

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGO DE LAS INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

I. EVALUACIÓN Y CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO.

De acuerdo con las Pautas Éticas Internacionales, la Recomendación del Consejo de la OCDE sobre la Gobernanza de los Ensayos Clínicos (OECD/LEGAL/0397), la Ley No. 9234, Ley Reguladora de la Investigación Biomédica y sus reglamentos y de previo a la aprobación de un estudio de investigación, el investigador, el patrocinador y el comité ético científico (CEC) deben asegurarse de que los riesgos para los participantes se minimicen y se equilibren apropiadamente en relación con la perspectiva de obtener un posible beneficio individual y el valor social y científico de la investigación. Lo anterior mediante un ejercicio racionalizado y argumentado apropiadamente del balance riesgo beneficio, donde una de las garantías de toda investigación sea el probable beneficio directo para quien participa en ella. La presente Guía constituye un valioso instrumento para estos propósitos.

Los posibles beneficios individuales y riesgos de la investigación deben evaluarse mediante un proceso de dos pasos:

Como **primer paso**, deben evaluarse los posibles beneficios individuales y riesgos de cada investigación. En el caso de investigaciones que pueden beneficiar a los participantes, los riesgos son aceptables si se minimizan y son superados por la perspectiva de un posible beneficio individual y la evidencia disponible indica que la intervención será al menos tan ventajosa, a luz de los riesgos y beneficios previsibles, como cualquier otra alternativa efectiva establecida.

En el caso de investigaciones sin aparentes beneficios individuales para los participantes, los riesgos deben minimizarse y ser apropiados respecto del valor social y científico del conocimiento que ha de adquirirse, siempre maximizando los potenciales beneficios y teniendo en cuenta el principio de no maleficencia.

Como **segundo paso**, todos los riesgos de la totalidad de la investigación deben evaluarse y considerarse apropiados respecto de los posibles beneficios individuales para los participantes y el valor social y científico de la investigación. Puede darse también la posibilidad de realizar este análisis con pares externos, siempre guardando la confidencialidad respectiva.

También se deben considerar los riesgos para los grupos y poblaciones, así como las estrategias para minimizar estos riesgos, siendo conveniente para ello, consultar con las comunidades que participarán en la investigación. Lo anterior teniendo en cuenta que no todos los sujetos de una comunidad son igual de vulnerables, así como que habrán de existir posibles participantes que poseen habilidades cognitivas limitadas o que se encuentran en determinadas circunstancias sociales de desigualdad, los cuales merecen protección especial en el contexto de una investigación biomédica.

De acuerdo con lo dispuesto en las regulaciones citadas, los investigadores, los patrocinadores y los CEC deben implementar una metodología para el análisis, la gestión y la supervisión de las investigaciones biomédicas basada en el riesgo. Lo anterior, con la finalidad de determinar, con base en dicho riesgo, los procesos de supervisión, gestión, mitigación de riesgo y planes de gestión de calidad aplicables a cada investigación biomédica en particular.

Para tales efectos, los investigadores y patrocinadores contemplarán la evaluación del riesgo en paralelo al establecimiento del protocolo siguiendo la presente Guía, a la vez que los CEC dentro de sus funciones de revisión de protocolos de investigación biomédica, evaluarán los criterios de riesgo de las investigaciones que sean sometidas a su conocimiento, considerando, entre otras metodologías de evaluación aplicables para cada caso:

A. Un enfoque estratificado, que considere, entre otros, el estatus de autorización de comercialización del **medicamento, dispositivo o procedimiento**, de acuerdo con el cual las investigaciones podrán ser clasificadas dentro de las siguientes categorías.

(1) Categoría A en la que se ubican, entre otras, las investigaciones biomédicas sobre **medicamentos, dispositivos o procedimientos** cuya comercialización ha sido previamente autorizada de conformidad con la regulación nacional o las regulaciones de autoridades de estricta vigilancia de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

(2) Categoría B en la que se ubican aquellas investigaciones biomédicas de **medicamentos, dispositivos o procedimientos autorizados** pero que serán investigados para su uso fuera de su autorización de comercialización (en términos de población, condición, administración o posología o cualquier otro que a criterio del CEC pueda considerarse uso fuera de autorización) siempre que:

- a. Estén respaldadas por prueba o recomendaciones de uso publicadas o por una práctica médica establecida. Esto incluye Ensayos o pruebas de Fase 0 (animales, modelos matemáticos computarizados, así como otros diseños *in vitro* o de laboratorio que permitan poder aseverar experiencias de investigación que añadan elementos de juicio en cuanto a la seguridad de estos medicamentos, dispositivos o procedimientos autorizados (incluso técnicas quirúrgicas).
- b. No exista evidencia pública o guía o práctica médica establecida.

(3) Categoría C en la que se ubican aquellas investigaciones biomédicas sobre **medicamentos, dispositivos o procedimientos** sin ninguna autorización de comercialización.

Adicionalmente, se deben considerar los siguientes factores:

- a. La novedad del medicamento, dispositivo o procedimiento.
- b. La naturaleza innovadora del tratamiento.
- c. La autorización de comercialización obtenida en otros países.
- d. Pruebas en modelos no humanos.

B. Un enfoque específico para guiar los procesos operativos de cada investigación que considere, entre otros, factores tales como:

(1) Riesgos relativos a los derechos de los pacientes:

- a. Información y consentimiento informado.
- b. Protección de datos personales.
- c. Aseguramiento al acceso a ventajas por participar como sujetos de estudio, tales como poder brindarles el medicamento, dispositivo o procedimiento que hayan demostrado eficacia y beneficio una vez que haya concluido la investigación. Se debe considerar también la posibilidad de que este sea un derecho ya establecido que se les provea en caso de ser requerido. Puede ser a un costo mínimo o inclusive proveérseles de modo gratuito.

(2) Riesgos relativos a la seguridad e integridad física de los pacientes:

- a. Seguridad de la intervención del tratamiento.
- b. Riesgo de la intervención del diagnóstico.
- c. Vulnerabilidad de la población de pacientes.

(3) Riesgos relativos a la integridad de los datos y a la salud pública:

- a. Calidad de datos, análisis y gestión de datos (publicar los datos no favorables relativos a la investigación, verificar el diseño correcto y validez metodológica (diseño bioestadístico riguroso), acceso y publicación de los datos.
- b. Credibilidad de los resultados hacia la sociedad.
- c. Impacto en la salud pública.

II. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.

1. **Riesgo:** La posibilidad de daño que ocurre como resultado de la participación en una investigación biomédica. Ese daño puede ser físico, psicológico, social, económico, incapacitacional, jurídico, deferencial, situacional, médico, alocacional.¹
2. **Investigaciones con riesgo menor al mínimo:** Se consideran sin riesgo aquellos estudios en los que no se realiza ninguna modificación o intervención intencionada sobre variables biológicas, psicológicas o sociales de los sujetos participantes, y en los cuales no sea posible identificar a los mismos. Se incluyen en esta categoría las siguientes:
 - a. Investigaciones que utilizan datos disponibles de dominio público.
 - b. Investigaciones que se realizan con datos o muestras biológicas almacenados que no permitan determinar la identidad de los sujetos fuente (revisión de historias clínicas cuyos datos de identificación fueron anonimizados, análisis de muestras biológicas anónimas o anonimizadas de previo).
 - c. Investigaciones que emplean cuestionarios o entrevistas anónimas, donde no se registren datos que permitan la identificación de los participantes (datos personales o datos identificados), datos sensibles, ni se traten aspectos sensibles de su conducta.
3. **Investigaciones con riesgo mínimo:** Son aquellas investigaciones en donde el riesgo es similar o equivalente a los riesgos de la práctica médica de rutina. Los riesgos pueden estar relacionados con aspectos vinculados al registro de los datos y mantenimiento de la confidencialidad, con la exposición de los participantes a mediciones o procedimientos que, aunque sean de práctica habitual, se repiten con mayor frecuencia o se realizan exclusivamente como parte de la investigación propuesta. Los investigadores deben tomar todas las precauciones posibles para proteger la privacidad y la confidencialidad de la información de los participantes. No deberían usarse datos personales identificables cuando un estudio pueda hacerse sin ellos. Cuando fuese necesario registrar los datos de identificación personal, los investigadores deben justificar esa necesidad ante el CEC, y explicar cómo se protegerá su confidencialidad y cuáles serán las limitaciones de tal protección.

La privacidad, confidencialidad y seguridad de los participantes también deberá ser garantizada por el equipo de investigación durante la obtención de datos, la transmisión a otros centros y la construcción de bases de datos compartidas, particularmente cuando se transmitan datos de identificación personal por medios electrónicos. Estos requisitos aplican también cuando se transmiten datos desde dispositivos electrónicos implantables o portátiles, por ejemplo, marcapasos o sistemas de monitoreo de signos vitales. Se incluyen en esta categoría las siguientes:

- a. Investigaciones de retrospectivas y/o prospectivas registros médicos.

¹ Se invita a consultar el artículo: Kipnis, K. (2003). *Seven Vulnerabilities in the pediatric research subject*. Theoretical Medicine 24, 107-120 para más detalles.

- b. Investigaciones retrospectivas y/o prospectivas que utilizan datos identificados o muestras biológicas identificadas.
- c. Investigaciones que utilizan encuestas o entrevistas con datos de identificación y/o datos sensibles o íntimos vinculados a personas.
- d. Investigaciones que impliquen la recolección y almacenamiento de muestras biológicas para usos futuros (biobancos, bancos de tumores), en los cuales hay manejo de la información.
- e. Investigaciones con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados por la autoridad regulatoria, respetando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas. Se incluyen en este grupo a los Estudios Fase IV.
- f. Investigaciones que utilizan mediciones o procedimientos aprobados en la práctica habitual (físicos o psicológicos), pero que se repiten con mayor frecuencia o se realizan exclusivamente por participar en la investigación, incluyendo entre otros: pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipula la conducta del sujeto, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y ejercicio moderado en voluntarios sanos.
- g. Investigaciones observacionales cualitativas (dependiendo del protocolo planteado).
- h. Investigaciones observacionales genéticas (sin manipulación genética).²
- i. Investigaciones observacionales salud mental. Este tipo de investigaciones cae en espectros muy amplios y deberán exigirse rigurosidad de pares externos para asegurar si caen o no en categoría de riesgo mínimo.
- j. Investigaciones observacionales que involucran población vulnerable.³

4. Investigaciones con riesgo mayor al mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar a los participantes (individuos o comunidades) son significativas o en las que la magnitud del daño puede ser significativa. Incluye los estudios en los que se puede poner en peligro la vida, la integridad o la identidad de las personas o generar daños prolongados o permanentes en ellas o en las generaciones futuras. Las consideraciones referidas a la confidencialidad de los datos y la exposición a procedimientos mencionados anteriormente también aplican a este grupo. Se incluyen en esta categoría los siguientes:

- a. Estudios de farmacología clínica Fases I a III inclusive.
- b. Estudios experimentales con nuevos dispositivos, nuevos métodos diagnósticos, preventivos, de rehabilitación o nuevos procedimientos quirúrgicos.
- c. Estudios psicológicos que implican la manipulación de la conducta, o bien que evocan asuntos de que pueden despertar eventos ya superados y exponen a las personas a reactivar traumas (por ejemplo situaciones como violación, aborto, suicidio, secuestro, entre otras).
- d. Estudios con fármacos con margen de seguridad estrecho.
- e. Uso de procedimientos invasivos (amniocentesis, punción lumbar, cateterismo, entre otros) por fuera de la indicación y frecuencia de la práctica estándar.
- f. Dispositivos médicos no probados en humanos y técnicas quirúrgicas no protocolizadas o reconocidas en un campo de la salud en específico.
- g. Estudios que requieran el abandono o “lavado” de la medicación habitual.
- h. Investigaciones en situación de emergencia clínica o emergencias sanitarias.
- i. Ensayos clínicos con vacunas.
- j. Investigaciones con modificación genética.

GUIA PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO.

² Debe considerarse que existen ciertas enfermedades genéticas cuya información puede cambiar la vida de los propios participantes y de terceros y que puede devenir en serias consecuencias de sobre estilos y proyectos de vida de los participantes y terceros.

³ Debe tenerse en cuenta la existencia de vulnerabilidades intrínsecas y extrínsecas:

A. Vulnerabilidad intrínseca: basada en características propias de los individuos como la edad o alguna condición cognitiva, la “condición universal de fragilidad, labilidad o susceptibilidad al daño”.

B. Vulnerabilidad extrínseca: fundada en circunstancias externas como la pobreza o la falta de educación o poder, la “susceptibilidad al daño por otras personas o instituciones de las cuales dependen”.

I. CONSIDERACIONES DE RIESGO Y BENEFICIO.

¿Están los riesgos y los beneficios potenciales debidamente identificados, evaluados y descritos?

Si No

Observaciones: _____

¿Son los riesgos razonables en relación con los potenciales beneficios?

Si No

Observaciones (Se debe indicar la argumentación lógica que lleva a la conclusión del "Sí"):

¿Son los riesgos razonables en comparación con la importancia del conocimiento que puede razonablemente ser esperado como resultado del estudio?

Si No

Observaciones (Se debe indicar detalle del valor científico que habría de obtenerse producto del estudio): _____

Los individuos o la población que sobrellevará los riesgos de la participación en la investigación, ¿se benefician de los conocimientos derivados de la misma?⁴

Si No

Observaciones: _____

¿Se describen los riesgos o molestias (efectos secundarios) que se pueden presentar con la investigación? ¿Resultan razonables en función del beneficio? ¿Se ha contemplado la mejor manera de comunicar los potenciales riesgos o molestias a los participantes (por ejemplo en forma de porcentajes, en proporciones, en ejemplos graficados, etc)?

Si No

Observaciones: _____

¿Se contemplan las precauciones especiales y medidas de protección para participantes que sean parte de poblaciones vulnerables?

Si No

Observaciones: _____

⁴ En caso de comunidades el abordaje por científicos sociales es altamente recomendable, pues permite obtener un mejor panorama de los requerimientos de las poblaciones y de si es una necesidad o problema pendiente de resolver para ellos, es decir si las investigaciones sobre todo con comunidades indígenas u otras responden a solucionar asuntos que les concierne sólo a ellos y las potenciales ventajas que obtendrían de poder ser parte de estas investigaciones.

Reducir la vulnerabilidad a la incapacidad de "consentir" impide atender al espectro de conflictos morales asociados a la vulnerabilidad, como por ejemplo, la explotación.

¿Existe un Consentimiento Informado en formatos especiales para participantes con algún tipo de capacidades especiales?⁵

Si ____ No__

Observaciones:_____

¿Se describen otros procedimientos o tratamientos alternativos, preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles?

Si ____ No__

Observaciones:_____

¿Existen medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el participante sufra algún daño como consecuencia de la investigación, casos de lesión o cuidados de emergencia?

Si ____ No__

Observaciones:_____

¿Son claros los posibles beneficios para el participante o para otros? ¿Justifican el riesgo que comprende la investigación?

Si ____ No__

Observaciones:_____

¿Se proponen medidas adecuadas para proteger la confidencialidad de la información de los participantes?

Si ____ No__

Observaciones:_____

Si la investigación contempla la realización de pruebas genéticas o de investigaciones genéticas, ¿se prevén acciones para el resguardo de la información y se brindan opciones para transmitir esa información al participante y/o su núcleo familiar si éste así lo consiente?

Si ____ No__

Observaciones:_____

Si la investigación contempla la realización de pruebas genéticas o de investigaciones genéticas, ¿se contempla brindar el correspondiente asesoramiento genético?

Si ____ No__

Observaciones:_____

Si la investigación involucra pacientes graves o con enfermedades que amenazan su vida, sin otras opciones médicas más que los fármacos experimentales o en investigación, ¿se contempla el acceso gratuito de los participantes al producto en investigación después de la conclusión de su participación en una investigación clínica?

Si ____ No__

Observaciones:_____

⁵ Poblaciones que deben tener especial cuidado incluyen: Niños y embarazadas, ancianos, sujetos con discapacidad cognitiva, minorías étnicas y raciales, nómadas (inmigrantes e indocumentados, apátridas), personas de bajos recursos económicos, sujetos institucionalizados, refugiados y desplazados, personas privadas de libertad, entre otras.

Debe recordarse que se debe equilibrar la protección de estos participantes con posibles beneficios que estos puedan obtener producto de su participación en un estudio. Además, debe recordarse que la vulnerabilidad no es constante a lo largo de la vida, así como que no todos los sujetos de un grupo son igual de vulnerables.

¿Describe adecuadamente cómo se va a monitorear la salud y el bienestar de los participantes para minimizar daños?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

¿Existe documentación que indique el reporte apropiado en caso de eventos adversos inesperados que sean resultado del estudio? ¿Existen medidas de mitigación para estos riesgos? ¿Son las medidas eficientes y satisfactorias?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

II. PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

¿El estudio compromete la privacidad de los participantes?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

¿Se explica claramente la forma de resguardo de la privacidad de los participantes?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

¿Se explica claramente la forma de resguardo de la confidencialidad de los datos?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

¿Existen las provisiones adecuadas para proteger la confidencialidad de los datos, ya sea codificando los datos, destrucción de información identificable, acceso limitado a los datos o cualquier método apropiado para el estudio?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

¿La publicación de los resultados del estudio puede afectar a algún grupo en particular generando, por ejemplo, discriminación contra éste?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

III. COBERTURA DE DAÑOS.

¿Considera el estudio una póliza de responsabilidad civil que cubra los costos en caso de eventos adversos?

Si ____ No ____

Observaciones: _____

¿Es esta póliza ejecutable en el país? ¿Se le dará una copia de las estipulaciones de la póliza a los participantes para que la revisen antes de dar su firma de voluntariedad para participar en el estudio? ¿Tendrán los participantes la oportunidad de hacer preguntas al respecto de la póliza que lo cubre en su participación?

Si ____ No ____

Observaciones: _____