempo requerido.

5.9.3 Los datos reportados en el FRC deberán ser consistentes con los documentos fuente. de lo contrario deberán consignarse las discrepancias.

5.9.4 Cualquier cambio o corrección a un FRC deberá ser fechado, inicializado y no deberá cubrir el dato original; esto aplica para los cambios o correcciones escritas y electrónicas). Los patrocinadores deberán, instruir a los investigadores y/o a los representantes designados por los investigadores para hacer estas correcciones. Los patrocinadores deberán contar con procedimientos escritos para asegurarse que los cambios o correcciones en el FRC hechos por los representantes designados del patrocinador estén documentados, y el investigador los endose. El investigador deberá guardar registros de los cambios y correcciones.

5.9.5 El investigador/institución deberá mantener los documentos del estudio según lo especificado en los Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico y según lo estipulado por las normas aplicables. El investigador/institución deberán tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos

5.9.6 Los documentos esenciales deberán guardarse por diez años después de la aprobación del producto en el país o hasta que hayan transcurrido al menos diez años de la discontinuación formal del desarrollo clínico del producto de investigación, o por un periodo mayor de tiempo si así lo estipulan los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria o un acuerdo con el patrocinador. En caso de dudas el investigador deberá consultar con el patrocinador.

5.9.7 A petición del monitor, auditor, CEI o autoridad sanitaria o regulatoria competente el investigador/ institución deberán tener disponibles para su acceso directo todos los registros requeridos relacionados con el estudio.

#### 5.10 Informes de Avance

5.10.1 El investigador deberá presentar al CEI resúmenes escritos del estatus del estudio en forma anual o con mayor frecuencia si así lo solicitara el CEI.

5.10.2 Los resúmenes escritos deben presentarse a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone de acuerdo a la modalidad que ésta establezca.

5.10.3 El investigador deberá presentar inmediatamente reportes escritos al patrocinador, al CEI y, cuando aplique, a la institución sobre cualquier cambio significativo que afecte la conducción del estudio y/o incremente los riesgos para los sujetos.

#### 5.11 Informe de Seguridad

5.11.1 Todos los eventos adversos serios (EAS) deberán reportarse inmediatamente al CEI, al patrocinador y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone, excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento (por ejemplo, Carpeta del Investigador) identifica que no necesitan un reporte inmediato. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos por medio de reportes escritos detallados. Los reportes inmediatos y de seguimiento deberán identificar a los sujetos por los números de código único asignados a los sujetos del estudio en lugar de los nombres, números de identificación personal y/o direcciones.

5.11.2 Los eventos adversos y/o anomalías de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para las evaluaciones de seguridad se deben reportar al patrocinador de acuerdo a los requerimientos de informe y, dentro de los periodos de tiempo especificados por el patrocinador en el protocolo.

5.11.3 Cuando se reporten fallecimientos, el investigador deberá proporcionar al patrocinador y al CEI cualquier información adicional que se le solicite, con la correspondiente autorización judicial, en caso de corresponder (por ejemplo, informes de autopsia, o informes médicos de egreso).

#### 5.12 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

5.12.1 Toda investigación biomédica podrá ser suspendida por el investigador responsable, el patrocinador, el Comité Ético en Investigación y/o la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, con motivos fundados que justifiquen la suspensión.

5.12.2 Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el investigador conjuntamente con el patrocinador deberá informar rápidamente a los sujetos del estudio y proporcionar, cuando corresponda, un tratamiento y un seguimiento apropiado para los pacientes, debiendo informar además a la autoridad correspondiente.

5.12.3 Si el investigador termina un estudio sin previo acuerdo con el patrocinador, deberá informar al patrocinador, al Comité Ético en Investigación y a la autoridad

sanitaria competente si ésta lo dispone, fundamentando las razones que determinan tal decisión.

#### 5.13 Informes Finales por parte del Investigador

5.13.1 Al terminar el estudio, el investigador deberá enviar a la institución y al patrocinador todos los informes requeridos y al CEI un resumen del resultado del estudio así como a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone, según la modalidad que éstas establezcan.

5.13.2 El investigador será quien informe a los participantes sobre los resultados de la investigación cuando éstos estén disponibles.

#### 5.14 Aspectos Financieros

5.14.1 Los aspectos financieros del estudio deberán documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador, debiendo someterse a la revisión del CEI.

5.14.2 Este acuerdo deberá incluir la evidencia de aceptación/compromiso de la institución para la provisión de las instalaciones y servicios y de los pagos propuestos por el patrocinador.

5.14.3 El investigador deberá declarar sus acuerdos financieros o de honorarios toda vez que le sea requerido por el CEI, los patrocinadores, la institución y/o las autoridades gubernamentales. Esta declaración puede ser requerida antes y al final del estudio.

### CAPITULO 6

#### RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR

##### 6.1 Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad

6.1.1 El patrocinador es responsable de poner en marcha y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control de calidad con Procedimientos Operativos Estandar escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con el protocolo, las BUENAS PRACTICAS CLINICAS establecidas en el presente documento de acuerdo a normas aplicables.

6.1.2 El patrocinador es responsable de asegurar un acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo a los datos/documentos fuente e informes relacionados con el estudio, a las instituciones participantes, al CEI, al monitor y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, a los efectos de realizar auditorías o inspecciones cuando proceda. Asimismo, deberá garantizar a los sujetos de la investigación el acceso directo a sus datos personales.

6.1.3 El control de calidad deberá aplicarse en cada etapa del manejo de datos para asegurar que éstos sean confiables y que se han procesado correctamente.

#### 6.2 Organización de Investigación por Contrato (OIC: CRO en inglés)

6.2.1 Un patrocinador y/o investigador podrá transferir algunas de sus tareas y/o relacionadas con el estudio a una OIC, sin perjuicio de la responsabilidad final que le corresponde al patrocinador y/o investigador en la ejecución del protocolo de investigación, los resultados del ensayo clínico, el cuidado de los sujetos de investigación y la calidad e integridad de los datos del estudio.

6.2.2 Las OIC deberán estar en condiciones de asegurar la calidad y el control de calidad de las tareas y/o funciones asumidas, debiendo documentar estos procedimientos por escrito, antes del inicio del estudio.

6.2.3 Se deberá especificar por escrito todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio que sean transferidas y asumidas por una OIC, detallando delegaciones parciales y/o totales.

6.2.4 Cualquier tarea y función relacionada con el estudio que no sea específicamente transferida y asumida por una OIC será ejercida por el patrocinador y/o investigador.

6.2.5 Las obligaciones establecidas respecto del patrocinador en este documento en relación a las tareas y funciones relacionadas con el estudio, serán de aplicación para las OIC.

6.2.6 En el caso que la OIC contratada por el patrocinador sea extranjera deberá contar con una representación legal en la República Argentina, constituida de acuerdo a las normas vigentes.

#### 6.3 Expertos Médicos

6.3.1 El patrocinador y/o investigador deberán designar apropiadamente personal médico idóneo que esté disponible para asesorar sobre preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio.

#### 6.4 Diseño del Estudio

6.4.1 El patrocinador y/o investigador deberá contar con profesionales idóneos (bioestadistas, farmacólogos, biólogos, odontólogos, médicos y otros) en todas las etapas del proceso del estudio, desde el diseño del protocolo y formulario de reporte de casos hasta la planificación de los análisis, para preparar y analizar el informe intermedio y final del estudio clínico.

#### 6.5 Administración del Estudio, Manejo de Datos y Custodia de Registros

6.5.1 El patrocinador y/o investigador deberá contar con personas idóneas apropiadas para supervisar la conducción global del estudio, manejar y verificar los datos, realizar los análisis estadísticos y preparar los informes del estudio.

6.5.2 El patrocinador y/o investigador pueden considerar establecer un comité independiente de monitoreo de datos (CIMD) para evaluar en intervalos, el progreso de un estudio clínico, incluyendo los datos de seguridad y los puntos finales críticos de eficacia y para recomendar al patrocinador si debe continuar, modificar o detener el estudio. El CIMD deberá contar con procedimientos de operación escritos y conservar registros escritos de todas sus reuniones. Los investigadores clínicos no deben ser miembros de los CIMD de aquellos protocolos en los que formen parte como investigadores o en cualquier otro protocolo con el mismo producto de investigación. Los empleados del patrocinador involucrados en el estudio no deben ser miembros del CIMD.

6.5.3 Cuando se utilicen sistemas de manejo electrónico de datos del estudio y/o sistemas electrónicos remotos de datos del estudio, el patrocinador deberá:

- (a) Asegurar y documentar que los sistemas electrónicos de procesamiento de datos estén en conformidad con los requerimientos establecidos en cuanto a la integridad, exactitud, confiabilidad, consistencia en la ejecución propuesta y confidencialidad;
- (b) Mantener los Procedimientos Operativos Estándar para usar estos sistemas;
- (c) Asegurar que los sistemas estén diseñados para permitir cambios en los datos, de tal forma que éstos se documenten, sin que se borren los datos anteriores registrados, a fin de poder mantener un seguimiento de las ediciones, de los datos y de la auditoría;
- (d) Mantener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos;
- (e) Mantener una lista de las personas autorizadas para realizar cambios en los datos;
- (f) Mantener una copia de respaldo de los datos;
- (g) Salvaguardar el ciego, si lo hubiera (por ejemplo, mantenerlo durante la entrada de datos y el procesamiento).

6.5.4 Si las variables se transforman durante el procesamiento, siempre deberá ser posible comparar los datos y observaciones originales con los datos procesados.

6.5.5 El patrocinador y/o investigador deberán utilizar un código de identificación de sujetos inequívoco que permita la identificación de todos los datos reportados de cada sujeto, manteniendo la confidencialidad.

6.5.6 El patrocinador y/o investigador u otros administradores del sistema de procesamiento de los datos deberán conservar todos los documentos esenciales

específicos pertenecientes al estudio de conformidad con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone.

6.5.7 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, deberá conservar todos los documentos esenciales específicos durante al menos diez años después de la suspensión formal o en conformidad con las normas aplicables.

6.5.8 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, éste deberá notificarlo a todos los Investigadores/instituciones del estudio y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone.

6.5.9 Cualquier transferencia de los datos deberá informarse a la autoridad competente según ésta lo establezca.

6.5.10 Los documentos esenciales específicos del patrocinador deberán guardarse hasta diez años después de la finalización o suspensión formal de la investigación. Estos documentos deberán guardarse por un período mayor si lo estipularan los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

6.5.11 El patrocinador deberá informar por escrito al/los investigadores/instituciones de la necesidad de mantener los registros y deberá notificar al/los investigadores/instituciones por escrito cuando ya no se requieran los registros relacionados con el estudio.

6.5.12 El patrocinador es responsable de que se suspenda en forma precautoria toda investigación donde se hayan verificado desvíos reiterados al protocolo y a su cumplimiento, que comprometan la seguridad de los pacientes, así como de informar a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

#### 6.6. Selección del Investigador

6.6.1 El patrocinador es responsable de seleccionar a los investigadores/instituciones. Cada investigador deberá ser calificado por su capacitación y experiencia y deberá contar con los recursos adecuados para conducir apropiadamente el estudio para el que fue seleccionado. Si en estudios multicéntricos se piensa utilizar la organización de un comité coordinador y/o selección de investigadores coordinadores, esta organización y/o selección son responsabilidad del patrocinador.

6.6.2 Es responsabilidad del patrocinador establecer la capacitación e idoneidad del investigador, su equipo y la institución antes, en el inicio y durante el estudio. Todo el personal de la institución, que participa en el estudio, debe estar involucrado en las actividades de información y entrenamiento.

6.6.3 Antes de llegar a un acuerdo con un investigador/ institución para conducir un estudio, el patrocinador deberá proporcionarles el protocolo y un ejemplar de la Carpeta del Investigador actualizada y le dará suficiente tiempo para revisar el protocolo y la información proporcionada.

6.6.4 El patrocinador deberá formalizar un acuerdo con el investigador/institución en el que se determinen las responsabilidades que debe asumir el investigador/institución con respecto a:

- (a) cumplir con el protocolo acordado por el patrocinador y aprobado por el CEI;
- (b) conducir el estudio de conformidad con las BUENAS PRACTICAS CLINICAS y con todo otro requerimiento legal aplicable;
- (c) cumplir con los procedimientos de registro y reporte de datos;
- (d) permitir el monitoreo, auditoría e inspección; y
- (e) conservar los documentos esenciales relacionados con el estudio hasta que el patrocinador informe al investigador/institución de que dichos documentos ya no se necesitan. El patrocinador y el investigador/institución deberán firmar el protocolo o un documento alternativo para confirmar este acuerdo.

#### 6.7. Asignación de Tareas y Funciones

6.7.1 Antes de iniciar un estudio, el patrocinador debe definir, establecer y asignar todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio.

#### 6.8. Compensación para los Sujetos e Investigadores

6.8.1 Los pagos a las personas deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el estudio;

6.8.2 El patrocinador deberá prever mediante la contratación de un seguro o la constitución de otra forma de garantía que suponga plena cobertura, los riesgos de las personas participantes en el estudio, de manera tal que quede asegurada en forma previa al comienzo de su participación la cobertura de los eventuales daños y perjuicios que pudieran derivarse de la aplicación del protocolo de investigación.

6.8.3 Las políticas y procedimientos del patrocinador deberán contemplar los costos del tratamiento, los gastos y compensaciones a pagar a los sujetos del estudio, así como también la cobertura, mediante alguna forma de garantía, de los daños que pudieran ocasionarse a los sujetos como consecuencia de su participación en la investigación. Cuando los sujetos del estudio reciban compensaciones, el método y la forma de pago deberán someterse a la revisión del CEI.

6.8.4 Se considerará configurado el daño cuando el sujeto de la investigación haya sufrido lesión o muerte atribuibles a los procedimientos de investigación, sea que se trate de un perjuicio ocasionado por acciones como por omisiones.

#### 6.9 Financiamiento

6.9.1 Los aspectos financieros del estudio deben estar documentados en acuerdos entre el patrocinador, el investigador y las Instituciones participantes. Los acuerdos realizados por el patrocinador con el investigador o la Institución y con cualquier otra parte involucrada en el estudio clínico, deberán ser por escrito y formar parte de la documentación de la investigación.

#### 6.10 Sometimiento a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

6.10.1 El patrocinador deberá presentar ante la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria toda solicitud y/o documentación que resulte necesaria, de conformidad con las normas vigentes según la jurisdicción de que se trate, a los efectos de la autorización, aceptación y/o revisión, correspondiente al estudio de investigación, antes de su inicio o bien, durante su desarrollo, según corresponda, conforme aquélla lo disponga. Toda presentación efectuada deberá estar fechada y debe incluir la información suficiente para la identificación del protocolo.

#### 6.11 Confirmación de la Revisión por parte del CEI

6.11.1 El patrocinador deberá obtener de los investigadores/instituciones:

- (a) El nombre y la dirección del CEI, de los investigadores e instituciones;
- (b) Una declaración del CEI de que está organizado y aplica las BUENAS PRACTICAS CLINICAS, las leyes y regulaciones vigentes.
- (c) La aprobación u opinión favorable del CEI, debidamente documentada, del protocolo de investigación, del formulario de consentimiento informado escrito, así como de cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos, de los procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con los pagos y compensaciones disponibles para los sujetos, incluyendo cualquier otro documento que el CEI haya solicitado.

6.11.2 Si el CEI condiciona su aprobación a algunos cambios en cualquier aspecto del estudio, tales como enmiendas al protocolo, modificación del formulario de consentimiento informado, información escrita que le será proporcionada a los sujetos y/o información relacionada con otros procedimientos, el patrocinador deberá solicitar al investigador/institución una copia de las modificaciones realizadas y la fecha en que

el CEI otorgó su aprobación/opinión favorable, debiendo obtener la aprobación de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone.

6.1.3 El patrocinador deberá obtener del investigador la documentación y las fechas de cada nueva aprobación efectuada por el CEI correspondientes a nuevas revisiones del estudio, con la opinión favorable del CEI, o bien, de retiro o suspensión de la aprobación favorable oportunamente otorgada.

6.1.2 Información sobre los Productos en Investigación

6.1.2.1 Al planear los estudios, el patrocinador deberá asegurarse de que estén disponibles los datos de seguridad y eficacia de estudios preclínicos y/o estudios clínicos para sustentar la administración de éste en seres humanos, vías de administración, dosis, período de tiempo y población, del estudio que se va a investigar.

6.1.2.2 El patrocinador deberá actualizar la Carpeta del Investigador tan pronto como surja información nueva significativa.

6.1.2.3 El patrocinador deberá proveer todos los aspectos puntuales de desarrollo, control y procedimientos para aquellas investigaciones que incluyan productos no definidos y/o no regidos por las BUENAS PRACTICAS de MANUFACTURA.

6.1.3 Manufactura, Empaquetado, Etiquetado y Codificación de Productos y Procedimientos en Investigación.

6.1.3.1 El patrocinador deberá asegurarse que los productos en investigación (incluyendo comparadores activo y placebo, si se utilizaran) estén identificados apropiadamente de acuerdo a su etapa de desarrollo, sean fabricados de acuerdo con los procedimientos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) aplicables según el tipo de producto y codificados y etiquetados de tal forma que se proteja el estudio a ciegas, si éste fuera el caso, de acuerdo a la normas aplicables.

6.1.3.2 El patrocinador deberá determinar, para los productos en investigación, las temperaturas, condiciones (por ejemplo, protegido de la luz) y tiempos de almacenamiento adecuados, líquidos reconstituyentes y procedimientos y equipo para infusión si lo hubiera. El patrocinador debe informar a todas las partes involucradas (por ejemplo, monitores, investigadores, farmacéuticos, gerentes de almacén etc.) de estos procedimientos.

6.1.3.3 Los productos en investigación deberán envasarse para prevenir su contaminación o un deterioro inaceptable durante el transporte y almacenamiento.

6.1.3.4 En estudios clínicos ciegos, el sistema de codificación para los productos en investigación deberá incluir un mecanismo que permita una rápida identificación de los

mismos, en caso de una emergencia médica, pero sin pérdida de la condición de "ciego" del resto de los sujetos.



6.3.5. Toda modificación en los productos de investigación deberán ser comunicados al investigador y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone.

#### 6.4 Suministro y Manejo de Productos en Investigación

6.4.1 El patrocinador es responsable de suministrar en forma gratuita a los investigadores/ instituciones los productos en Investigación durante el desarrollo del estudio. Debe asimismo procurar su provisión a los sujetos, una vez finalizada su participación en el estudio, cuando la interrupción del tratamiento ponga en peligro su seguridad y/o sea indispensable la continuidad del tratamiento.

6.4.2 El patrocinador no deberá suministrar los productos en investigación al investigador/institución hasta que él obtenga toda la documentación requerida (por ejemplo, aprobación/opinión favorable del CEI y la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone).

6.4.3 El patrocinador deberá asegurarse de que los procedimientos escritos incluyan instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y almacenamiento de los productos en investigación para el estudio y su documentación.

6.4.4 Los procedimientos deben señalar la recepción adecuada y segura, el manejo, almacenamiento, entrega y recolección de los productos no utilizados y así como la devolución de los mismos, a los patrocinadores y/o su disposición alternativa y de acuerdo con los requerimientos que la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria establezca.

6.4.5 El patrocinador deberá:

- (a) Asegurar la entrega oportuna de los productos de investigación a los investigadores;
- (b) Mantener registros que documenten el envío, la recepción, disposición, devolución y destrucción de los productos de investigación.
- (c) Mantener un sistema para la recuperación de los productos de investigación (por ejemplo por devolución de producto deficiente, reclamo después de terminar el estudio, reclamo por producto vencido o excedente) llevando el correspondiente registro.
- (d) Mantener un sistema para la destrucción de los productos de investigación sin usar y de la documentación de esta disposición final cuidando la preservación del medio ambiente.

6.4.6 El patrocinador deberá:



- (a) Tomar las medidas necesarias para asegurar que los productos o los insumos de la investigación se mantengan estables durante el período de uso;
- (b) Mantener cantidades suficientes de los productos en investigación utilizados en los estudios para reconfirmar las especificaciones, si esto fuera necesario y mantener registros de los análisis de la muestra de lotes y sus características. Hasta donde lo permita la estabilidad del producto, se deberán mantener muestras, ya sea hasta que se complete el análisis de los datos del estudio o de acuerdo al requerimiento de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

(c) El patrocinador establecerá para cada estudio la modalidad de monitoreo de los productos o los insumos de la investigación que se requiera a los efectos de la observación del protocolo.

#### 6.15 Acceso a los Registros

6.15.1 El patrocinador deberá asegurarse de que esté especificado en el protocolo y en el consentimiento informado, el permiso otorgado en favor de los investigadores/instituciones para acceder directamente a los datos/documentos fuente, así como para efectuar monitoreos, auditorías, revisiones del CEI e inspecciones de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, relacionada con el estudio.

6.15.2 El patrocinador deberá asegurar a los sujetos de la investigación el acceso a la información referida a su persona, así como la protección de la confidencialidad sobre sus datos sensibles.

#### 6.16 Información de Seguridad

6.16.1 El patrocinador y el investigador son responsables de la evaluación continua a efectos de mantener la seguridad de los productos en investigación.

6.16.2 El patrocinador deberá notificar de inmediato a los investigadores/instituciones interesados y a la autoridad competente de los hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos, tengan impacto en la conducción del estudio o alteren la aprobación otorgada por el CEI, previo a continuar el estudio.

#### 6.17 Reporte de Reacciones Adversas

6.17.1 El patrocinador debe reportar inmediatamente a los investigadores/instituciones interesadas, a los CEI, cuando se requiera, y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) o no medicamentosas que sean serias e inesperadas.

6.17.2 Dichos reportes inmediatos deberán cumplir con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

6.7.3 El patrocinador deberá enviar a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone, todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad.

#### 6.1.8 Monitoreo

##### 6.1.8.1 Propósito

Los objetivos del monitoreo de un estudio son verificar que:

- (a) Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos;
- (b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean exactos y se puedan verificar de los documentos fuente;
- (c) La conducción del estudio esté de conformidad con los protocolos y sus enmiendas debidamente aprobados, de acuerdo con las BPC y con los requerimientos que la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria disponga.

##### 6.1.8.2 Selección y Calificaciones de los Monitores

- (a) El patrocinador deberá designar a los monitores;
- (b) Los monitores deben ser capacitados apropiadamente y deberán tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar un estudio adecuadamente.
- (c) Los monitores deberán estar totalmente familiarizados con el producto de investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado escrito y con cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos, con los POEs del patrocinador, las BPC y con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

##### 6.1.8.3 Alcance y Naturaleza del Monitoreo

El patrocinador debe:

- a) asegurarse que los estudios sean monitoreados adecuadamente;
- b) determinar el alcance y naturaleza del monitoreo basándose en consideraciones tales como el objetivo, diseño, complejidad, estudios a ciegas, tamaño y puntos de medición del estudio;
- c) disponer el plan de monitoreo por escrito.

##### 6.1.8.4 Responsabilidades del Monitor

Los monitores, de conformidad con los requerimientos del patrocinador, deben asegurarse de que el estudio sea conducido y documentado apropiadamente, realizando las siguientes actividades cuando sean relevantes y necesarias para el estudio y el sitio donde se realiza el estudio:



- a) Actuar como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador;
- b) Verificar que el investigador sea calificado, cuente con los recursos adecuados durante todo el desarrollo del estudio, en lo que respecta a las instalaciones, el laboratorio, los equipos. Asimismo que el personal sea idóneo para conducir de forma segura y apropiada el estudio y que estas condiciones se mantengan durante el mismo;
- c) Verificar con respecto a los productos en investigación que:
  - (i) los tiempos y condiciones de almacenamiento sean adecuados, aceptables y que los suministros sean suficientes durante el estudio.
  - (ii) los productos de investigación sean suministrados solamente a los sujetos que son elegibles para recibirlos y a las dosis especificadas en el protocolo.
  - (iii) se les proporcione a los sujetos las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución apropiados de los productos de investigación.
  - (iv) la recepción, el uso y la devolución de los productos en investigación en los sitios donde se realiza el estudio esté controlado y documentado adecuadamente.
  - (v) La disposición de los productos de investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el estudio, cumpla con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria si ésta lo dispone, y cuente con la conformidad del patrocinador.
- d) Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera;
- e) Verificar que se haya obtenido el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes del inicio de su participación en el estudio;
- f) Asegurar que el investigador reciba la Carpeta del Investigador vigente, todos los documentos y los suministros del estudio necesarios para conducir apropiadamente el estudio y para cumplir con las normas aplicables;
- g) Asegurarse que el investigador y el personal de la investigación estén adecuadamente informados sobre el estudio;
- h) Verificar que el investigador y el personal del estudio estén llevando a cabo las funciones específicas que les corresponden, de conformidad con el protocolo y con los acuerdos celebrados entre el patrocinador y el investigador/institución;
- i) Verificar que los procedimientos de inclusión/ selección de los sujetos incorporen sólo sujetos elegibles;
- j) Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos;

(k) Verificar que la fuente de datos/documento y otros registros de la investigación sean precisos, completos y se mantengan actualizados, conservados y se resguarde la confidencialidad;

(l) Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, solicitudes correspondientes y que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el estudio;

(m) Revisar que los datos del FRC, documentos fuente y de otros registros relacionados con el estudio sean precisos, estén completos y que coincidan al compararlos unos y otros. El monitor específicamente deberá verificar que:

(i) Los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en el FRC y que sean consistentes con los documentos fuente.

(ii) Cualquier modificación a la dosis y/o tratamiento esté bien documentada para cada uno de los sujetos del estudio.

(iii) Los eventos adversos, medicación concomitante y enfermedades intercurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en el FRC.

(iv) Se reporten claramente en el FRC las visitas a las que no acudan los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.

(v) Todos los retiros del estudio, de los sujetos incluidos, se reporten y se dé una explicación en el FRC.

(n) Informar al investigador cualquier error, omisión o ilegibilidad en los datos del FRC. El monitor deberá asegurarse de que se hagan las correcciones pertinentes, dejando constancia de la enmienda efectuada y sus razones, debiendo las mismas ser fechadas y rubricadas por el investigador o un miembro del equipo de investigación autorizado a tal efecto en forma documentada;

(ñ) Determinar si todos los eventos adversos (EAs) son reportados apropiadamente dentro de los periodos de tiempo requeridos por las BPC, el protocolo, el CEI, el patrocinador y por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria si ésta lo dispone;

(o) Comunicar desviaciones del protocolo, POE, BPC y requerimientos reguladores aplicables al investigador y tomar las medidas apropiadas para prevenir una reiteración de las desviaciones detectadas.

6.18.5 Procedimientos de Monitoreo. Los monitores deberán apegarse a los POE escritos, establecidos por el patrocinador, así como a todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorear un estudio específico.

6.18.6 Informe de Monitoreo

- (a) El monitor deberá presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita a los lugar/es donde se realiza/n él/los estudio/s ó una comunicación relacionada con el/los estudio/s.
- b) El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otro(s) individuo(s) a quien se haya contactado.
- (c) Los informes deberán incluir un detalle de lo que el monitor revisó, así como de las observaciones referentes a hallazgos, hechos, desviaciones significativas y conclusiones, acciones tomadas o por tomarse, señalando las recomendaciones para asegurar el cumplimiento.
- (d) El patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitoreo.

#### 6.1.9 Auditoría

Quando el patrocinador realice auditorías como parte de la implementación del aseguramiento de la calidad, debe considerarse:

6.1.9.1 El propósito de una auditoría por parte del patrocinador, es evaluar la conducción del estudio y el cumplimiento del protocolo, los POE, las BPC y los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria. Esta función es independiente de las funciones de monitoreo o control de calidad de rutina.

#### 6.1.9.2 Selección y Aptitudes de los Auditores

- a) El patrocinador deberá designar personas para realizar auditorías que sean independientes de los estudios clínicos/sistemas de recolección de datos.
- b) El patrocinador deberá asegurarse que los auditores sean calificados en base a su capacitación y experiencia para conducir auditorías apropiadamente.

#### 6.1.9.3 Procedimientos de Auditoría

- a) El patrocinador deberá asegurarse que la auditoría de estudios clínicos/sistemas de recolección de datos se realice en conformidad con los procedimientos determinados por el patrocinador para la realización de auditorías.
- b) El plan y los procedimientos de auditoría de un estudio determinados por el patrocinador, deberán guiarse por la importancia del estudio, el número de sujetos, el tipo, la complejidad, el nivel de riesgo para los sujetos y cualquier otro problema identificado.
- c) Las observaciones y hallazgos de los auditores deben ser documentados.

d) Los informes de auditoría deberán ser suministrados a la autoridad sanitaria cuando así lo disponga, en casos específicos cuando haya evidencia de un incumplimiento serio de las BPCs o en el curso de procedimientos legales.

e) Cuando lo requieran las normas aplicables o la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, el patrocinador deberá proporcionar un certificado de auditoría.

#### 6.20 Incumplimiento

6.20.1 El incumplimiento con el protocolo, incluyendo los POE, las BPC y/o los requerimientos de las autoridades sanitarias competentes por parte de un investigador/institución, deberá conducir a una acción inmediata por parte del patrocinador para asegurar el cumplimiento del protocolo.

6.20.2 Cuando el monitoreo, y/o las auditorías identifiquen incumplimientos del protocolo por parte de un investigador/institución, el patrocinador deberá separar del estudio al investigador/institución y notificando de ello en forma inmediata a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria y al CEI.

#### 6.21 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

6.21.1 Si el patrocinador suspende o termina un estudio prematuramente por cualquier razón deberá comunicarlo a los investigadores, al Comité Etico en Investigación y a la autoridad sanitaria competente, explicando las causas que motivaron dicha suspensión, incluyendo todos los datos obtenidos hasta el momento de la investigación.

6.21.2 Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el patrocinador deberá informar rápidamente a los sujetos del estudio y asegurar, cuando corresponda, un tratamiento y un seguimiento apropiado para los pacientes, debiendo informar sobre los tratamientos dispuestos a la autoridad correspondiente, si ésta así lo dispone.

6.21.3 Si la autoridad sanitaria competente suspende un estudio deberá comunicarlo al patrocinador, al investigador y al CEI.

6.21.4 No se admitirán como causal para la suspensión de un estudio razones de índole comercial o financiera del patrocinador, así como las vinculadas a la conveniencia de la introducción de un fármaco, dispositivo o procedimiento en el mercado.

#### 6.22 Informes del Estudio Clínico

Cuando el estudio se complete o se interrumpa, el patrocinador deberá asegurarse de que se elaboren los informes correspondientes a efectos de ser comunicados a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone, de acuerdo a los requerimientos establecidos.

## 6.23 Estudios Multicéntricos

6.23.1 Para estudios multicéntricos, el patrocinador deberá asegurar que todos los investigadores conduzcan el estudio en estricto cumplimiento con el protocolo acordado con el patrocinador, con aprobación otorgada por el CEI y con lo establecido por la autoridad sanitaria competente.

6.23.2 El patrocinador deberá asegurar que el FRC esté diseñado para registrar los datos requeridos de todos los sitios del estudio multicéntrico. Para aquellos investigadores que estén recolectando datos adicionales también deberán proporcionarse FRC-suplementarios, diseñados para recolectar dichos datos.

6.23.3 Las responsabilidades de los investigadores coordinadores y de los otros investigadores participantes deberán estar documentadas antes de iniciar el estudio.

6.23.4 El patrocinador deberá asegurar que todos los investigadores hayan recibido instrucciones para el seguimiento del protocolo, el cumplimiento de un conjunto uniforme de estándares para la evaluación de hallazgos clínicos y de laboratorio y de como completar el FRC.

6.23.5 El patrocinador deberá asegurar que se facilite la comunicación entre investigadores.

## CAPITULO 7

### PROTOCOLO DEL ENSAYO CLINICO

El ensayo clínico se realizará conforme a un protocolo escrito y firmado por el investigador y el patrocinador. Todo cambio posterior debe ser igualmente acordado y firmado por ambas partes y anexado al protocolo como enmienda.

El protocolo de un ensayo clínico debe incluir, de forma general los puntos siguientes:

#### 7. Información General

- a) Título del protocolo, número de identificación del protocolo y fecha. Cualquier enmienda debe llevar también número y fecha;
- b) Fase de investigación, cuando corresponda;
- c) Nombre y domicilio del patrocinador y del monitor;
- d) Nombre y currículum vitae del investigador responsable de la realización del ensayo y la dirección y número de teléfono del lugar del ensayo;
- e) Nombre, título, domicilio y número de teléfono de los asesores científicos del ensayo;
- f) Nombre, currículum vitae, domicilio y número de teléfono del médico o de los coinvestigadores relacionados con el/los lugar/es del ensayo (si no coincide con el investigador);

- g) Nombre y domicilio del laboratorio clínico y otros centros médicos y/o técnicos y/o instituciones involucradas en el ensayo;
- h) Resumen del protocolo.

#### 7.2 Antecedentes

- a) Identificación y descripción del producto u objeto de la investigación;
- b) Justificación del estudio;
- c) Resumen de los hallazgos de estudios preclínicos que tengan potencialmente un significado clínico y de los ensayos clínicos realizados que sean relevantes para el ensayo actual;
- d) Resumen de los riesgos y beneficios potenciales y conocidos —si los hay— para los sujetos involucrados en la investigación;
- e) Descripción y justificación de los procedimientos vinculados al estudio;
- f) Notificación de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, las buenas prácticas clínicas (BPC) y los requisitos y normas aplicables;
- g) Descripción de la población a ser estudiada;
- h) Referencias de publicaciones científicas y datos que sean relevantes para el ensayo y que constituyan antecedentes del mismo.

#### 7.3 Objetivos del ensayo

Una descripción detallada de los objetivos y del propósito del ensayo y de las hipótesis cuando proceda.

#### 7.4 Diseño del ensayo

7.4.1 La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen sustancialmente de su diseño. La descripción del diseño de ensayo debe incluir:

- a) Descripción de los objetivos primarios y secundarios —si los hubiere— y de las variables que serán valoradas durante el ensayo.
- b) Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se va a realizar (ej.: doble ciego, controlado, paralelo) y un esquema del diseño del ensayo, procedimientos, cronología y etapas del estudio a que corresponde.
- c) Una descripción de las medidas a adoptar para minimizar/evitar sesgos, incluyendo tales como aleatorización, ciego u otras.
- d) Una descripción de las reglas o criterios para suspender total o parcialmente el ensayo, o retirar un sujeto del protocolo.

e) Cuando corresponda, el mantenimiento de los códigos de aleatorización y procedimiento para la apertura de los mismos.

f) La identificación de cualquier dato que deba ser registrado en los formularios de reporte de caso (FRC) o deba ser considerado como dato original (cuando no exista registro escrito o electrónico previo de los datos).

#### 7.5 Selección y salida de los sujetos participantes

##### 7.5.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión de los sujetos incluyendo definición de criterios diagnósticos.

##### 7.5.2 Criterios de exclusión de los sujetos

Criterios de inadmisibilidad de los sujetos para su inclusión en el protocolo incluyendo definición de criterios diagnósticos.

##### 7.5.3 Criterios de salida

Criterios/procedimiento de salida de los sujetos, especificando:

- Cuándo y cómo se retiran los sujetos del ensayo/ tratamiento en investigación.
- El tipo de datos que se recogerán y el calendario de recolección.
- Si los sujetos son reemplazados, y en tal caso cómo.
- El seguimiento para los sujetos que abandonen el ensayo/tratamiento.

#### 7.6 Tratamiento de los sujetos

7.6.1 En aquellos ensayos que involucren tratamiento farmacológico u otros procedimientos asociados, deberá informarse:

- El nombre de todos los productos, la dosificación, la vía/modo de administración y el período de tratamiento incluyendo el período de seguimiento para los sujetos de cada rama del ensayo;
- La medicación/tratamientos/procedimientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y establecer aquellos que no serán permitidos antes y/o durante el ensayo;
- Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.

#### 7.7 Evaluación

Evaluación de la eficacia:

- Especificación de los criterios de eficacia.
- Métodos y cronograma para la evaluación, recolección y análisis los criterios de eficacia.

Evaluación de Seguridad

- Especificación de los parámetros de seguridad.

- Métodos y cronograma para la evaluación, recolección y análisis los criterios de seguridad.
- Establecer procedimientos para registrar, documentar y comunicar eventos adversos y enfermedades intercurrentes, así como para suministrar informes sobre los mismos.
- Definir el modo y duración del seguimiento de los sujetos que hubieren padecido eventos adversos.

#### 7.8 Estadística

7.8.1 Descripción de los métodos estadísticos a ser empleados, incluyendo el cronograma de cualquier análisis intermedio.

7.8.2 Número de sujetos que se prevé incluir. En ensayos multicéntricos debe especificarse el número de sujetos a incluir en cada lugar en que se realiza el ensayo. Deberá justificarse el tamaño de la muestra, incluyendo la potencia del estudio y la justificación clínica.

7.8.3 Nivel de significación propuesto.

7.8.4 Criterios para la finalización del ensayo.

7.8.5 Previsiones para el registro de datos perdidos, no usados o espúreos.

7.8.6 Procedimientos para comunicar desvíos del plan estadístico original (cualquier desviación del plan estadístico original debe describirse y justificarse en el protocolo y/o en el informe final).

7.8.7 Selección de los sujetos evaluables (aquellos que se incluirán en los análisis).

#### 7.9 Acceso directo a los datos /documentos originales

7.9.1 El patrocinador debe establecer en el protocolo y en el consentimiento informado que el investigador y la institución permitirán el acceso directo a los documentos /datos originales, a:

- los monitores, las auditorías, al Comité de Ética (CEI);
- las inspecciones de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone;
- a los sujetos de la investigación cuando se trate de sus datos personales.

#### 7.10 Control y Garantía de Calidad

En el protocolo se establecerán las instrucciones y consideraciones prácticas para el control aseguramiento de la calidad.

##### 7.10.1 Ética

a) Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

- b) Consideraciones éticas generales de la investigación, donde se trata sobre balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos (información sobre eficacia seguridad).
- c) Impacto esperado a nivel de la sociedad beneficios potenciales esperados del ensayo para las poblaciones portadoras de la enfermedad u otras.
- d) Justificación de la necesidad de llevar cabo un ensayo de rigor científico y metodológico, en atención a los riesgos, inconvenientes y/o contratiempos a los que serán sometidos los sujetos.
- e) Descripción de las revisiones, aprobaciones y eventuales enmiendas al protocolo, por parte del CEI y de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone.
- f) Información que se le brindará a los sujetos sobre las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de su participación de los sujetos (Consentimiento Informado por Escrito).
- g) Especificación de cómo se protegerá la confidencialidad de la información y de los datos de identidad y quiénes tendrán acceso a los mismos.
- h) Especificación de los criterios de inclusión exclusión de los sujetos a participar en la investigación, así como, en caso de incorporarse grupos vulnerables, la justificación de su participación.

#### 7.10.2 Manejo de los datos y mantenimiento de los registros

- a) Se explicitarán los procedimientos para la entrada y manejo de datos.
- b) Se explicitará la forma de archivo de documentación y condiciones de almacenamiento acceso a los mismos.
- c) Se preservará la confidencialidad

#### 7.10.3 Financiamiento y Seguros:

Deberá estipularse el modo de financiamiento, y seguros cuando corresponda, si no se contemplan en un contrato aparte.

### CAPITULO 8

#### GLOSARIO de TERMINOS BUENAS PRACTICAS CLINICAS

##### Acceso Directo

Autorización para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un estudio clínico. Cualquiera de las partes (por ejemplo, autoridades y auditores del patrocinador) que tenga acceso directo, deberá tomar todas las precauciones razonables, dentro de lo estipulado por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria y de acuerdo a las normas aplicables, para mantener

la confidencialidad de la identidad de los sujetos y de la información de que disponga del patrocinador.

Aprobación (en relación a los CEI)

La decisión afirmativa del Comité de Ética en Investigación de que el estudio clínico fue revisado y puede ser conducido en la institución dentro de los lineamientos establecidos por el CEI, la institución, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las normas aplicables.

Aseguramiento de la Calidad (AC)

Todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas que se establecen para garantizar que el estudio se está realizando y que los datos son generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las normas aplicables.

Asignación Aleatoria ("randomización")

El proceso de asignar a los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo.

Auditoría

Un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si las actividades realizadas y los datos registrados, analizados y reportados se han llevado a cabo con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos operativos estándar (POEs) del patrocinador, las Buenas Prácticas Clínica (BPC) y las normas aplicables.

Auditoría de los Datos del Estudio

Un examen sistemático de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si, las actividades realizadas y los datos registrados, analizados y reportados, se han llevado a cabo con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos operativos estándar (POEs) del patrocinador, las Buenas Prácticas Clínica (BPC) y las normas aplicables.

Auditoría, Certificado de

Una declaración del auditor confirmando de que se realizó una auditoría.

Auditoría, Documentos de

Documentación que permite una reconstrucción del curso de los eventos.

Auditoría, Reporte de

Una evaluación escrita por parte del auditor sobre los resultados de la auditoría.

Autoridad sanitaria competente

Refiere a la autoridad nacional o provincial responsable de la aplicación de un cuerpo de normas establecidas para el cumplimiento de las buenas prácticas en investigación clínica en seres humanos dentro del ámbito de su territorio y de llevar a cabo otras funciones relacionadas con la investigación biomédica.

#### Autoridades Regulatorias

Refiere a las autoridades responsables de la regulación de productos y procedimientos médicos y de la investigación de los mismos. Pueden ser administraciones (ANMAT), institutos (INCUCAI) u otras formas de organización nacional o provincial. En investigaciones sometidas a estas autoridades las funciones son: revisar los datos, auditar, realizar inspecciones, aprobar, desaprobar o suspender las investigaciones.

#### Bienestar de los sujetos del estudio

La integridad física y mental de los sujetos que participan en un estudio clínico.

#### Buenas Prácticas Clínicas

Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.

#### Buenas prácticas de manufactura

Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de productos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza incluyendo los respectivos programas de control y aseguramiento de calidad.

#### Buenas prácticas de laboratorio

Un estándar de organización y trabajo de laboratorio, bajo los cuales los estudios se planifican, realizan, controlan, registran y exponen. Su objetivo es asegurar la calidad e integridad de todos los datos obtenidos durante un estudio determinado y también reforzar la seguridad.

#### Carpeta del Investigador ("Investigator's Brochure" o "Dossier del Investigador")

Una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos de investigación que es relevante para el estudio de los productos en investigación en seres humanos.

#### Código de Identificación del Sujeto

Un identificador único que el investigador asigna a cada sujeto del estudio para proteger la identidad de éste y que se usa en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador reporta eventos adversos y/o algún otro dato relacionado con el estudio.

#### Comité Coordinador

Un comité que puede organizar el patrocinador para coordinar la conducción de un estudio multicéntrico.

#### Comité de Etica en Investigación (CEI)

Una organización integrada por miembros profesionales multidisciplinarios, y por miembros no profesionales, independiente de los patrocinantes e investigadores, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio, resguardando el respeto a su autonomía y constituyéndose como garantía de esa protección, a través de la revisión ética del protocolo del estudio, de la idoneidad científica de los investigadores, de la adecuación de las instalaciones, de los métodos y materiales que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio y de la pertinencia de la investigación, cuyo dictamen, en relación con la ponderación ética de la investigación, es decisivo para la viabilidad de un estudio clínico.

Independientemente de la forma de organización, la instancia de la cual dependan, la regulación que los rija o su denominación (Comité Hospitalario de Etica, Comité de Bioética, Comité de Etica Biomédica, Comité de Etica Clínica, Comité Independiente de Etica en Investigación, etc.) e inclusive del ámbito al que pertenezcan, sea público o privado, siempre se tratará de aquel Comité que realice el control ético de la investigación biomédica de acuerdo con las BPC que describe esta Guía.

Comité de revisión institucional (CRI) también denominados Comités de Docencia e Investigación en Argentina.

Una organización integrada en el ámbito de la institución donde se conduce la investigación, por miembros médicos, y otros científicos, cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión del protocolo de estudio y sus enmiendas y la constancia documentada el consentimiento de informado de los sujetos del estudio.

Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) (Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad, Comité de Monitoreo)

Un comité de monitoreo de datos, independiente del investigador, que el patrocinador puede establecer para evaluar en intervalos el progreso de un estudio clínico, los datos de seguridad y los puntos críticos para la evaluación de la eficacia y recomendar al patrocinador si se debe continuar, modificar o detener un estudio.

Comparador (Producto)



Un producto en investigación o comercializado (por ejemplo, control activo) o placebo utilizado como referencia en un estudio clínico.

#### Confidencialidad

El no revelar a otros, que no sean personas autorizadas, información reservada del patrocinador o de un sujeto.

#### Conflicto de Interés

Existe conflicto de interés cuando quienes intervienen en la investigación, se encuentran en condición o situación de obtener una eventual ventaja personal, financiera o de otro tipo, mediante su influencia o participación en el curso de la investigación, en los procesos de toma de decisión o en la interpretación de los datos científicos relacionados con la investigación. En el conflicto de interés pueden estar comprendidos los investigadores, los miembros del equipo de la investigación o las instituciones, por tanto puede presentarse como una situación personal o individual, o bien colectiva.

Las circunstancias que puedan configurar un conflicto de interés deben conocerse al comienzo de la investigación.

#### Consentimiento Informado

Un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado y haber comprendido todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar o no. El consentimiento informado se documenta por medio de un formulario de consentimiento informado escrito, foliado, firmado y fechado en todas sus hojas.

#### Contrato

Un acuerdo escrito, fechado y firmado entre dos o más partes involucradas que establece cualquier arreglo sobre la delegación y distribución de labores y obligaciones y, si fuera el caso, sobre asuntos financieros. El protocolo puede servir de base para un contrato.

#### Control de Calidad (CC)

Las técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de aseguramiento de la calidad para verificar que se han cumplido los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio.

#### Cumplimiento (en relación con los estudios)

Observancia de todos los requerimientos relacionados con el estudio, requerimientos de la Buena Práctica Clínica (BPC) y requerimientos regulatorios aplicables.

#### Datos Fuente

Toda la información en registros originales y copias certificadas de los registros originales de hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un estudio clínico necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (registros originales o copias certificadas).

#### Documentación

Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo los escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos y escaneos —scans—, rayos x y electrocardiogramas, etc.) que describen o registran los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que afectan a un estudio y las acciones tomadas.

#### Documentos Esenciales

Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generales.

#### Documentos Fuente

Documentos, datos y registros originales (por ejemplo, registros de hospital, historias clínicas, notas de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o listas de verificación de evaluación, registros de entrega de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de verificarse que son copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilm, rayos x, expedientes de los sujetos y registros conservados en la farmacia en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico).

#### Enmienda al Protocolo

Una descripción escrita de cambios o aclaración formal de un protocolo.

#### Estudio a Ciegas/Enmascaramiento

Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen la asignación al tratamiento. El estudio a ciegas simple generalmente se refiere a que los sujetos desconocen la asignación. El estudio a ciegas doble se refiere a que los sujetos, investigadores, monitor y, en algunos casos, el analista, desconocen la asignación al tratamiento.

#### Estudio Clínico o Ensayo clínico

Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, biológicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto de todo producto para la salud en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a productos de investigación, con el objeto de comprobar la seguridad y/o eficacia de los

productos, o para ampliar el conocimiento científico disponible sobre los productos, sobre una enfermedad o sobre la biología humana.

Estudio Clínico, Informe de un

Una descripción escrita de un estudio de cualquier agente o procedimiento terapéutico, profiláctico o de diagnóstico realizado en seres humanos, en el que la descripción clínica y estadística, presentaciones y análisis están totalmente integrados en un solo informe (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudio Clínico).

Estudio Clínico, Informe Intermedio del ("Interim /preliminary Analysis")

Un informe de resultados intermedios y su evaluación basado en análisis realizados durante el curso de un estudio.

Estudio Multicéntrico

Un estudio clínico conducido de acuerdo a un solo protocolo pero en más de un lugar o institución y, por lo tanto, realizado por más de un investigador.

Estudio No clínico

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos. Suelen ser estudios preclínicos efectuados en modelos experimentales.

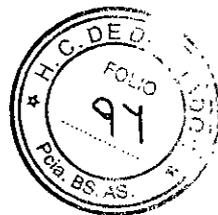
Evento Adverso (EA)

Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica que involucra el uso de un producto para la salud o procedimiento terapéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Evento Adverso Serio (EAS)

Cualquier ocurrencia desfavorable acaecida durante el transcurso y en el contexto de una investigación sobre un producto o procedimiento diagnóstico o terapéutico que:

- (a) resulta en fallecimiento,
- (b) amenaza la vida
- (c) requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente



(d) da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/ defecto de nacimiento

(e) es médicamente significativo o relevante (según criterio médico)

Lo precedente sin que sea necesaria la existencia presumible de nexo causal entre la aplicación del producto o tratamiento y el evento adverso.

Formulario de Reporte de Caso (FRC) ["Case Report Form" (CRF)]

Un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo para ser reportada al patrocinador sobre cada sujeto del estudio.

Guía o directrices

Estándares éticos y científicos que establecen pautas para el diseño, conducción, realización, registro, análisis, monitoreo, auditoría y reporte de procesos de buenas prácticas clínicas en investigación en salud humana, que proporciona una garantía sobre la credibilidad y precisión de los datos, así como sobre la protección de los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos en investigación.

Inspección

La acción de realizar una revisión de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso relacionado con el estudio clínico, sea donde fuere que se encuentre localizado: en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del patrocinador y/o de la organización de investigación por contrato (OIC) o en otros sitios. Esta inspección la realiza la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

Inspector

Persona designada por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria que realiza inspecciones del estudio.

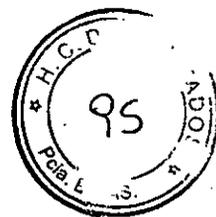
Institución o centro

Cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica o dental donde se realizan los estudios clínicos.

Investigador

Una persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza el estudio. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal, quien podrá elegir co-investigadores.

Investigador Coordinador



Un investigador, en un estudio multicéntrico, a quien se le asigna la responsabilidad de coordinar a los investigadores en los diferentes centros participantes.

#### Monitoreo

El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Operativos Estándar (POEs), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

#### Monitoreo, Informe de

Un informe escrito del monitor al patrocinador, de acuerdo a los POEs del patrocinador, después de cada visita al sitio del estudio y/o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio.

#### Normas Aplicables

Normas y regulaciones dictadas por la autoridad regulatoria competente que rigen la conducción de estudios clínicos de investigación en seres humanos.

#### Opinión (en relación al Comité de Ética en Investigación)

El juicio y/o la asesoría proporcionada por un Comité de Ética en Investigación (CEI).

#### Organización de Investigación por Contrato (OIC) ["Contract Research Organization" (CRO)]

Una persona u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.

#### Patrocinador

Un individuo, compañía, u organización responsable de iniciar, administrar/controlar y/o financiar un estudio clínico.

#### Patrocinador-Investigador

Un individuo que inicia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación se administra, o entrega a, o se utiliza por el sujeto. El término no incluye a ninguna persona que no sea un individuo (esto es, no incluye a una corporación o a una agencia). Las obligaciones de un patrocinador-investigador incluyen tanto las de un patrocinador como las de un investigador.

#### Procedimientos Operativos Estándar (POEs) ["Estándar Operating Procedures (SOPs)"]

Instrucciones detalladas y escritas para lograr uniformidad en la ejecución de una función específica.



#### Producto en Investigación

Una forma farmacéutica de un ingrediente activo, producto médico, un producto biológico, células, tejidos, órganos y/o procedimientos con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos, o un placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo productos con una autorización de comercialización cuando se utilizan o se acondicionan (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usan para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.

#### Protocolo

Un documento que describe los objetos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el protocolo. En los lineamientos de BPC el término protocolo se refiere al protocolo y a las enmiendas al protocolo.

#### Protocolo, Enmienda

Vease Enmienda al Protocolo

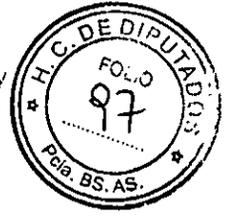
#### Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)

En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la dosis terapéutica no pueda establecerse: deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase "respuestas a un producto medicinal" significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada. Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

#### Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada

Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, la Carpeta del Investigador del Investigador para un producto en investigación no aprobado, o inserto de empaque/ resumen de las características de un producto aprobado) (véase la Guía de la Conferencia Internacional

de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).



Reglamento de funcionamiento y procedimientos del CEI

Normas dictadas por el CEI para determinar los detalles de su composición, funcionamiento y procesos de toma de decisiones. Comprende las normas de procedimientos que deberán observarse a efectos de permitir la evaluación y revisión de los aspectos científicos, médicos, éticos y jurídicos del estudio por parte del CEI.

Representante Legal

Persona de existencia visible o ideal, autorizada bajo las leyes aplicables para aceptar, en representación de un candidato probable, la participación de éste en el estudio clínico.

Sitio donde se realiza el Estudio

El/los lugar/es donde se realizan las actividades relacionadas con el estudio. Ver institución o centro.

Sub-investigador o Co-investigador

Cualquier miembro individual del grupo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio donde se lleva a cabo el estudio para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio y/o tomar decisiones importantes relacionadas con éste (por ejemplo, asociados, residentes, becario de investigación).

Sujeto del Estudio<sup>1</sup>

Un individuo que participa en un estudio clínico ya sea como receptor de la investigación o como un control.

<sup>1</sup>En este documento, Sujeto, Individuo, Persona se usan con el mismo significado.

Sujetos Vulnerables

Individuos cuyo deseo de participar en un estudio clínico puede ser mal influenciado por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación, o de una venganza por parte de los miembros superiores de una jerarquía en caso de rehusarse a participar. Por ejemplo los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tal como estudiantes de medicina, odontología, químico-fármaco-biológica y enfermería, personal subordinado de hospital y laboratorio, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas que están detenidas/recluidas. Otros sujetos vulnerables incluyen a los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos, sin empleo o indigentes, pacientes en

situaciones de emergencia, grupos étnicos de minoría, personas sin hogar, nómadas, refugiados, menores y aquellos que no pueden dar su consentimiento.

#### Testigo Imparcial

Una persona independiente del estudio, que no puede ser influenciada por el personal involucrado en el estudio, quien está presente en el proceso de la obtención del consentimiento informado si el sujeto o el representante del sujeto legalmente aceptado no sabe leer y quien lee la forma de consentimiento informado y cualquier otra información escrita proporcionada al sujeto.

#### Vigilancia del Cumplimiento de las BPCs

La inspección periódica a cualquiera de las partes involucradas en la conducción de un estudio clínico (ej. al CEI, investigadores, patrocinadores, institución) con el propósito de verificar el cumplimiento de las BPC y de las regulaciones correspondientes.

#### GLOSARIO ESPECIALIZADO: MEDICINA GENOMICA- PROTEOMICA y MEDICINA REGENERATIVA

##### Biorreactores

Son reactores biológicos, utilizados para permitir el crecimiento celular. Los biorreactores resultan indispensables para el crecimiento de **células madre** y producción de células hemáticas que intervienen en el sistema inmune.

Ingeniería tisular-Biomateriales. En el sentido más básico la ingeniería de tejidos combina células con materiales de anclaje o andadores de origen animal, vegetal o artificial, para generar o construir productos tisulares funcionales.

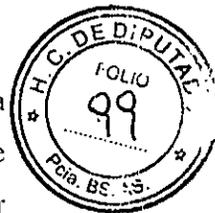
Los construidos con componentes sintéticos pueden ser totalmente artificiales o bioartificiales denominados "órganos biohíbridos", combinación de componentes biológicos y sintéticos, a menudo incorporan múltiples tecnologías que involucran sensores, nuevos biomateriales e innovativos sistemas de transporte.

##### Célula Madre

(Sinonimia: Célula Troncal, Célula Estaminal, Stem cell en inglés). Es una célula indiferenciada que posee la capacidad de dividirse indefinidamente sin perder sus propiedades y con capacidad para producir progenies que maduran en células especializadas. Su enorme potencial proliferativo le permite dar origen a muchas estirpes celulares. Las **células madre** pueden ser de 2 dos tipos según su procedencia:

a) célula madre embrionaria que existen en el embrión durante su desarrollo y b) célula madre adulta que existe en los distintos tejidos del organismo pero con un potencial proliferativo menor.





Un ejemplo bien reconocido del empleo de las células madre adultas es el de la Célula Madre Hematopoyética. El trasplante de médula ósea, mejor llamado trasplante de Células Madre de la sangre, o de Células Progenitoras Hematopoyéticas es el mejor ejemplo del empleo de las células madre para reconstituir un tejido enfermo, el tejido hemático.

**Epigenética:** Es la rama de la genética que estudia el material no nucleotídico asociado al ADN de los genes, particularmente el código de proteínas de tipo histona y sus modificaciones, que influyen sobre la expresión y represión de genes.

**Fenotipo:** Es la expresión del genotipo y está vinculado a la estructura del organismo, su forma, su tamaño y síntesis de las diferentes opciones de proteínas, y a su interacción con las influencias ambientales.

**Genes:** Son secuencias específicas de bases nitrogenadas en el ADN (orden lineal de nucleótidos en los que están incluidas) que codifican instrucciones para la elaboración de proteínas (en forma de tripletes para cada uno de los aminoácidos que componen las proteínas). Constituyen las unidades básicas funcionales de la herencia. Son sólo el 2% del genoma humano, que contienen 30.000 a 40.000 genes. Un gen puede codificar más que una proteína y una proteína puede ser codificada por genes distintos.

**Genética:** Es una disciplina dedicada al estudio de los genes (considerados como unidad) y sus efectos.

**Genoma:** Corresponde a una larga tira de material genético y extragenético (molécula de ADN o ácido desoxirribonucleico) contenida en el núcleo celular y en la mitocondria (material materno) que resulta única para cada individuo. La mayor parte del genoma contiene secuencias no codificantes pero necesarias para mantener la integridad estructural de los cromosomas y la regulación en tiempo y espacio de la producción de proteínas. El genoma humano contiene varios miles de millones de pares de bases.

**Genómica:** Es una disciplina que estudia las funciones e interacciones de la totalidad de los genes del genoma humano. La genómica amplía y enriquece el horizonte de la genética. La ciencia genómica se sustenta en el acceso experimental a la totalidad del genoma y puede aplicarse tanto a las patologías predominantemente genéticas (fibrosis quística, enfermedad de Huntington, etc.) como a otras enfermedades (cáncer, tuberculosis, mal de Chagas, VIH y enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer, etc.).

**Genotipo:** es el conjunto de la información genética contenida en el genoma de un individuo que puede ser transmitida a su descendencia y comprende no sólo los genes que codifican proteínas si no toda la información contenida en el ADN genómico.

**Medicina Genómica:** Surge de la aplicación las ciencias de la salud de los conocimientos originados a través del Proyecto del Genoma Humano y sus proyecciones biotecnológicas. La Medicina Genómica es la utilización del análisis del genotipo para incrementar la calidad de la atención médica a través de: la identificación de la predisposición al padecimiento de enfermedades en individuos presintomáticos; el establecimiento de conductas médicas de carácter preventivo; la selección de una farmacoterapia específica; el diseño personalizado de estrategias terapéuticas basadas en la constitución genética del individuo.

**Medicina Regenerativa**

Es un área emergente que busca la reparación o sustitución de tejidos y órganos mediante la aplicación de métodos relacionados principalmente con la Terapia Celular y Génica; Ingeniería Tisular y Sustancias Biorregenerativas.

Intenta ser una especialidad que aplica principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida y de la salud a la fabricación de sustitutos biológicos que mantengan, mejoren o restauren la función de órganos tejidos y células en el cuerpo humano. Es de naturaleza eminentemente interdisciplinaria, la ingeniería de tejidos incluye conceptos de ramas tan diversas como la biología celular y molecular, la microfabricación, la robótica y ciencias de los materiales, particularmente a escala nano ( $10^{-9}$  unidades): nanotecnología, para diseñar partes de reemplazo del cuerpo humano.

**Metaboloma:** Es el conjunto de las moléculas que integran las rutas metabólicas de una célula o tejido. Se puede usar el término de forma global para identificar todos los compuestos que son metabolizados y sus productos de reacción o metabolomas de un determinado tipo celular en una circunstancia definida.

**Metabolómica:** Consiste en el análisis de moléculas que forman parte de las diversas rutas metabólicas en condiciones diferenciales entre dos estados o circunstancias disímiles, para un tipo celular determinado.

**Proteoma:** Es el conjunto de todas las proteínas de una célula y es específico para cada tipo de célula y su momento biológico. A diferencia del genoma que es relativamente fijo, el proteoma es dinámico y cambia permanentemente en respuesta a las señales intracelulares y del medio ambiente. Actualmente sólo se conoce el 50% del proteoma humano.

Proteómica: Estudia el comportamiento de las proteínas en las células normales y enfermas, lo que permite conocer la etiopatogenia de las enfermedades, diagnosticar precozmente la predisposición a los procesos patológicos, sus comienzos, conocer las alteraciones de las proteínas durante los mismos y diseñar métodos de diagnóstico y terapéutica.

#### Tejido

Un tejido es una asociación o conjunto de células de la misma naturaleza, diferenciadas de un modo determinado, ordenadas regularmente, con un comportamiento fisiológico común. Es uno de los niveles de organización biológica, situado entre el nivel celular y el nivel de órgano. Cada Tejido posee **células madre** capaces de auto-renovarse con sus propias características morfológicas y funcionales lo cual permite perpetuar esta población y células hijas que dan origen a células maduras con las características propias de ese tejido.

#### Terapia Celular

Es un área muy vasta con un campo de aplicaciones potenciales en distintas condiciones genéticas, y en tejidos enfermos, mecánicamente injuriados o metabólicamente deficientes. Forma parte de la medicina regenerativa. En el área de tejidos mecánicamente injuriados, se está trabajando en fracturas óseas, corazones, hígado, riñón y páncreas dañados. En trastornos genéticos, en la distrofia muscular de Duchenne, en la enfermedad de Gaucher, en determinados cánceres, leucemias, linfomas y otras.

Transcriptoma: Es el conjunto de todos los genes de un determinado ser que transcriben a ARN mensajero (mARN) en un tipo de célula específico y en su momento biológico. Se puede usar el término de forma global para identificar todos los genes conocidos que son transcriptos a partir de un genoma o de transcriptomas de un determinado tipo celular en una circunstancia definida.

Transcriptómica: Estudia la transcripción de genes a un ARN mensajero en condiciones diferenciales entre dos estados o circunstancias disímiles, para un tipo celular determinado.

#### Transplante Alogeneico.

Implante de células, tejidos u órganos desde un miembro de una especie a otro genéticamente diferente pero de la misma especie.

#### Transplante Autólogo.

Implante de células, tejidos u órganos desde un miembro de una especie a sí mismo, por lo que no induce respuesta inmune ni rechazo.

101  
Pcia. Bs.

Dr. FRANCO A. CAVIGLIA  
Diputado  
Bloque Frente para la Victoria  
H. Cámara de Diputados Pcia. Bs. As.