

Fortalecimiento del Sistema de Evaluación Ética de la Investigación en Cuba

Maria Amparo Pascual López; Isabel López Zayas; Julián Rodríguez Álvarez; Gladys Jiménez Rivero; Alberto Hernández Rodríguez

Resumen

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) permiten cumplir uno de los requisitos éticos de la investigación- la evaluación independiente-, disminuye los posibles conflictos de intereses, contribuye a la integridad de la investigación y en ellos recae la revisión de aspectos éticos de la investigación. Mostrar la contribución del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) al desarrollo del sistema de evaluación ética de la investigación en salud en Cuba. Se realizó un análisis documental y se recopilaron las experiencias de los autores. Se utilizaron los resultados de dos proyectos: el primero, una encuesta para diagnóstico a 165 CEI en el país y el informe técnico para la propuesta de una resolución ministerial; el segundo, una encuesta de caracterización en 25 comités seleccionados para la implementación del instrumento legal aprobado. El CENCEC ha contribuido con el marco regulatorio de ensayos clínicos, con la conformación de los CEI, su capacitación y al diagnóstico de sus debilidades. La organización desarrolló una red de CEI y se identificaron problemas relacionados con su funcionamiento por lo que fue necesario proponer un instrumento legal, el cual fue aprobado y permitió la implementación de un sistema de evaluación ética de la investigación. La caracterización, según el marco legal aprobado, de 25 CEI seleccionados mostró menor proporción de debilidades en constitución, composición, funcionamiento y archivos (20-30%) que en la encuesta anterior (60-70%) probablemente explicado por la implementación del documento legal en esas instituciones. Se identificaron necesidades de aprendizaje en las áreas de balance de género, seguimiento y capacitación que se tendrán en cuenta para nuevos programas de formación.

Conclusiones: El CENCEC jugó un rol importante en las regulaciones de los ensayos clínicos y de ética de la investigación. Desarrolló un sistema de evaluación ética de la investigación y la aprobación del marco legal que regula el mismo. A pesar de las debilidades que aún persisten ha habido un fortalecimiento de dicho sistema y mejor desempeño de los órganos de revisión ética de la investigación en Cuba.

Palabras claves: Ética de la Investigación, Ensayos Clínicos, Comités de Ética de la Investigación.

Strengthening of Ethics Review System Research in Cuba

Abstract

The research ethics committee (REC) fulfills one of ethical requirements for clinical research, an independent review by unaffiliated individuals with the study, which could minimize possible conflict of interest and support the integrity of research on them rely the review of ethical aspects of clinical research. To show the contribution of National Center of Clinical Trials (CENCEC) to the development of the Ethical Evaluation System for Health Research in Cuba. Documentary analysis were performed, and also personal experience of the authors was collected. Results of two projects were used, the first one, a diagnostic survey of 165 Ethics committees all over the country and technical report for legal frame approval; the second one, a survey for characterization of a 25 committees selected for the implementation of legal tool approved. CENCEC has contributed with the regulatory framework related to clinical trials, ethics committee's conformation, training and diagnostics of their weakness. This organization developed a network of committees and identified problems related to their functioning so it was necessary to propose a legal document to improve their performance which was approved and allowed the implementation of an Evaluation System for Ethics Research. Characterization of selected committees according new legal tool, showed less weakness in conformation, composition, *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. Vol.6, No.1, Año 2016* **2**

functioning and archiving (between 20 and 30%) than in the previously survey (60-70%), probably explained by implementation process of legal document in those institutions. It were identify also learning needs in the areas of gender imbalance, studies follow-up and lack of training, which are going to be taken into account for the development of a new learning program. CENCEC played an important role in clinical research and ethics regulations. An Ethics Evaluation System of Research was developed and CENCEC achieved a legal frame approval to regulate this system. In spite of the weakness which still persist it has been a strength of the system and better performance of ethics review committees in Cuba.

Key words: Research Ethics, Clinical Trials, Research Ethics Committees

Introducción

La investigación con seres humanos se rige por los principios fundamentales de la ética: Justicia, Beneficencia y no maleficencia y Autonomía.[1] Estos se manifiestan a través de siete requisitos que hacen que una investigación clínica sea ética, tenga valor, validez científica, selección equitativa del sujeto, proporción favorable riesgo beneficio, evaluación independiente, consentimiento Informado y por último respeto a los sujetos inscritos.[2][3]

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) permiten cumplir uno de estos requisitos, la evaluación independiente, para valorar si una investigación clínica es conducida éticamente. La investigación clínica debe revisarse por expertos que no estén afiliados al estudio y que tengan autoridad para aprobar, enmendar e incluso cancelar la investigación. Este tipo de revisión contribuye a disminuir la influencia de los posibles conflictos de intereses y en ella se apoya el logro de la integridad de la investigación.[4]

Para la investigación biomédica en humanos se han desarrollado, estándares éticos y científicos establecidos en guías internacionales, entre los que se encuentran la Declaración de Helsinki,[5] las Guías Éticas Internacionales para la Investigación

Biomédica que involucra a humanos, las Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS),[6] y las Guías para Buenas Práctica Clínica (BPC), de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés).[7] En esta última se establecen 13 principios fundamentales, uno de los cuales plantea que un ensayo clínico debe ser realizado de acuerdo con el protocolo que haya recibido una opinión favorable/aprobación previa de un Comité de Ética de Investigación Científica (CEIC) /Comité de Ética y Revisión (CER) lo que se considera indispensable para preservar los principios de las BPC y para cumplir con las exigencias de las autoridades reguladoras. El cumplimiento de estas guías contribuye a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los participantes en la investigación, y que los resultados de las investigaciones sean creíbles.

Según la Guía ICH, el Comité de Ética de la Investigación se define como un cuerpo independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional) constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos implicados en un ensayo, así como dar una garantía pública de esta protección, revisando y aprobando el protocolo del ensayo, la calificación y adecuación del investigador y de las instalaciones así como el material y métodos a ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos. [7]

Situación en Cuba

En Cuba, en la década del ochenta, como resultado de una política científico técnica delineada e iniciada varias décadas atrás, ocurre un desarrollo acelerado de la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica, con la obtención de numerosos productos.[8][9] Esta década se caracterizó por un rigor y excelencia en la etapa de la investigación y obtención de estos productos pero una débil y deficiente etapa en su desarrollo y evaluación.[10] Con este panorama se inicia la década del noventa, que coincide con la crisis económica en el país y lejos de disminuir las inversiones,

se incrementan en esta industria, por la posibilidad de obtener fondos a través de la comercialización de los productos, una vez satisfechas las demandas nacionales.

En este contexto se crea, a fines de 1991, una organización para el diseño y conducción de los ensayos clínicos concebida como centro y red nacional de coordinación. El Comité de Ética de la Investigación (CENCEC) surge para asegurar la evaluación clínica de los productos médicos farmacéuticos y biotecnológicos priorizados, con todo rigor ético, científico y metodológico de acuerdo a los estándares internacionales y con la eficiencia requerida, para obtener el registro en Cuba y en el exterior con el fin de ser comercializado.[11] En el cumplimiento de esta misión se involucra desde sus inicios en promover los aspectos éticos de la investigación científica entre los que se encuentra el trabajo de los CEI.

El propósito de este artículo es mostrar cómo la organización de ensayos clínicos en Cuba, CENCEC, a través de las acciones desarrolladas desde su creación y las iniciativas implementadas mediante proyectos de desarrollo, contribuyó a la creación y fortalecimiento de un sistema de evaluación ética de la investigación en el país.

Material y Método

Para describir las acciones desarrolladas por la organización, se realizó un análisis documental con los resultados de la búsqueda bibliográfica. Se utilizaron publicaciones, trabajos de premios nacionales, tesis de maestría, documentos legales, metodológicos, normativos y regulaciones. Además se recopilaron las experiencias de los propios autores, protagonistas de la mayor parte de las acciones, que contribuyeron a completar las no recogidas en publicaciones pero con evidencias suficientes para ser consideradas en este artículo.

Para reflejar las iniciativas implementadas con el propósito de crear y fortalecer el sistema de evaluación ética en el país, se utilizaron los resultados de dos proyectos: El Proyecto Ramal “Desarrollo de un Sistema para el Registro, Evaluación, Certificación y Seguimiento de los Comités de Ética que evalúan investigación biomédica” (2009-2015) y el Proyecto Institucional, “Sistema de Evaluación Ética de la Investigación en Salud en Cuba” (2015-2018). En el primero se utilizó la

información obtenida de una encuesta para el diagnóstico de la situación de los CEI en el país y un informe técnico para la propuesta de un instrumento legal. En el segundo proyecto se utilizaron los resultados de la encuesta de caracterización elaborada según los requerimientos del instrumento legal aprobado, aplicada en los 39 comités que se seleccionaron según número de investigaciones clínicas conducidas por el CENCEC con el fin de implementar dicho instrumento. Esta encuesta también se utilizó para identificar las necesidades de aprendizaje para el mejor desempeño de los CEI y ser tenidos en cuenta en los programas de capacitación.

Resultados

En 1992 se establecieron en el país las primeras normas de BPC con la participación de especialistas del CENCEC y de la Agencia Reguladora Cubana, Centro Estatal para el Comités de Ética de la Investigación(CECMED). Se organizan los primeros comités de revisión y ética, los miembros se seleccionan a partir de expertos reconocidos, creándose un comité para cada ensayo clínico o Comité Ad hoc, el cual emitía un dictamen de aprobación o no, o de aprobación con modificaciones, del protocolo que se sometía a su consideración. [12]

En 1995, se continúa el trabajo conjunto entre ambas instituciones y se actualizan y reelaboran las normas de BPC, que agrega a las funciones de los comités de ética, el seguimiento al ensayo clínico durante su ejecución. Posteriormente estas normas se armonizan con la Guía de BPC de la ICH y se publican en el año 2000.[13]

Ese año se emite la instrucción ministerial No 4, que facultaba a los directores de unidades del MINSAP a crear los CEI, cuando el volumen y la complejidad de las investigaciones de la institución lo aconsejaban y en caso contrario la Comisión de Ética Médica de la Institución asumiría sus funciones.[14]

A partir de esta instrucción coexistieron tres tipos de comités: los Comités Ad Hoc o Comités de Ética y Revisión (CER) creados generalmente para ensayos clínicos multicéntricos, los CEI institucionales, que evaluaban los proyectos generados en su

institución y las Comisiones de Ética Médica que funcionaban en los centros que no tenían CEI creados por no considerarlo pertinente.

En el año 2001 se realizó un estudio, para conocer las características propias de los CEI y CER que evaluaron los proyectos de investigaciones clínicas coordinados por el CENCEC entre los años 1999 y 2001. Se encontró que la mayoría de los comités sólo evaluaron el protocolo de investigación que se les presentó (no evaluaron otros aspectos tales como la idoneidad de los investigadores, el Manual del Producto entre otros). La mayor parte de los comités que constituían la muestra estaban integrados por cinco miembros o menos y no contaban con el miembro cuya área primaria de interés fuera no científica. [15]

En otro estudio, realizado en 2003 con el fin de evaluar la situación de los CEI en Cuba, se identificaron 105 comités creados en todo el país, así como sus principales características de estructura, funcionamiento y capacitación. Las dificultades identificadas se relacionaron con el número y representatividad de sus miembros (número insuficiente o mínimo de miembros, no balance de géneros, no miembro de la comunidad) en la capacitación (no preparación suficiente en ética de la investigación y temas afines) y en el cumplimiento de algunos procedimientos (no dictámenes o no conservación de actas de reuniones). [16]

Lo anterior evidenció las deficiencias de estos órganos en cuanto a funcionamiento y estructura, que limitaban la validez de la evaluación ética de los proyectos de investigación sometidos a su consideración y que no contaban con una sólida base legal para su creación, constitución y funcionamiento.

El CENCEC había puesto en práctica acciones en el campo de la capacitación, para contribuir al mejor desempeño de los CEI en el país. Se introdujo el tema de ética en cursos de posgrado, para investigadores y directivos de salud, en talleres de Ensayos Clínicos desarrollados en instituciones hospitalarias, en el diplomado de Ensayos Clínicos, en actividades con participación internacional durante eventos científicos.[10] En el 2009 se habían diseñado y ejecutado cinco ediciones de cursos para miembros de los CEI de más de 19 instituciones hospitalarias y de investigación

en la Habana y su extensión a todas las provincias del país, impartido por los Coordinadores Provinciales de Ensayos Clínicos.

Por otra parte, en un proyecto de desarrollo: "Certificación de Sitios Clínicos para la realización de Ensayos Clínicos" (2008) se incluyeron requisitos sobre la composición y funcionamiento del trabajo de los CEI. [17]

A través de estas acciones se detectaron los obstáculos que enfrentaban estos órganos revisores para cumplir sus funciones al nivel de estándares internacionales y constatar que estas no eran suficientes para contribuir al desarrollo de un Sistema de Evaluación Ética para la Investigación en Salud y perfeccionar los CEI.

En el 2009 se diseñó un proyecto ramal, con el objetivo de crear un sistema para el desarrollo, control y seguimiento de los Comités de Ética de Investigación cuyos resultados fundamentales fueron en el orden metodológico y normativo.

Se identificaron las regulaciones nacionales e internacionales para conformar un archivo digital con la documentación más importante. Se diseñó una propuesta de plantilla del manual de procedimientos normalizados de trabajo para el funcionamiento de dichos comités y se propuso un documento metodológico a partir de las regulaciones internacionales, que establecía las pautas para la creación y conformación de los comités adaptado a las características de nuestro país.

Se identificaron 183 unidades de salud involucradas en la realización de investigaciones en seres humanos y se hizo un diagnóstico de las características de los Comités de Ética de Investigación, en cuanto a constitución y composición; funcionamiento y conservación de documentación cuyos resultados se muestran en la Tabla I. Del total de unidades identificadas respondieron a la encuesta 165 (90%). El 42% provenían de hospitales e institutos de investigación, 22% correspondían a unidades rectoras de la docencia, 16% a unidades de atención primaria y el resto a otro tipo de institución. Todas las provincias estuvieron representadas excepto las de reciente creación: Mayabeque y Artemisa y el municipio especial la Isla de la Juventud.

Tabla I. Cumplimiento de las características de los CEI estudiados.

Características	%
Constitución y composición: Con resolución de creación, con al menos 5 miembros, profesional no médico, miembro externo y balance según género.	24,8
Funcionamiento Reunión con frecuencia al menos trimestral, utilización de Declaración de Helsinki, Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), seguimiento a BPC y otros requisitos.	34,5
Conservación de documentación Archiva las actas y decisiones del comité	59,4
Cumple con los estándares fijados para composición, funcionamiento y conservación de la documentación	10,9

Fuente: Informe del proyecto Ramal "Desarrollo de un Sistema para el Registro, Evaluación, Certificación y Seguimiento de los Comités de Ética que evalúan investigación biomédica". 2012.

Como se observa en la Tabla I, en la totalidad de los aspectos recogidos, la proporción de CEI con cumplimiento de un mínimo de requisitos, no superó el 60%. Estas debilidades mayormente se atribuían a la falta de un marco legal que rigiera los Comités de Ética de Investigación y que fuera emitido por la mayor autoridad de la salud pública del país. Se consideró necesario que además se contemplara en el mismo, la creación de un sistema de evaluación ética de la investigación en salud.

A partir de los resultados del diagnóstico, se elaboró un informe técnico para ser sometido a las autoridades, en el cual se evidenció la existencia de una red de comités de evaluación ética de la investigación en seres humanos en el país, con debilidades en sus objetivos, funciones y funcionamiento y que hacía necesario que se aprobara la propuesta de Resolución Ministerial preparada como parte de este proyecto. El resultado principal del mismo fue la emisión de la Resolución No 40/2014 del Ministro de Salud Pública, en el que resuelve: "crear una Comisión en la Dirección de Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud Pública, la cual está

coordinada por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, que implementa un sistema para la aprobación de la propuesta de creación o reestructuración de los Comités de Ética de Investigación (CEI) de acuerdo a la necesidad y pertinencia de las instituciones a que correspondan así como su evaluación, seguimiento, registro y preparación para su certificación por la Agencia Reguladora”. [18]

En el año 2015 se inicia el segundo proyecto para fortalecer el Sistema de Evaluación Ética de la Investigación en Salud en Cuba encaminado en primer término a la implementación del instrumento legal logrado en el primer proyecto, en un grupo de CEI seleccionados, estos se caracterizaron a través de una encuesta y se identificaron las necesidades de aprendizaje en ética de la investigación de sus miembros, a fin de establecer un programa de capacitación continua.

De las 39 unidades seleccionadas para la caracterización, se obtuvo la información en 25 unidades de la mayor parte del país (64.1%), ocho institutos o centros de investigación clínica, nueve hospitales clínico quirúrgicos y ocho hospitales especializados. Con respecto a la distribución por provincia 16 CEI pertenecían a la Habana y el resto a las provincias Pinar del Río, Matanzas, Villa Clara, Cienfuegos, Holguín y Santiago de Cuba. Los aspectos recogidos ofrecieron los resultados que se muestran en la Tabla II.

Tabla II. Características de los CEI estudiados.

Características	%
Respaldo legal, objetivos e independencia de las decisiones: Con Resolución de creación, conoce objetivos, emite dictamen, las decisiones son independientes y da seguimiento a las investigaciones	84
Número, composición y requisitos de los miembros: Con más de 5 miembros, composición multidisciplinaria y definido los cargos	80
Con balance por género y capacitación inicial de los miembros	60
Funciones y funcionamiento: Evalúan el valor y validez científica y ética de las investigaciones con seres humanos, la calificación de los	72

investigadores y la infraestructura, cuenta con manual de procedimientos y recursos mínimos para funcionamiento	
Solicitud de aprobación: Evalúan: Protocolo de la investigación, Resumen , Cuadernos de Recogida de Datos, Resumen adecuado de los datos disponibles de seguridad, farmacología y toxicología, Manual del Investigador y Currículum vitae del investigador principal	84
Revisión de solicitudes, toma y comunicación de las decisiones: , con mínimo de quórum establecido, definida la fundamentación de las decisiones negativas y dictamen con 30 días o menos	92
Con reuniones mensuales y formato de dictamen definido	56
Seguimiento de las investigaciones en curso: Seguimiento, al menos anual, a las investigaciones que incluya modificaciones al protocolo y eventos adversos y establecidos los reportes de eventos adversos	68
Documentación y archivo: Definidos documentos a archivar, resolución creación, reportes reacciones adversas, suspensión de estudio y resumen final	76
Registro de toda la documentación recibida de las investigaciones clínicas propuestas.	60

Fuente: Encuesta del proyecto institucional “Sistema de Evaluación Ética de la Investigación en Salud en Cuba”. 2016.

Esta caracterización brindó una evaluación general del cumplimiento de sus acápites en las instituciones seleccionadas. A fin del resumir los resultados de cada acápite, se agruparon en siete según sus características y se observó lo siguiente:

Los aspectos relacionados con respaldo legal, objetivos e independencia en las decisiones se alcanzan en más del 80% de los CEI (Tabla II). Al analizar las variables por separado, cabe destacar que el 100% de los CEI declaran tener resolución de creación, conoce los objetivos como órgano consultivo y emite dictamen de la aprobación o no de la documentación de la investigación evaluada.

En relación al número, composición, requisitos de los miembros y definición de cargos, más del 80% cumplen con lo establecido en la Resolución (Tabla II). El 100% de los CEI cuenta con 5 o más miembros y tiene definido sus cargos. Aunque la composición multidisciplinaria, está balanceada en más del 80 % de los CEI, con representantes de diferentes disciplinas, aún existe un predominio de profesionales y científicos (88%) sobre el área no científica (80%) y representantes de la comunidad (84%).

En este acápite se destaca sólo el 60% de CEI con balance de género y capacitación inicial (Tabla II), con un predominio del género femenino en el resto, lo cual se pudiera explicar por la alta proporción de profesionales y técnicos del sector de la salud que se corresponden con dicho género. En estos CEI con predominio femenino existe de forma general un satisfactorio cumplimiento de mucho de los requisitos establecidos para el buen desempeño del órgano.

En Función y funcionamiento, se cumplen todas las funciones y con el buen funcionamiento en el 72%.(Tabla II) Sin embargo si se analiza por variable, el 96% de los CEI cumplen con la función fundamental de examinar, evaluar y enjuiciar el valor y la validez científica y ética de las investigaciones, el 100 % evalúa la calificación y experiencia de los investigadores y el 92% organiza y realiza sus actividades según procedimientos escritos armonizados con las regulaciones nacionales e internacionales. En tanto el 84 % cuenta con Manual de Procedimientos y el 64% declara tener recursos mínimos, -considerando como mínimos, local y archivos- para desempeñar su trabajo.

En el acápite de solicitud de aprobación, más del 80% cumple con los requisitos integrados (Tabla II). Al analizar las variables por separado, se destaca que más del 90 % solicita todo lo relacionado con el protocolo de investigación en tanto que poco más del 80% solicita los currículos actualizados de los investigadores. Esto contrasta con el cumplimiento de la función de evaluar la calificación y experiencia en el 100% declarado por los CEI en sus funciones.

El proceso de revisión de solicitudes, toma y comunicación de las decisiones, con mínimo de quórum establecido, definida la fundamentaciones de las decisiones negativas y el tiempo de dictamen de menos de 30 días, alcanzó el 92% de los CEI en tanto que reuniones con frecuencia mensual y contar con formato de dictamen definido sólo se alcanzó en el 56% de los mismos, constituyendo uno de los aspectos más débiles y deficientes declarados en la caracterización. Otro aspecto de gran importancia como el seguimiento anual de las investigaciones, que incluya modificaciones al protocolo y eventos adversos y el reporte obligatorio de los mismos, sólo se cumplió en el 68% de los mismos. (Tabla II).

Por último, en el acápite de Conservación de la documentación, el 76% tiene definido y conserva documentos de constitución del órgano, reporte de reacciones adversas, suspensión de estudios y resumen final del mismo entre tanto, sólo el 60% conserva la documentación que se le entrega relacionada con las investigaciones clínicas, lo cual constituye una deficiencia seria por tratarse de una información importante.

Estos resultados se utilizarán para la identificación de las necesidades de aprendizaje a fin de conformar los programas de capacitación a realizar de forma inmediata y la búsqueda de recursos en la institución que afectan el cumplimiento exitoso de la misión de los órganos revisores de la investigación. Por ser una autoevaluación, será verificado en pasos siguientes dentro del proceso de implementación y evaluación que se llevara a cabo para el inicio del Registro de los CEI.

Discusión

A lo largo de más de 24 años, la organización de Ensayos Clínicos en Cuba, ha jugado un rol fundamental en aspectos regulatorios y éticos de la investigación que involucra seres humanos. Ha conjugado el estado del arte en el ámbito internacional, con las necesidades y características nacionales para lograr un sistema que favorezca y asegure la protección de los sujetos así como la transparencia en todo el proceso de la investigación clínica. Desde el inicio se consideró esencial para asegurar la investigación clínica con todo rigor, contribuir al marco regulatorio y

específicamente con las Buenas Prácticas Clínicas. Por la necesidad de cumplir los requerimientos que estas demandan, el CENCEC contribuyó a la conformación de CEI en todo el país, su capacitación en estos temas así como el diagnóstico inicial de sus debilidades.

Se reconoce la necesidad de contar con un sistema de evaluación ética que vaya más allá de la creación de Comité de Ética de Investigación, y que asegure de forma amplia todo el proceso legal, metodológico y de formación con absoluta transparencia para asegurar la verdadera protección de las poblaciones, en especial las más vulnerables. El primer proyecto, identificó la red existente de CEI con el diagnóstico de sus insuficiencias y concluyó que uno de los factores que pudieran influir en las mismas, era la necesidad de disponer de un cuerpo legal sólido que abordara la evaluación ética de la investigación con seres humanos como un sistema y emitido al más alto nivel dentro del Ministerio de Salud. Este instrumento legal propuesto por el CENCEC y que fuera aprobado, se ajusta a los estándares recomendados por la OMS para guiar el proceso de revisión ética de la investigación en seres humanos y que, según declaran los autores en su prefacio, puede ser utilizado por aquellos encargados de emitir las legislaciones y regulaciones a nivel de país, región o localidad.[19]

En el diagnóstico de los CEI, se identificaron debilidades similares a las de otros países de la región, las principales fueron: deficiente composición del comité, falta de procedimientos para la evaluación y emisión de dictámenes, demora en las aprobaciones de los proyectos, falta de preparación para cumplir sus funciones, escaso o ausente seguimiento de los proyectos e insuficiente comprensión y conocimientos sobre las diferencias y el alcance de las Comité de Ética Médica y los Comité de Ética de la investigación. En Colombia, las principales debilidades se relacionaban con la composición no multidisciplinaria, sin representante de la comunidad e integrados en su mayoría por médicos, la falta de capacitación, no seguimiento de las investigaciones y la necesidad de incluir en las legislaciones las regulaciones para los CEI basada en los estándares internacionales.[20]

En Perú, en una encuesta realizada, se concluye que si bien los CEI evaluados cumplen con los requisitos de estructura, la mayoría presenta deficiencias y problemas para su funcionamiento, siendo necesario establecer políticas locales que fortalezcan la presencia de estas instancias de protección de participantes en investigación.[21] Más recientemente, en un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud de ese país, la cual regula a los CEI, encontró que aun con programas de formación liderado por instituciones de nivel, a partir de las inspecciones realizadas, se evidencia que dichos programas no contribuyen a mejorar la revisión ética de la investigación y sugiere que el Estado peruano asuma esos procesos formativos desde los espacios regulatorios.[22] Obviamente, se coincide con los dos aspectos señalados para el buen desempeño de los CEI: la base legal y metodológica según estándares internacionales para el establecimiento de un sistema de evaluación ética, y por otra parte, la formación enfocada a los problemas fundamentales de los miembros de los CEI. Todo esto bajo una evaluación permanente del cumplimiento de sus objetivos.

Al CENCEC se le asignó la misión de coordinación de la Comisión creada por Resolución, que rige el constante fortalecimientos del sistema de evaluación.[18] Resulta vital la consolidación de los órganos que realizan la revisión ética de la investigación, que aún están lejos de alcanzar lo óptimo según se puede inferir de los resultados de la caracterización que se muestra en este artículo. Existen amplias diferencias- salvando las distancias en relación a instrumentos de evaluación y las unidades evaluadas- entre los resultados de hace menos de 5 años y los actuales, lo cual sugiere un desarrollo de esta actividad, que siempre ha estado acompañada de la capacitación pero que ya puede contar con indicadores que muestren las verdaderas necesidades de aprendizaje y se enfrenten de forma más directa a las debilidades. A partir de estos resultados se podrá por una parte implementar la resolución y por otra, poner en marcha un programa de formación que responda a estos intereses y mejore verdaderamente el desempeño de los mismos.

Dentro de las perspectivas a nivel nacional, se prevé la implementación de instrumentos metodológicos para la evaluación, el control y el seguimiento de los CEI, se creará un Registro Nacional para la inscripción de los CEI que evalúen investigación en seres

humanos en el país y se registrarán los CEI seleccionados y en el futuro, la certificación de los mismos.

Una vez sedimentada la base legal a través de la Resolución del Ministro de Salud, con el respaldo de un marco regulatorio de excelencia para la realización de la investigación en seres humanos y una organización nacional para el diseño y conducción de los ensayos clínicos se puede prever el desarrollo del sistema propuesto.

El fenómeno de globalización de los ensayos clínicos y su exportación por Industrias farmacéuticas del primer mundo hacia esos países, ha estado motivado por las ventajas que le ofrecen en cuanto a costos y rapidez.

Por otra parte a las instituciones de dichos países, le resulta atractivo la realización de los estudios pues aunque cuentan con buena infraestructura y especialistas, tienen carencias en recursos y disponibilidad de medicamentos, por lo cual si no existe un buen sistema de revisión ética se pueden generar conflictos de intereses. "Los patrocinadores de los ensayos clínicos tienen un poder económico y político enorme que utilizan para obtener sus fines". [23] De ahí la importancia de contar con un marco regulatorio sólido y un sistema de evaluación ética que proteja los derechos humanos de los sujetos involucrados en la investigación.

En la región se ha evidenciado la necesidad de fortalecer los sistemas de ética de la investigación con seres humanos. Ya existen experiencias en algunos países que desde los Ministerios de Salud [22] y en ocasiones con la participación de instituciones académicas han consolidado procesos de revisión ética [24], con mayor énfasis en los Comités de Ética de Investigación. Por otra parte la Organización Panamericana de la Salud (OPS) promovió la armonización de regulaciones farmacéuticas en toda la región y un proceso de certificación de las autoridades reguladoras. [25] Esta organización impulsó programas regionales de formación en la Bioética, con excelentes resultados y cubre dentro de sus áreas, la ética de la investigación. [26] La participación en programas de formación académica durante más de 15 años ha dejado un impacto en la región y ha contribuido con los sistemas de salud de los países y en el ámbito de la investigación. [27] El rol jugado por la

UNESCO y su programa de Bioética también constituye un eslabón de importancia. [28] Son esfuerzos y resultados que requieren una mayor integración e interacción entre los países en esa temática.

En Cuba existe gran interés por participar en redes regionales bajo la coordinación de OPS y Unesco, a fin de fomentar de forma integrada la capacitación, orientada a los problemas así como a la discusión de dilemas éticos actuales y de interés para nuestros países. La región cuenta con excepcionales condiciones para sentar pautas en este campo precisamente por los retos que enfrenta.

Conclusiones

La organización de ensayos clínicos jugó un papel esencial desde el inicio en la elaboración de la base regulatoria, en especial las BPC, así como en la creación de una red los órganos de revisión ética de la investigación con seres humanos para dar cumplimiento a los estándares éticos internacionales

Las iniciativas implementadas a través de proyectos de desarrollo contribuyeron al diagnóstico de las debilidades de los CEI y a la conformación y aprobación de un marco legal que regula el sistema de evaluación ética de la investigación con seres humanos.

Existe una diferencia sustancial en el cumplimiento de los requisitos en la última caracterización en comparación con el primer diagnóstico, posiblemente explicada por el impacto de un nuevo instrumento legal y el proceso de su implementación. La identificación de las necesidades de aprendizaje se utilizará para los programas de capacitación de los CEI. A pesar de las debilidades que persisten en estos órganos, ha habido un fortalecimiento del sistema de evaluación ética de investigación con seres humanos en Cuba, lo cual facilitará el inicio del Registro Nacional de CEI y su inclusión en plataformas internacionales, con una mayor interacción entre los países para enfrentar la capacitación y la discusión de dilemas éticos de interés común.

Referencias Bibliográficas

- [1] National Commission for the Protection of Human subjects of Biomedical and Behavioural Research. The Belmont Report: "Ethical Principles for the Protection of Human Subjects in Research". Washington D.C. Government Printing Office. 1978.
- [2] Ezekiel E. "¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos" en Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional. Serie Publicaciones – 1999. Programa Regional de Bioética. División de Salud y Desarrollo Humano. OPS-OMS.
- [3] Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD; David Wendler, PhD; Christine Grady, PhD What makes clinical research ethical? JAMA. 2000; 283(20):2701-2711. doi:10.1001/jama.283.20.2701.
- [4] Pascual María A, Orta Deybis, Rodríguez Olga Capítulo La Ética de la Investigación clínica (pág. 126-164) Bioética Aplicada: Ética de la investigación en salud y biomedicina: Acosta J y García JF, Editorial Secretaria de Salud del Estado de Tabasco, Tabasco México, ISBN 5518-29-7, Octubre 2010.
- [5] Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64 Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre, 2013
- [6] Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud Ginebra 2002 (Disponible en: http://www.cioms.ch/pautas_eticas_internacionales.htm)
- [7] Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. Recommended for adoption at step 4 of ICH Process. 1996 (Disponible en: <http://www.ich.org/>)
- [8] Lage A. La economía del conocimiento y el socialismo: reflexiones a partir de la experiencia de la biotecnología cubana. Cuba Socialista (2004); 3ra época (30):2-28
- [9] Lázaro Núñez, Luís E Rojas, Susana Campo, José A Castro. Retos y contradicciones de la Biotecnología Actual Biotecnología Aplicada 2007; Vol.24, No.3-4

-
- [10] Trabajo premio La Organización de los Ensayos Clínicos en Cuba: Influencia en el desarrollo de los productos de la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica y en el Sistema de Salud de Cuba. Pascual Maria A, Jimenez Gladys (colectivo de autores del Centro nacional Coordinador de Ensayos Clínicos CENCEC) 2010 Premio Anual de la Salud Ministerio de Salud Pública (Disponible en archivos de trabajos de premio del Consejo de Sociedades Científicas del MINSAP)
- [11] Pascual MA, Jiménez G, Torres A, Fors MM, López I. Cuba's National Clinical Trials Coordinating Center: Emergence, Evolution, and Main Results. MEDICC Review 2011;13(1)
- [12] Santa Deybis Orta, María Amparo Pascual. La investigación clínica en seres humanos en Cuba. En: Acosta J.R, editor. Bioética desde una perspectiva cubana. 3ra ed. La Habana: Publicaciones Acuario. Centro Félix Varela; 2007. p. 283 – 301.
- [13] CECMED. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana, 2000.
- [14] Ministerio de Salud Pública. Instrucción VADI No. 4 de 2000.
- [15] Rodríguez OM. Características de composición y funcionamiento de los comités de ética que evalúan proyectos de ensayos clínicos. Revista Cubana de Farmacia, 2002; 36 (Suplemento Especial No. 1)
- [16] Rodríguez OM. Comités de Ética de la Investigación. Análisis de su estructura y funcionamiento en instituciones que ejecutan ensayos clínicos en Ciudad de La Habana. Tesis presentada para optar por el grado de Máster en Bioética. Universidad de La Habana. Centro de Estudios de Salud y Bienestar Humanos. 2008. Pág. 30-32.
- [17] Peña Daniel, Rodriguez Julian, Alvarez Sandra, Ballagas Clara, Pascual Maria A. et al. Estrategia para la preparación de unidades de salud en buenas prácticas clínicas Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 2013;32 (2):196-212
- [18] Ministerio de Salud Pública. Resolución No. 40 de 2014. Disponible en: http://legislacion.sld.cu/RM_40_2014.pdf
- [19] Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants, Geneva, World Health Organization 2011

-
- [20] Miranda, María Consuelo Comités de ética de investigación en humanos: una experiencia colombiana *Revista Colombiana de Bioética*, vol. 1, núm. 1, enero-junio, 2006, pp. 141-148 Universidad El Bosque Bogotá, Colombia
- [21] Lecca Garcia Leonid, Llanos-Zavalaga Fernando, Ygnacio Jorge Erika Características de los Comités de Ética en Investigación del Perú autorizados para aprobar ensayos clínicos. *Rev Med Hered* 16 (1), 2005
- [22] Minaya Gabriela, Fuentes Duilio, Barbosa Marcos Proceso de fortalecimiento de Comités de Ética en Investigación en el Perú. *Revista Redbioética/ UNESCO*, Año 2, 1 (3): 46-54, enero-junio 2011 ISSN 2077-9445
- [23] Homedes, N. Antonio Ugalde. Problemas éticos de los ensayos clínicos en América Latina *Ethical Issues in Clinical Trials Latin America Revista Redbioética/ UNESCO*, Año 5, 2 (10): 51-63, julio - diciembre 2014 ISSN 2077-9445
- [24] Oyarsun Manuel, Pinto Maria Eugenia, et al, Experiencia del Comité de Ética de Investigación en seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y los desafíos que impone la nueva legislación chilena en la investigación médica, *Rev Med Chile* 2014;142: 889-895)
- [25] Fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos y productos resolución CD50.R9 Washington, D.C., EUA, septiembre, 2010 <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CD50.R9-s.pdf>
- [26] Programa regional de Bioética Página principal OPS <http://www.paho.org/Spanish/bio/home.htm> (Última actualización el Viernes 15 de Mayo de 2015 15:23)
- [27] Lolos F. Bioethics at the Pan American Health Organization. Origins, developments, and challenges. *Acta Bioethica* 2006; 12: 113-9.
- [28] La Bioética en la UNESCO SHS/2015/PI/H/9. http://www.bioeticayderecho.ub.edu/sites/default/files/unesco_bioetica_es.pdf

Autores

Dra. Maria Amparo Pascual López. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Especialista en Bioestadística, Investigadora Titular, Master en Biotecnología- Ensayos Clínicos. mariaamparopascual@gmail.com ; map@cencec.sld.cu; Teléfono 7 2164203 / 52920770

Isabel López Zayas. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Investigador Agregado, Master en Ensayos Clínicos isabel@cencec.sld.cu; Teléfono 7 2164114.

Julián Rodríguez Álvarez. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Investigador Agregado, Master en Farmacia Clínica julian@cencec.sld.cu; Teléfono 7 2164204.

Gladys Jiménez Rivero. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Investigador Auxiliar, Master en Ciencias de la Computación y Ensayos Clínicos gladys@cencec.sld.cu; Teléfono 7 2164126.

Alberto Hernández Rodríguez. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Profesor Auxiliar, Especialista en Farmacología, Master en Ensayos Clínicos; alberto@cencec.sld.cu Teléfono 7 2164106.

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Habana, Cuba

Presentado: 10 de abril de 2016
Aprobado para publicación: 15 de mayo de 2016