

Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de los Estados Unidos – NAMRU-6



Comité de Ética de Investigación

Manual de Procedimientos para la Protección de Participantes Humanos en la Investigación

Centro de Investigación de Enfermedades
Tropicales de la Marina de los Estados Unidos
NAMRU-6 3230 Lima PL,
Washington DC 20521-3230
511+614-4141

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCION

CAPITULOS

1. Mandato Ético para la Protección de los Participantes Humanos	
a. El Código Nuremberg	1-1
b. La Declaración de Helsinki	1-1
c. El Informe Belmont	1-1
2. Reglamentos para la Protección de los Participantes Humanos	
a. Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, DS 017-2006-SA y su modificatoria del 2007	2-1
b. Reglamentos del Ministerio de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS, siglas en inglés)	2-1
c. Reglamentos del Ministerio de Defensa de los Estados Unidos (DoD, siglas en inglés)	2-2
d. Reglamentos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés)	2-2
e. Conferencia Internacional de Armonización sobre Buenas Prácticas Clínicas.....	2-2
3. Compromiso de la Institución de Proteger a los Participantes Humanos	
a. Inscripción del CEI del NAMRU-6 en el Instituto Nacional de Salud	3-1
b. Registro de la Marina de los EE.UU.	3-1
c. Registro para obtener un FWA y Registro del Comité de Ética	3-1
d. Cobertura del FWA del NAMRU-6	3-2
4. Investigación con Participantes Humanos vs. Investigaciones que No Involucran a Participantes Humanos	
a. Definiciones importantes para la protección de los participantes humanos en investigación	4-1
b. Clases de investigación con participantes humanos	4-3
c. Vigilancia epidemiológica o de respuesta a un brote vs. investigación con participantes humanos	4-5
d. Certificación de calidad vs. investigación con participantes humanos	4-5
e. Actividades de investigación vs. informes médicos	4-6
f. Actividades de investigación vs. servicios de “Laboratorio”	4-6
5. Distribución de Responsabilidades para la Protección de los Participantes Humanos	
a. Responsabilidades del NAMRU-6 como institución	5-1
b. Comandante del NAMRU-6	5-1

c. Directores y Jefes de Programas	5-2
d. Director del Programa de Administración de la Investigación (Director de RAP)	5-2
e. Comité de Revisión Científica (CRC)	5-3
f. Comité de Ética en Investigación (CEI)	5-3
g. Investigadores Principales (IP)	5-4
h. Investigadores Responsables del NAMRU-6	5-5
i. Co-Investigadores	5-5
j. Otros Miembros del Equipo de Investigación	5-5
k. Participantes en Investigación	5-6
l. Comités Adicionales del NAMRU-6	5-6
6. Papel y Autoridad del Comité de Ética (CEI)	
a. Protecciones para los participantes en el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos	6-1
b. Protecciones para los participantes en los Reglamentos de los EE.UU.....	6-1
c. Supervisión del CEI del NAMRU-6	6-1
d. Propósito y misión del CEI	6-1
e. Alcance de la autoridad de revisión del CEI	6-2
f. Autoridad de aprobación del comando	6-3
g. Relaciones del CEI dentro del NAMRU-6	6-3
h. Apelación de las determinaciones del CEI	6-3
i. Relación del CEI del NAMRU-6 con otras instituciones	6-4
j. Relación del CEI con los patrocinadores de IND /IDE	6-4
k. Revisión administrativa a nivel de la Oficina Central	6-4
l. Iniciativas de monitoreo en curso	6-4
m. Auto-evaluaciones y monitoreo del CEI.....	6-5
7. Estructura y Composición del CEI	
a. Requisitos para constituir el CEI	7-1
b. Nombramiento de los miembros del CEI, duración y obligaciones	7-2
c. Nombramiento del Presidente y Vice-Presidente(s) del CEI, duración y obligaciones	7-2
d. Miembros alternos del CEI	7-3
e. Personal administrativo de investigación no puede servir como miembro votante en el CEI	7-3
f. Consultores del CEI	7-3
g. Requisito de autorización secreta para la revisión de investigación clasificada	7-4
h. Conflictos de interés	7-4
i. Educación y desarrollo profesional de los miembros del CEI	7-4
j. Compensación para los miembros del CEI	7-5
k. Cobertura de la responsabilidad.....	7-5
8. Apoyo Administrativo del CEI	
a. Asignación de recursos	8-1
b. Línea de reporte y supervisión	8-1

c. Capacitación inicial, educación continua y desarrollo profesional del personal del CEI	8-1
d. Funciones del administrador del CEI	8-1
9. Mantenimiento de Registros del CEI y Documentación Requerida	
a. Mantenimiento de registros	9-1
b. Acceso a los registros del CEI	9-1
c. Definición de registros del CEI	9-1
d. Lista de los miembros del CEI	9-2
e. Registros sobre educación y capacitación	9-3
f. Archivo de protocolos del CEI	9-3
g. Sistema de monitoreo de protocolos	9-4
h. Documentación de revisiones expeditas	9-8
i. Documentación de las reuniones del CEI–actas de reuniones del CEI	9-8
j. Documentación de la revisión realizada por otro CEI institucional	9-12
10. Procedimientos para la Revisión del CEI	
a. Reuniones ordinarias del CEI	10-1
b. Reuniones especiales del CEI	10-1
c. Participación vía conferencia telefónica o por video	10-1
d. Revisión inicial del CEI en pleno	10-1
e. Revisión periódica del CEI en pleno	10-3
f. Uso de revisores primarios y secundarios para revisiones ordinarias	10-4
g. Uso de sub comités de apoyo para las actividades del CEI	10-4
h. Revisiones más frecuentes (más de 1 vez al año)	10-5
i. Revisión expedita de los procedimientos de investigación	10-5
j. Revisiones, modificaciones y enmiendas a los protocolos	10-9
k. Obligación del investigador de reportar al CEI	10-9
l. Revisión de los reportes de problemas no Anticipados o eventos adversos	10-11
m. Revisión de reportes de eventos adversos o reportes de seguridad del patrocinador	10-13
n. Revisión de los reportes de la Junta de Monitoreo y Seguridad de Datos (DSMB, siglas en inglés) o del Comité de Monitoreo de Datos (DMC, siglas en inglés)	10-13
o. Resultados de la revisión del CEI	10-13
p. Expiración del periodo de aprobación	10-14
q. Suspensión o finalización de la aprobación del CEI	10-14
r. Revisión del Reporte Final	10-14
s. Reportes del NAMRU-6 al INS y a las agencias financiadoras	10-15
t. Actividades de investigación en situaciones de emergencia	10-16
u. Investigación internacional	10-17
v. Revisión y aprobación de entidades peruanas o de otros países.....	10-17
w. Investigación colaborativa	10-18
11. Criterios para la Aprobación del CEI	
a. Minimizar los riesgos	11-1
b. Riesgos son razonables con relación a los beneficios anticipados	11-2

c. Selección de participantes es equitativa	11-2
d. Obtención del consentimiento informado	11-3
e. Documentación del proceso de consentimiento informado	11-6
f. Que el monitoreo de seguridad sea adecuado	11-8
g. Que se tomen las medidas adecuadas para proteger la privacidad y confidencialidad	11-9
h. Que se tomen la salvaguardas adicionales adecuadas para proteger a los participantes vulnerables	11-10
i. Criterios para solicitar una revisión más frecuente (más de una vez al año)	11-11
j. Criterios para solicitar la verificación independiente de otras fuentes además del investigador	11-11

12. Elementos Requeridos del Consentimiento Informado

a. Declaración sobre la investigación	12-1
b. Riesgos e incomodidades que se pueden esperar de manera razonable	12-1
c. Beneficios que se pueden esperar para los participantes u otras personas	12-1
d. Alternativas adecuadas	12-2
e. Alcance de la confidencialidad	12-2
f. Compensación o tratamiento por lesiones	12-2
g. Información sobre personas a contactar	12-2
h. Declaración sobre participación voluntaria.....	12-3
i. Elementos adicionales cuando sea adecuado.....	12-3
j. Dispensa o alteración de los requisitos del consentimiento informado: programas de beneficio público estatales o locales	12-4
k. Dispensa o alteración de los requisitos del consentimiento informado: investigación con riesgos mínimos	12-4
l. Dispensa de la documentación del consentimiento	12-5

13. Investigaciones Reguladas por la FDA: Investigaciones que Involucran Medicamentos, Dispositivos o Productos Biológicos

a. Requisitos de la FDA con relación a los requisitos del Ministerio de Defensa y el Ministerio de Salud de los Estados Unidos	13-1
b. INDs e IDEs	13-2
c. Responsabilidades del investigador.....	13-3
d. Responsabilidades del patrocinador	13-5
e. Revisión del CEI de dispositivos médicos	13-6
f. Uso “Off-label ” (No aprobado) de Productos Regulados por la FDA en la Atención Médica vs Investigación	13-7
g. Acceso ampliado a medicamentos en investigación.....	13-8
h. Acceso ampliado a dispositivos en investigación.....	13-9
i. Investigación sobre transferencia genética	13-10
j. Uso de un artículo experimental en situaciones de emergencia sin revisión del CEI	13-11
k. Uso de un artículo experimental en situaciones de emergencia sin el consentimiento informado	13-12
l. Uso “compasivo” o “humanitario” de un artículo experimental	13-12
m. Exoneraciones de dispositivos humanitarios	13-13

n. Investigación planificada en situaciones de emergencia	13-13
14. Investigación Social y del Comportamiento	
a. Daños sociales y psicológicos	14-1
b. Aspectos sobre la privacidad y confidencialidad	14-1
c. Salvaguardando la confidencialidad	14-1
d. Revisión expedita de investigaciones sociales y del comportamiento y ciencias sociales	14-4
e. Investigaciones que involucran engaño o retención de la información	14-4
15. Investigación que Combina Elementos Biomédicos, Sociales y del Comportamiento	
a. Uso prospectivo de materiales existentes	15-1
b. Uso retrospectivo de materiales existentes	15-1
c. Investigaciones que utilizan grandes conjuntos de datos existentes	15-2
d. Investigaciones que utilizan bancos de datos o de tejidos	15-2
16. Consideraciones del CEI sobre el Diseño del Estudio	
a. Investigación que involucra conjuntos y bancos de datos	16-1
b. Investigación epidemiológica	16-2
c. Aspectos de la investigación genética	16-2
d. Investigación sobre historia familiar	16-3
e. Aspectos sobre pruebas de seropositividad	16-3
f. Investigación con sustancias potencialmente adictivas	16-5
17. Grupos de Participantes Potencialmente Vulnerables	
a. Elementos que se deben considerar al revisar una investigación con participantes vulnerables	17-1
b. Investigación con mujeres embarazadas, fetos humanos y neonatos	17-2
c. Investigación con prisioneros de guerra no está permitida	17-4
d. Investigación con prisioneros	17-4
e. Investigación con niños	17-5
f. Investigación con participantes sin capacidad para tomar decisiones	17-7
g. Investigación con militares en actividad	17-8
h. Investigación con personal del NAMRU-6 como participantes	17-9
i. Investigación con otros participantes adultos potencialmente vulnerables	17-9
j. Investigación de transplante de tejido fetal humano	17-9
k. Investigación con personas fallecidas	17-9
18. Manejo de los Conflictos de Interés	
a. Reglamento para el manejo de conflictos de interés	18-1
b. Definición de conflicto de interés	18-1
c. Definición de interés financiero	18-1
d. Personal de la investigación	18-2
e. Presidentes y miembros del CEI	18-3
f. Jefe institucional	18-4
19. Manejo de Alegatos de Incumplimiento Grave y Continuo	

a. Responsabilidad del CEI de revisar los alegatos de incumplimiento.....	19-1
b. Definiciones	19-1
c. Proceso para el manejo de alegatos de incumplimiento	19-2
d. Indagación	19-2
e. Investigación	19-3
f. Suspensiones y reportes	19-5
g. Proceso de apelación	19-5
h. Diseminación de los hallazgos	19-6
i. Conflictos de interés	19-6

FIGURAS

Tabla 17.1	Resumen de requisitos para la investigación con mujeres Embarazadas, fetos y neonatos	17-3
Tabla 17.2	Resumen de requisitos para la investigación con prisioneros ...	17-5
Tabla 17.3	Resumen de requisitos para la investigación con niños	17-7

INTRODUCCION

El Manual de Procedimientos para la Protección de los Participantes Humanos en la Investigación del Comité de Ética (CEI) del Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de los Estados Unidos (NAMRU-6) es un documento de referencia para los miembros del CEI y los investigadores. Este documento detalla las políticas y procedimientos que rigen la investigación con participantes humanos y los requisitos para presentar protocolos de investigación que serán revisados y posteriormente aprobados por el Comité de Ética del NAMRU-6.

Todos los documentos sobre ética, reglamentos y normas vigentes a los que se hace referencia en el presente Manual se encuentran disponibles en el portal del Programa de Administración de la Investigación (RAP) del NAMRU-6, <http://www.med.navy.mil/sites/namru6/Pages/namru6.htm> o contactando al Programa de Administración de la Investigación del NAMRU-6.

Para solicitar materiales y recursos adicionales de referencia, los miembros del CEI e investigadores pueden visitar o comunicarse al Programa de Administración de la Investigación.

Capítulo 1

Mandato Ético para la Protección de los Participantes Humanos en la Investigación

Las investigaciones con participantes humanos que el NAMRU-6 realiza se deben realizar de manera ética. Los documentos que se discutirán en el presente capítulo representan hitos importantes que determinaron la aceptación de los principios éticos para la conducción y desarrollo de las medidas de protección para los participantes humanos en la investigación¹.

El Código de Nuremberg. La historia moderna de la protección de los participantes humanos de investigación comienza con el descubrimiento posterior a la II Guerra Mundial de las atrocidades cometidas por los médicos nazis en experimentos con seres humanos durante la guerra. El Tribunal Militar de Nuremberg desarrolló 10 principios como una manera de juzgar sus prácticas de “investigación”, conocidos como *el Código de Nuremberg*. Este *Código* es importante puesto que estableció la necesidad de solicitar el consentimiento voluntario del participante humano y adjudicó como responsabilidad personal asegurar la calidad del consentimiento los voluntarios.

La Declaración de Helsinki. Posteriormente, los principios del Código de Nuremberg se ampliaron para proteger más a los participantes humanos de la investigación. La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Recomendaciones para Guiar a los Médicos en la Investigación Biomédica con Participantes Humanos (1964, última revisión en el año 2008) exige la aprobación previa y el monitoreo continuo de la investigación por comités de revisión ética independientes.

El Informe Belmont. A principios de la década de 1970, un estudio de 40 años de duración realizado por el Ministerio de Salud Pública de los Estados Unidos sobre la *Sífilis sin Tratamiento en una Población de Varones Negros en Tuskegee* y otras investigaciones éticamente cuestionables dieron como resultado la legislación de 1974 que reclama la creación de reglamentos para proteger a los participantes y el establecimiento de la Comisión Nacional para la Protección de los Participantes Humanos en Investigaciones Biomédicas y del Comportamiento a fin de analizar los aspectos éticos relacionados con la investigación con participantes humanos. El reporte final de esta Comisión, *El Informe Belmont: Principios y Pautas Éticas para la Protección de los Participantes Humanos en la Investigación (Reglamentos Federales, Título 79, Parte 12065, Abril 17, 1979)*, define los principios y pautas éticas para la protección de los participantes humanos. La contribución más importante del *Informe Belmont* es la dilucidación de tres principios éticos básicos:

¹ Los códigos completos de ética están disponibles en RAP – NAMRU-6 en <http://www.NAMRU-6.med.navy.mil/rap.htm> o poniéndose en contacto con la oficina de Administración del Programa de Investigación RAP – del NAMRU-6

Respeto por las Personas, mantenido mediante la obtención del consentimiento informado, la consideración de la privacidad, la confidencialidad y las medidas de protección adicionales para las poblaciones vulnerables;

Beneficencia preservada al sopesar los riesgos y beneficios; y

Justicia protegida por la selección equitativa de los participantes.

El Informe Belmont también proporciona una pauta importante sobre los límites y la relación entre la investigación biomédica y el ejercicio de la medicina.

Capítulo 2

Mandato Regulatorio para la Protección de los Participantes Humanos en la Investigación

El reglamento de ensayos clínicos del Perú y los reglamentos federales de los EEUU requieren de medidas de protección específicas para los participantes humanos. A continuación se presentan de manera general los reglamentos más importantes.²

- a. **Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú, DS 017-2006-SA y su modificatoria del 2007:** En el 2006, el Presidente del Perú aprobó el Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú a fin de regular la conducción de los ensayos clínicos en el Perú, garantizar la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas y el cumplimiento de los reglamentos internacionales sobre la planificación, conducción, registro y comunicación sobre los ensayos clínicos que se realizan en el Perú. Este reglamento ha estado en vigencia desde entonces y el Instituto Nacional de Salud del Perú (INS) es el ente nacional encargado de supervisar el cumplimiento de éste y otros reglamentos para la autorización y ejecución de ensayos clínicos, así como también de promulgar reglamentos complementarios requeridos para su aplicación. Este reglamento también se aplica a las agencias, organizaciones públicas y/o privadas que participan en la aprobación y conducción de ensayos clínicos en el Perú.

Este Reglamento consta de 12 Títulos, 19 capítulos, 137 artículos y 13 notas complementarias.

En el 2007, se aprobó la modificación al reglamento DS 017-2006-SA. Entre los principales cambios de esta modificatoria del año 2007 se encuentran la definición de un ensayo clínico (Artículo 2), ensayos clínicos con personas en edad reproductiva (Artículo 19), compensación al participante en caso de daños o lesiones producidas como consecuencia del ensayo (Artículo 26), responsabilidades del patrocinador en cuanto al seguro médico para los participantes del ensayo (Artículo 27), información que se debe incluir en el consentimiento informado (Artículo 33), requisitos para la aprobación de un ensayo clínico (Artículo 66) y aspectos relacionados con el incumplimiento (Artículo 131)

- b. **Instrucción Peruana para un estudio de Investigación Observacional, N°003-INS/OGITT-V.01.** En junio del 2010, el Director General del Instituto Nacional de Salud (INS) promulgó la presente instrucción para establecer los requisitos y procedimientos para la presentación y aprobación de la investigación observacional en el Servicio de Inmigración peruana. Esta instrucción debe ser considerada como una referencia para otras instituciones peruanas e

² Tanto el Reglamento de Ensayos Clínicos como el Código de Reglamentos Federales se encuentran disponibles en el portal del Programa de Administración de la Investigación (RAP) del NAMRU-6, <http://www.namru-6.med.navy.mil/rap.htm> o contactando al Programa de Administración de la Investigación del NAMRU-6.

internacionales que realicen investigación en salud en el Perú. De acuerdo con esta instrucción, una solicitud de registro de la investigación observacional en el registro del INS debe ir acompañada por una aprobación del CEI y la aprobación de la Institución donde la investigación se llevará a cabo.

Esta instrucción también establece que la investigación observacional que se propone llevar a cabo en el Perú es preferible que respondan a las prioridades de investigación en salud establecidas para el Perú.

- c. **Reglamentos del Ministerio de Salud de los Estados Unidos.** En mayo de 1974, el Ministerio de Salud de los EE.UU. compiló sus reglamentos principales para la protección de participantes humanos en el Código de Reglamentos Federales. Estos reglamentos fueron revisados en 1981 y 1991 y fueron reforzados por la Oficina para la Protección de Participantes Humanos en la Investigación (OHRP, siglas en inglés); en la actualidad incluyen protecciones adicionales para mujeres embarazadas, fetos humanos y neonatos; reos en cárcel; y niños, al igual que el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos.

Los reglamentos del Ministerio de Salud de los EE.UU. constituyen la Regla Común para la protección de los participantes humanos. La Regla Común se aplica a cualquier investigación con participantes humanos apoyada o financiada por cualquiera de las 17 agencias federales, incluyendo el Ministerio de Defensa de los EE.UU., que participen en investigaciones con participantes humanos.

- d. **Reglamentos del Ministerio de Defensa de los EE.UU.** En enero de 1991, el Ministerio de Defensa de los EE.UU. se unió a otros 16 Ministerios y Agencias de la Rama Ejecutiva de los EE.UU. para adoptar de manera simultánea la Regla Común. La Regla Común, codificada por el Ministerio de Defensa de los EE.UU., es la misma que aquella codificada por el Ministerio de Salud de los EE.UU. pero no incluye las sub-partes adicionales del Ministerio de Salud. Al igual que el Reglamento de Ensayos Clínicos, las políticas del Ministerio de Defensa de los EE.UU. requieren que la investigación con mujeres embarazada, fetos, neonatos y niños cumplan con medidas adicionales de protección. Requieren asimismo, protecciones adicionales para las personas con discapacidad mental, con discapacidad económica o de educación así como de otros grupos (ver también Capítulo 17 “Grupos de Participantes Potencialmente Vulnerables”) El Director de Sanidad de la Marina, mediante el Programa para la Protección de los Participantes Humanos en la Investigación refuerza los reglamentos del Ministerio de Defensa de los EE.UU. para las actividades de investigación de la Marina de los Estados Unidos, a la cual pertenece el NAMRU-6.

Los reglamentos del Ministerio de Defensa de los EE.UU. se aplican para todas las investigaciones con participantes humanos realizadas por un Componente del Ministerio de Defensa de los EE.UU. (i.e., internas) y otras investigaciones apoyadas por un Componente del Ministerio de Defensa de los EE.UU. (i.e., externas) mediante un contrato, financiamiento, acuerdo de cooperación u otra modalidad.

Nota: Los investigadores que reciben financiamiento de otras Agencias Federales, como los Institutos Nacionales de Salud (NIH, siglas en inglés), así

como también de otros componentes del Ministerio de Defensa como el Ejército y la Fuerza Aérea deben cumplir los requisitos de cada agencia y los de la Marina de los EE.UU. a fin de proteger a los participantes humanos.

- e. **Reglamentos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).** La FDA ha codificado los reglamentos sobre el consentimiento informado, el Comité de Ética en Investigación, y la protección de niños que son muy similares a los reglamentos del Ministerio de Salud de los EE.UU. y al Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos. Los reglamentos adicionales de la FDA para proteger a los participantes humanos abarcan Nuevos Medicamentos en Investigación, Medicamentos Radioactivos, Productos Biológicos y Dispositivos en Investigación.

En general, los reglamentos de la FDA para la protección de participantes humanos se aplican a ensayos clínicos y otras investigaciones que involucran productos regulados por la FDA, incluyendo alimentos y aditivos colorantes, medicamentos, dispositivos médicos y productos biológicos para uso en seres humanos y productos electrónicos, sin importar la fuente de financiamiento.

Se requiere la revisión y aprobación prospectiva del CEI de todos los ensayos clínicos y todas las otras investigaciones que involucren productos regulados por la FDA para la investigación con participantes humanos, incluso cuando no se requiere una Solicitud para Medicamento Nuevo en Investigación (IND) o Exoneración de Dispositivo en Investigación (IDE).

- f. **Pautas para las Buenas Practicas Clinicas de la Conferencia Internacional para la Armonizacion (BPC de ICH)** Las Buenas Practicas Clínicas (BPC) son estándares éticos y científicos a nivel internacional para diseñar, realizar, registrar y reportar ensayos clínicos que involucran a participantes humanos. El cumplimiento con estos estándares brinda la seguridad pública que los derechos, seguridad y bienestar de los participantes están siendo protegidos, en concordancia con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que los datos que provienen de ensayos clínicos son confiables. El objetivo de las pautas de BPC de ICH es brindar un estándar unificado para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para facilitar la mutua aceptación de datos clínicos por parte de los entes regulatorios en estas jurisdicciones. Las pautas fueron desarrolladas tomando en cuenta las prácticas clínicas actuales en la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Australia, Canada, países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud. Deben seguirse estas pautas cuando se generan datos clínicos con la intención de presentarlos a autoridades regulatorias. Los principios establecidos en estas pautas también pueden aplicarse a otros estudios clínicos que podrían tener impacto en la seguridad y bienestar de los seres humanos.

Capítulo 3

Compromiso de la Jefatura Institucional de Proteger a los Participantes Humanos de la Investigación

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, Título IV, Capítulo 7, Artículo 57-65 describe el funcionamiento, características y requisitos de los CEIs y ordena la inscripción de todos los Comités de Ética en Investigación que revisan y aprueban ensayos clínicos en el Perú. Este registro es manejado por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud y se debe renovar cada dos años.

Al igual que el Registro peruano, la Regla Común requiere que todas las instituciones involucradas en investigación con participantes humanos financiada por el gobierno de los EE.UU. obtengan una “Garantía” o Registro para formalizar su compromiso de proteger a los participantes humanos. El NAMRU-6 en el Perú debe proporcionar una garantía por escrito indicando que además de cumplir con mandatos nacionales (Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos) e internacionales (Declaración de Helsinki, BPC de ICH), cumplirá con todas las leyes y reglamentos federales de los EE.UU. que regulan la protección de los participantes humanos en investigación. Como parte de este Registro, el NAMRU-6 debe elaborar su manual de procedimientos para la conducción de investigaciones con participantes humanos de manera responsable y ética. Los procedimientos para implementar estos requisitos se proporcionan en este capítulo y en los capítulos siguientes del presente manual.³

a. Registro del Comité de Ética en Investigación en Investigación del NAMRU-6 en el Registro de Comités de Ética en Investigación de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica. Este proceso se inició en el 2007 y es obligatorio para todos los CEIs que revisan y aprueban ensayos clínicos realizados en el Perú. El Comandante del NAMRU-6 es la Autoridad Institucional. El número de registro actual del CEI del NAMRU-6 es RCEI-78 y expira el 11 de marzo del 2012.

b. Registro de la Marina de los EE.UU. Como parte de su política institucional, el NAMRU-6 cumple con los requisitos de los reglamentos del Ministerio de Defensa de los EE.UU. y cuenta con un Registro ante la Marina de los EE.UU. vigente proporcionado por el Director de Sanidad de la Marina de los EE.UU. El número de registro es DoD-N40029, y en él, el Comandante del NAMRU-6 sirve como la Autoridad Firmante de la Institución. El CEI actualmente designado como el CEI es el CEI del NAMRU-6, aunque también ha designado al CEI del NMRC para revisar investigaciones anteriores al 2006 bajo su Registro ante la Marina de los EE.UU.

c. Registro Federal (FWA) y Registro del CEI. Debido a que las actividades del NAMRU-6 involucran investigaciones financiadas o en colaboración con otras agencias federales de los EE.UU., el NAMRU-6 debe contar con un registro aceptado por dichas agencias. El número de registro institucional es FWA00010031. El Jefe del NAMRU-6 es la autoridad institucional encargada de establecer y empoderar al Comité de Ética en Investigación del NAMRU-6 y se desempeña como la Autoridad Institucional Firmante.

El NAMRU-6 ha designado bajo su Registro a un Comité de Ética en Investigación (CEI) (registrado bajo el código IRB00005373) para revisar la mayoría de investigaciones con participantes humanos del NAMRU-6 y todo protocolo nuevo desde el año 2006. El CEI del NAMRU-6 es el “CEI oficial” para las investigaciones con participantes humanos del NAMRU-6 realizadas dentro de sus instalaciones, incluyendo sus empleados y oficiales. El CEI del NMRC todavía será responsable de revisar algunos protocolos anteriores al 2006 que se encuentran actualmente en curso.

El NAMRU-6 ha designado en virtud de su FWA, una junta de Revisión Institucional (CEI) (Registrada IRB0005373) para dar cabida a la mayor parte del grupo humano de investigación del NAMRU-6 y todos los nuevos protocolos desde el año 2006. El CEI del NAMRU-6 es el “Registro de los CEI” para los protocolos con sujetos humanos de investigación conducidos por NAMRU-6. Incluyendo las instalaciones, empleados y agentes. El CEI del NMRC seguirá siendo responsable de revisar algunos protocolos en curso llevado a cabo antes del 2006.

Estos Comités de Ética en Investigación sirven como los CEIs oficiales designados para las investigaciones con participantes humanos del NAMRU-6 realizadas dentro de las instalaciones de las organizaciones respectivas.

d. Instalaciones Cubiertas por el Registro FWA del NAMRU-6. Una “institución” incluye tanto la instalación principal como las instalaciones satélites. Es así que, para propósitos del Registro Federal, el NAMRU-6 está compuesto de las siguientes instalaciones:

- Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de los Estados Unidos (NAMRU-6) Lima, Perú.
- Laboratorio de campo del NAMRU-6, Iquitos, Perú.
- Laboratorio de campo del NAMRU-6, Puerto Maldonado, Perú.

Capítulo 4

Investigación con Participantes Humanos vs. Investigaciones que No involucran a Participantes Humanos

El objetivo de este capítulo es proporcionar una referencia que ayude a determinar cuándo una investigación involucra o no a participantes humanos.

a. **Definiciones Importantes para la Protección de los Participantes Humanos en la Investigación.** Las siguientes importantes definiciones relativas a la protección de los participantes humanos se proporcionan aquí por conveniencia.

1. **Investigación Clínica.** Según las BPC de ICH y según el Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú, se entiende por Investigación Clínica o Ensayo Clínico a toda investigación que se efectúe con seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos; detectar las reacciones adversas; estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios productos en investigación con el fin de determinar su eficacia y/o seguridad.

El Reglamento del Ministerio de Defensa de los EE.UU. define la investigación **como un estudio sistemático que comprende el desarrollo, prueba y evaluación, diseñado para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizado.**

El Reglamento de la FDA define la investigación como “cualquier experimento que involucra un artículo experimental y uno o más participantes humanos.” Asimismo, la FDA observa que “los términos investigación, investigación clínica, estudio clínico y estudio se consideran como sinónimos para los propósitos de esta sección.”

2. **Participante Humano.** Las BCP de ICH definen al participante o sujeto humano del estudio como una persona que participa en un estudio clínico sea como receptor del (de los) producto(s) en investigación o como control.

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos en su Título III, Cap. I, Art. 15, define al sujeto de la investigación como la persona que participa voluntariamente en un ensayo clínico y puede ser 1) una persona sana, 2) una persona (usualmente un paciente) cuya condición es relevante para el empleo del producto en investigación.

El sujeto participa administrándosele el producto en investigación o como control.

El Reglamento del Ministerio de Defensa de los EE.UU. define al participante humano como “**un ser viviente del cual un investigador (profesional o estudiante) que realiza una investigación obtiene (1) datos mediante**

intervención o interacción con el individuo o (2) información privada identificable.”

El Reglamento de la Marina aclara que los participantes humanos también pueden incluir a los investigadores cuando cumplen el papel de “participantes”.

El Reglamento de la FDA define a los **participantes humanos** como “un individuo que es o se vuelve participante de una investigación, ya sea como receptor del artículo en prueba o como control. Un participante puede ser un individuo saludable o un paciente”

- 3. Información Privada.** El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos define la confidencialidad como el mantenimiento por parte de todas las personas y entidades participantes en la investigación de la privacidad de los sujetos en investigación, incluyendo su identidad, información médica personal y toda la información generada en el ensayo clínico.

Las BCP de ICH se refieren a la Confidencialidad como el no revelar a otros que no sean personal autorizado, información o propiedad del patrocinador o la identidad del sujeto.

La Declaración de Helsinki requiere como obligación del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

El Reglamento Federal de los EE.UU. define la información privada como cualquier información que una persona puede esperar de manera razonable que no se haga pública y cualquier información sobre el comportamiento que una persona puede esperar de manera razonable que no se observe o registre.

- 4. Identificable.** El Reglamento Federal de los EE.UU. define identificable significa que la identidad de la persona es o puede ser rápidamente averiguada por el investigador o puede ser relacionada con la información.
- 5. Riesgo Mínimo.** Para el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, investigaciones con riesgo mínimo comprenden ensayos o el registro de datos por medio de procedimientos diagnósticos de rutina (físicos o psicológicos). Por ejemplo, electrocardiograma, audiometría, termografía, tomografía, ultrasonografía, extracción dental cuando es indicada, extracción de sangre con frecuencia máxima de dos (2) veces por semana, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas individuales o grupales con las que no se manipula la conducta de las personas o medicamentos con registro sanitario, de empleo común y amplio margen terapéutico (utilizados con las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas)

Para el Reglamento Federal de los EE.UU. el riesgo mínimo significa **la probabilidad y magnitud de daño o incomodidad que se anticipa en la investigación que no es mayor que el riesgo que se encuentra en las actividades cotidianas o durante la realización de exámenes o pruebas físicas o psicológicas de rutina.**

6. Riesgo Mínimo para los Prisioneros. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no menciona riesgo mínimo para los prisioneros.

En el caso de investigaciones que involucren a prisioneros, los Reglamentos Federales de los EE.UU. definen el riesgo mínimo como la probabilidad y magnitud del daño físico o psicológico que normalmente se encuentra en las actividades cotidianas o en los exámenes médicos, dentales o psicológicos de rutina realizados en personas saludables.

Las políticas institucionales del NAMRU-6 no permiten la participación de prisioneros de guerra, ni de personas capturadas o detenidas como participantes humanos en una investigación.

7. Comité de Ética en Investigación (CEI). Según la Declaración de Helsinki, un Comité de Ética en Investigación en Investigación debe ser independiente del investigador, patrocinador u otro y debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental.

Según el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el Comité Institucional de Ética en Investigación es la instancia de la Institución debidamente constituida según regulaciones locales en concordancia con normas internacionales, integrada por profesionales de salud y otros, y miembros de la comunidad, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos en investigación y de exigir que el patrocinador o Investigador Principal brinde una garantía pública de esa protección a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos en investigación. No tiene fines de lucro.

De acuerdo con el Reglamento del Ministerio de Defensa de los EE.UU., la Regla Común y los reglamentos de la FDA, el CEI es un grupo de personas adecuadamente constituido que ha sido designado de manera formal para revisar y monitorear las investigaciones con participantes humanos. Recomienda la aprobación de protocolos, solicita modificaciones para aprobarlos o no los aprueba. El CEI también está autorizado para suspender o finalizar cualquier investigación que incurra en incumplimiento continuo de las normas nacionales e internacionales o sus propios hallazgos, determinaciones y requisitos. Además, el CEI puede suspender o finalizar la aprobación de un estudio que ha sido relacionado con daños graves e inesperados a los participantes humanos.

b. Tipos de Investigación con Participantes Humanos. Los siguientes ejemplos ilustran los tipos más comunes de investigación con participantes humanos. Estos son solamente ejemplos y no corresponden a todos los tipos de investigación con participantes humanos.

- 1. Investigación Clínica.** Involucra la evaluación de intervenciones biomédicas o de comportamiento relacionada con procesos de enfermedades o funcionamiento fisiológico normal. La investigación clínica a menudo, pero no siempre, incluye medicamentos, dispositivos o productos biológicos regulados por la FDA.
- 2. Investigación Biomédica.** Involucra investigaciones para (i) aumentar el conocimiento científico sobre la fisiología normal o anormal, estado o desarrollo de enfermedades; y (ii) evaluar la seguridad, eficacia o utilidad de un producto, procedimiento o intervención médica. Los ensayos de vacunas e investigaciones de dispositivos médicos son ejemplos de Investigaciones Biomédicas.
- 3. Investigación Social y del Comportamiento.** El objetivo de la Investigación Social y de Comportamiento es similar al de la Investigación Biomédica—establecer un cuerpo de conocimientos y evaluar las intervenciones—sin embargo el contenido y los procedimientos a menudo difieren. La Investigación Social y del Comportamiento que involucra a participantes humanos se centra en el comportamiento individual y grupal, procesos mentales o estructuras sociales y a menudo se obtienen datos mediante encuestas, entrevistas, observaciones, estudios de registros existentes y diseños experimentales que involucran la exposición a algún tipo de estímulo o intervención ambiental. (Ver también Capítulo 14, “Investigación Social y del Comportamiento.”)
- 4. Estudios Piloto.** Los estudios piloto son investigaciones preliminares para evaluar la factibilidad o para ayudar a generar una hipótesis (por ejemplo, proporcionar un mejor cálculo del tamaño de la muestra para estudios futuros). Los estudios piloto que involucran a participantes humanos son considerados como investigaciones con participantes humanos y requieren revisión del Comité de Ética en Investigación.
- 5. Investigación Epidemiológica.** Tiene como objetivo resultados específicos sobre la salud, intervenciones o procesos de la enfermedad e intenta obtener conclusiones sobre costo-efectividad, eficacia, intervenciones o prestación de servicios para las poblaciones afectadas. Algunas investigaciones epidemiológicas se realizan a través de programas de vigilancia, monitoreo y reporte—como aquellos utilizados en la Dirección General de Epidemiología, (DGE)—mientras que otras investigaciones epidemiológicas utilizan la revisión retrospectiva de registros médicos, de salud pública y/o otros. Debido a que la investigación epidemiológica a menudo involucra la evaluación agregada de datos, es posible que no sea necesario obtener siempre información individual identificable. Cuando este es el caso, la investigación puede calificar para una revisión expedita. En todos los casos, **será el CEI, no el investigador individual, quien determine cuándo se requiere la revisión del estudio.** (Ver también, Capítulo 16, “Consideraciones del CEI sobre el Diseño del Estudio”).
- 6. Investigación con Bancos de Muestras Biológicas, Tejidos y Bases de Datos.** Las investigaciones que utilizan datos o materiales almacenados (células,

tejidos, fluidos y partes del cuerpo) de seres humanos vivos que se pueden identificar de manera individual califican como investigaciones con participantes humanos y requieren la revisión del CEI. Cuando los datos o materiales son almacenados en un banco para ser utilizados en investigaciones futuras, el CEI debe revisar el protocolo con especial detalle en las políticas y procedimientos de almacenamiento para obtener, almacenar y compartir los datos, a fin de verificar el cumplimiento del proceso de consentimiento informado y para proteger la privacidad de los participantes y mantener la confidencialidad de los datos obtenidos. El CEI puede determinar entonces los parámetros bajo los cuales el banco de muestras puede compartir sus datos o materiales con, o sin, la revisión del CEI de los protocolos individuales.

7. Investigación Genética con Seres Humanos. Los estudios genéticos incluyen pero no se limitan a: (a) estudios de pedigrí (para descubrir los patrones hereditarios de una enfermedad y para catalogar el rango de los síntomas involucrados); (b) estudios de clonación posicional (para localizar e identificar genes específicos); (c) estudios de diagnóstico de ADN (para desarrollar técnicas para determinar la presencia de mutaciones específicas del ADN); (d) investigaciones sobre transferencia genética (para desarrollar tratamientos para enfermedades genéticas a nivel del ADN), (e) estudios longitudinales para relacionar las condiciones genéticas con resultados de salud, atención de salud o social, y (f) estudios sobre frecuencia genética. A diferencia de los riesgos presentes en muchos protocolos de investigación biomédica considerados por el CEI, los riesgos principales involucrados en los tres primeros tipos de investigación genética son riesgos de daño social o psicológico y no riesgos de lesiones físicas. Los estudios genéticos que generan información sobre los riesgos de salud personales de los participantes pueden crear ansiedad y confusión, pueden causar daño en las relaciones familiares y comprometer la capacidad del participante de obtener un seguro o un empleo. Para muchas investigaciones genéticas, estos riesgos psicológicos pueden ser lo suficientemente importantes como para requerir una revisión y discusión cuidadosa por parte del CEI.

c. Actividades de Vigilancia en Salud Pública o Respuesta a un brote en contraste con la Investigación con Participantes Humanos.

La vigilancia de la salud pública es la recopilación continua y sistemática de información, su análisis e interpretación que después es divulgada a aquellas personas a cargo de prevenir enfermedades y otras condiciones de salud.

Los investigadores deben presentar a la Oficina de RAP información sobre las actividades que involucran muestras biológicas o datos obtenidos de seres humanos o mediante interacción o intervención con seres humanos provenientes de este tipo de actividades de vigilancia de la salud pública. La solicitud se evaluará para determinar si la actividad cumple la definición de investigación con participantes humanos y requiere revisión del Comité Científico y del Comité de Ética en Investigación. (Ver Apéndices para los formatos y pautas).

En los casos donde el propósito de la actividad cambia después de que ésta ha comenzado (por ejemplo, los hallazgos de una actividad cuyo propósito era únicamente con fines internos posteriormente conllevan a querer generalizar y diseminar los resultados para una aplicación general, la actividad se vuelve investigación en el momento en que surje el propósito de generalizar sus hallazgos y se debe contactar al CEI inmediatamente. En esos casos, el CEI determinará las condiciones bajo las cuales el investigador puede alcanzar los objetivos relevantes de la investigación.

d. **Actividades de Control de Calidad en contraste con Investigación con Participantes Humanos.** Las actividades de Control de Calidad buscan medir la efectividad de los programas o servicios. Las actividades de Control de Calidad se consideran como investigación con participantes humanos, y requieren la revisión del CEI, cuando han sido diseñadas o intentan, por lo menos en parte, desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable.

Por otro lado, las actividades de Control de Calidad que han sido diseñadas únicamente para evaluar los programas internos, sin aplicación o generalización externa, por lo general no constituyen investigación con participantes humanos y por lo general no requieren revisión del CEI. Sin embargo, esta determinación no debe ser tomada por el investigador.

Por ejemplo, un médico de salud ocupacional realiza una revisión de los archivos del personal y luego contacta a los empleados para evaluar la efectividad de las medidas de prevención (por ejemplo, como una encuesta). Si el propósito único es mejorar las medidas de prevención dentro de la instalación, entonces la actividad no es investigación con participantes humanos. Si el propósito es compartir los resultados de la encuesta con otras instituciones, entonces esto puede ser considerado como una investigación con participantes humanos y requiere la revisión del CEI.

En los casos en que el propósito de la actividad cambia después de que ésta ha comenzado (por ejemplo, los hallazgos de una actividad cuyo único propósito era para fines internos del NAMRU-6 conlleva a un deseo de generalizar y diseminar los resultados para que sean aplicados fuera del NAMRU-6), la actividad se vuelve investigación en el momento en que surje el propósito de generalizar los hallazgos y es necesario comunicarse inmediatamente con el CEI. En esos casos, el CEI determinará las condiciones bajo las cuales el investigador puede llevar a cabo los objetivos relevantes de la investigación.

En caso de que surjan desacuerdos sobre si una actividad de Control de Calidad constituye investigación con participantes humanos, será el CEI, no el investigador individual, quien determine cuándo se requiere la revisión de dichas actividades.

e. **Actividades de Investigación en contraste con el Reporte de Casos Clínicos.** Por lo general, un reporte de caso clínico no es considerado como investigación debido a que generalmente no es “una investigación sistemática diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable”; por lo tanto, no requiere de la revisión del CEI. Además, la presentación de casos clínicos, ya sea en una conferencia o una publicación, la realiza el propio médico tratante quien ya ha identificado a su paciente y tiene acceso a los datos clínicos. Si la presentación

utiliza fotografías, iniciales o cualquier otra información que pueda identificar al paciente, entonces es necesario obtener un permiso por escrito o un consentimiento por separado para este propósito.

No parece existir un límite sobre el número de casos de los propios pacientes de un médico tratante que pueden formar parte de un reporte de casos y si se excede, la situación cambia a la categoría de revisión retrospectiva de casos clínicos que requerirá la aprobación del CEI. Usualmente un reporte de caso clínico que no es investigación resume un caso (ocasionalmente dos, o a lo sumo tres casos) para enfatizar una instancia particular de la enfermedad. Sin embargo, es la naturaleza del reporte, no el número total de casos, lo que determina si la actividad involucra o no investigación con participantes humanos. Un reporte de casos que no es investigación se limita a relatar una observación o una descripción del proceso de una enfermedad que tiene poca importancia científica y no está sujeto a un análisis científico. No se presenta como una investigación sistemática diseñada a contribuir al conocimiento generalizable. Un reporte de casos que no es investigación se debería presentar de forma tal que se puede diferenciar inmediatamente del reporte de una investigación, el cual generalmente contiene datos con análisis estadístico o por lo menos un análisis cualitativo sistemático que justifique el aspecto científico y las conclusiones y por lo tanto contribuya así al conocimiento general.

f. Actividades de Investigación en contraste con Servicios de Laboratorio. Las instalaciones y laboratorios del NAMRU-6 pueden ocasionalmente proporcionar pruebas u otros servicios a investigadores que no pertenecen al NAMRU-6 únicamente con propósitos que no sean de investigación, como laboratorio de referencia para control de calidad.

La sola prestación de dichos servicios no constituye investigación con participantes humanos para el NAMRU-6 y no requiere revisión del CEI, siempre y cuando se cumplan todas las siguientes condiciones:

- La investigación no se realiza en el NAMRU-6;
- La investigación no involucra la participación de personal o agentes del NAMRU-6 (e.g., como co-investigadores, en la planificación o el análisis o para recibir crédito en la publicación);
- Los servicios son genuinamente no colaborativos y no ameritan el reconocimiento profesional y privilegios de publicación;
- Los servicios respetan los estándares profesionales reconocidos de manera general para mantener la privacidad y la confidencialidad; y
- Los servicios se realizan bajo un contrato u otro tipo de acuerdo vigente.

Sin embargo, si el personal del NAMRU-6 está involucrado de tal manera que es más que proporcionar un servicio, entonces se requiere la revisión prospectiva y aprobación del CEI del NAMRU-6.

Capítulo 5

Responsabilidades para la Protección de los Participantes Humanos

La conducción ética de la investigación es una responsabilidad compartida. Requiere cooperación, colaboración y confianza entre los administradores, investigadores y personal de investigación del NAMRU-6, participantes que se enrolan en la investigación y miembros del Comité de Ética en Investigación y su personal de apoyo. En el Apéndice I se describe el organigrama del Programa de Protección de Participantes Humanos del NAMRU-6.

a. Responsabilidades Institucionales del NAMRU-6. Como parte de su compromiso de realizar investigaciones de manera responsable y ética, y en cumplimiento con lo estipulado en el Registro del CEI ante el INS-OGITT, el Registro de la Marina del Ministerio de Defensa de los EE.UU. y el Registro Federal (FWA) ante el Ministerio de Salud de los EE.UU., el NAMRU-6 ha desarrollado el presente Manual de Procedimientos para la protección de participantes humanos en investigación, incluyendo cómo el CEI realizará la revisión de las investigaciones, cómo los investigadores reportarán los problemas no anticipados al CEI, los entes reguladores adecuados y otros aspectos.

b. El Comandante del NAMRU-6. El Comandante del NAMRU-6 es la Autoridad Institucional Firmante ante los 3 registros (el Registro ante la OGITT, el Registro de la Marina de los EE.UU. y el Registro Federal ante el Ministerio de Salud de los EE.UU.) Por lo tanto, el Jefe del NAMRU-6 tiene la responsabilidad de supervisar la protección de los participantes humanos tal como se indica en el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos y en las regulaciones de la Marina de los EE.UU.:

1. Completar y documentar su capacitación inicial y continua en ética de la investigación y protección de participantes humanos.
2. Asegurar que todo el personal involucrado en la revisión, aprobación, apoyo, conducción o administración de la investigación con participantes humanos cuente con la educación y capacitación inicial y continua en ética de la investigación.
3. Asegurar que la decisión de una persona de participar en un estudio de investigación sea voluntaria y que esté protegida de cualquier influencia indebida.
4. Verificar, para cada estudio de investigación, que las otras instituciones involucradas en la investigación cuenten con las aprobaciones de sus respectivos CEIs. Solicitar la autorización (aprobación del CEI) de las institución/instituciones involucradas antes de autorizar el inicio de la investigación.

5. Contar con el Registro del Ministerio de Marina de los EE.UU firmado por el Director de Sanidad de la Marina de los EE.UU. y:
 - a. Contar con el Registro FWA (siglas en inglés) cuando la institución está involucrada en una investigación financiada o apoyada por el Ministerio de Salud de los EE.UU.
 - b. Verificar que todas las instituciones colaboradoras, nacionales e internacionales, cuenten con un registro ante el Ministerio de Marina de los EE.UU (DoD, DoN) (Nota: cualquier institución puede solicitar este registro)
 - c. Solicitar la renovación del registro cada vez que el Comandante de la Institución o el Presidente del CEI cambie, o cuando los procedimientos aplicables así lo determinen
6. Asegurar que el estudio de investigación tenga una revisión científica independiente antes de ser revisado por el CEI.
7. Asegurar la revisión ética de los estudios de investigación mediante el establecimiento de un CEI y el nombramiento de Presidente(s) y Vice-Presidente(s) para que revisen estos estudios; asimismo, mediante la aceptación de la revisión ética de otros CEIs establecidos bajo otros registros u otros CEIs independientes.
8. Ser el funcionario institucional que aprueba los estudios de investigación luego de haber recibido esa autorización de manera oficial
9. Puede aprobar los estudios de investigación únicamente después de la revisión y de la recomendación de aprobación proporcionada por su CEI
10. Puede aprobar los estudios de investigación únicamente después de la revisión y recomendación de aprobación del Presidente(s) o Vice-Presidente(s) de aquellas investigaciones que cumplen los criterios de revisión expedita.
11. Puede aprobar, solicitar modificaciones, desaprobar los estudios de investigación nuevos, solicitar la implementación de salvaguardas adicionales o referir el protocolo para que sea revisado y/o aprobado por una autoridad superior, luego de haber revisado y considerado, como mínimo, las actas de las reuniones del CEI firmadas o las recomendaciones escritas del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI en el caso de aquellas investigaciones que son revisadas de manera expedita.
12. Puede aprobar, solicitar modificaciones o desaprobar la continuación de estudios de investigación vigentes; solicitar salvaguardas adicionales, suspender o finalizar el protocolo en base a criterios específicos así como los hallazgos del CEI de una revisión periódica o las recomendaciones escritas del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI en el caso de aquellas investigaciones que son revisadas de manera expedita.

13. Referir los estudios de investigación en donde la Autoridad Institucional figura como investigador o miembro del equipo de investigación para que sean revisados y/o aprobados por una autoridad superior.
14. Mantener o incrementar las salvaguardas o condiciones especiales recomendadas por el CEI.
15. Debe apoyar las recomendaciones del CEI cuando éste recomienda la desaprobación de un estudio de investigación.
16. Proporcionar documentación oficial de revisión y/o aprobación a las instituciones que financian la investigación, patrocinadores, colaboradores y entidades regulatorias.
17. Enviar todos los estudios de investigación y toda la documentación de apoyo a la oficina del Director de Sanidad de la Marina de los EE.UU. para una revisión administrativa de nivel superior
18. Mantener registros adecuados de todos los estudios de investigación en un formato recuperable bajo el nombre “Archivos de los Protocolos” tal como se requiere.
19. Distribuir los recursos de manera apropiada a fin de cumplir con las responsabilidades de la Institución y con todos los lineamientos aplicables
20. Negociar acuerdos escritos entre CEIs de la(s) institución(es) participantes en el caso de estudios de investigación colaborativos. Obtener la aprobación de la línea jerárquica para estos acuerdos de colaboración entre CEIs establecidos.
21. Revisar y, si es adecuado, tomar acciones sobre cualquier alegato de incumplimiento en cuanto a la protección de los participantes humanos en investigación
22. Revisar y, si es adecuado, tomar acciones sobre cualquier alegato de conducta científica
23. Reportar las siguientes acciones al Director del Programa de Protección de Participantes Humanos de la Marina de los EE.UU. (DoN-HRPP, siglas en inglés), al Director de la OGITT, en caso de ensayos clínicos y al patrocinador(es) pertinente(s):
 - a. Problemas no anticipados que involucren riesgos a los participantes u otras personas, o eventos adversos graves
 - b. Todas las suspensiones o finalización de estudios de investigación previamente aprobados
 - c. El inicio de cualquier investigación sobre incumplimiento de la protección de los participantes humanos en investigación

- d. Los resultados de cualquier investigación sobre incumplimiento de la protección de los participantes humanos en investigación sin importar los hallazgos
 - e. El inicio de cualquier investigación sobre conducta científica
 - f. Los resultados de cualquier investigación sobre conducta científica sin importar los hallazgos
 - g. Todas las auditorías, investigaciones o inspecciones hechas a un ensayo clínico financiado por el Ministerio de Marina de los EE.UU.
 - h. Todas las auditorías, investigaciones o inspecciones hechas al Programa de Protección de Participantes Humanos de la Institución realizadas por una institución externa (por ejemplo, OGITT, FDA o la OHRP)
 - i. Toda la comunicación significativa entre las instituciones que realizan investigación y otros departamentos y agencias federales sobre cumplimiento y supervisión
24. Únicamente el Jefe del NAMRU-6 puede ser el patrocinador de un IND o un IDE

c. Directores y Jefes de Programas. En el NAMRU-6, los Directores y Jefes de Programas son las personas adecuadas para supervisar a los investigadores que están bajo su supervisión, así como también para determinar si los recursos como espacio, personal, etc., son apropiados para realizar la investigación de manera adecuada. Todas las solicitudes para revisión del CEI deben ser presentadas a través de la línea jerárquica del investigador.

d. Director del Programa de Administración de la Investigación (Director de RAP) El Director de RAP tiene la responsabilidad de administrar el Programa de Protección de Participantes Humanos del NAMRU-6, incluyendo las actividades del Comité de Revisión Científico (CRC) y el CEI. Sus funciones incluyen lo siguiente:

1. Asegurar que se obtengan de manera adecuada los registros institucionales de acuerdo con los procedimientos de la OGITT, la Marina de los EE.UU. y la OHRP.
2. Recomendar al Presidente del CEI y al Comandante del NAMRU-6 el nombramiento de miembros del CEI
3. Desarrollar y actualizar las políticas, procedimientos y formatos relacionados con la protección de los participantes humanos.
4. Establecer enlaces con otras instituciones para negociar los acuerdos de revisión de investigaciones.
5. Desarrollar, implementar y mantener programas de cumplimiento con las normas de integridad de la investigación y programas de capacitación para el personal de investigación del NAMRU-6

El Director del RAP también trabaja estrechamente con el Presidente, Vice-Presidente(s), miembros y personal del CEI e investigadores para asegurar el cumplimiento de las leyes y reglamentos nacionales e internacionales que aseguran la protección de los participantes humanos en la investigación. Finalmente, las responsabilidades del Director del RAP también incluyen:

6. Servir como la fuente principal sobre temas relacionados con el cumplimiento de las regulaciones,
7. Coordinar la comunicación con la OGITT y con la Oficina de Protección de Participantes Humanos de la Marina de los EE.UU (DoN-HRPP) sobre estudios con participantes humanos,
8. Responder las solicitudes de la OGITT y del DoN-HRPP o de cualquier otra autoridad,
9. Coordinar las visitas de inspección que realice la OGITT, el Ministerio de Marina de los EE.UU, la FDA o la OHRP.

e. Comité de Revisión Científica (CRC). El CRC es el comité del NAMRU-6 encargado de realizar la revisión científica de todas las investigaciones con participantes humanos realizadas por investigadores del NAMRU-6. La revisión del CRC se diferencia de la revisión del CEI en que ésta involucra la evaluación de la calidad científica de la investigación y las calificaciones del investigador. Todos los protocolos de investigación deben ser sometidos a una revisión científica antes de ser enviados al Comité de Ética en Investigación y el Presidente del CRC determinará si es adecuado aceptar la revisión científica de otra institución.

1. Miembros del CRC: El CRC está compuesto por personal tanto del NAMRU-6 como de otras instituciones, peruanos y extranjeros, que son investigadores principales o asociados y que son seleccionados en virtud a sus credenciales académicas, experticia en áreas determinadas y/o experiencia en investigación. La determinación de las calificaciones de los miembros es responsabilidad de cada director científico(s). Dentro de los miembros del CRC NAMRU-6, se incluye a todos los militares, GS, IPA, grants, personal contratado, peruanos y extranjeros.
2. Presidente del CRC: Un científico con adecuadas calificaciones será nombrado para que cumpla la función permanente de Presidente del Comité Científico. Asimismo, se puede nombrar a otros científicos del NAMRU-6 con amplia experiencia como Vice-Presidentes del CRC.
3. Miembros del CRC: Con la autorización de sus respectivas instituciones o supervisores y siempre y cuando no exista ningún conflicto de interés ya sea con todos los protocolos o con alguno de manera específica, se puede nombrar a científicos externos expertos en determinadas áreas como miembros del CRC del NAMRU-6. El Presidente del CRC será responsable del nombramiento de científicos internos y externos, expertos en determinadas áreas como miembros del CRC del NAMRU-6.

4. El Programa RAP pondrá a disposición de los miembros del CRC de manera continua materiales educativos sobre políticas relevantes, especialmente aquellas que pertenecen a los estándares para la conducción responsable de la investigación.
5. Procedimientos del CRC y temas relacionados: Los investigadores deben enviar a RAP todas sus propuestas de protocolos de investigación con participantes humanos y materiales relacionados a través de la línea jerárquica regular a fin de que sean revisadas por el CRC. Luego de recibir una nueva propuesta de investigación con participantes humanos, RAP la enviará para que sea revisada y aprobada por el CRC.

Luego de que RAP notifique que ha recibido los materiales para la revisión científica, previa consulta con el Presidente del CRC, se procederá a determinar cuales miembros del mismo son los más apropiados para realizar la revisión científica y posteriormente brindar la aprobación de los documentos recibidos. De aquellos miembros sugeridos, el Presidente del CRC nombrará y convocará un Panel de Revisión Científica (PRC) en un plazo de 3 días laborables a partir de la recepción de los materiales por parte de RAP. RAP proporcionará inmediatamente los materiales de revisión mediante cualquier medio posible.

Cada Panel de Revisión Científica estará compuesto por no menos de 2 miembros del CRC. A fin evitar cualquier percepción de conflicto de interés, ninguno de los miembros del PRC puede ser del mismo departamento(s) al que pertenece el investigador que solicita la revisión. El Presidente del CRC asegurará que todo PRC reciba el análisis estadístico adecuado y necesario. En caso que el Presidente del CRC sea uno de los investigadores en el protocolo que será revisado, un miembro del CRC con mayor experiencia asumirá la coordinación para esa revisión. En caso que tanto el Presidente del CRC como todos los miembros con mayor experiencia sean investigadores en el protocolo, entonces ese protocolo en particular será enviado al Comité Científico del NMRC para que sea revisado.

Cada Panel de Revisión Científica deberá completar su revisión en un plazo de 10 días laborables desde el momento en que recibieron el paquete de revisión por parte de RAP. Los resultados serán reportados directamente por cada miembro del PRC mediante comunicación interna con RAP. Luego, RAP enviará inmediatamente los resultados al Investigador del protocolo en revisión. Será responsabilidad de cada Investigador responder a todas las dudas que tuvieran los revisores sobre el aspecto científico del protocolo. Las modificaciones de los diseños propuestos y otros aspectos relacionados se procesarán de manera continua con los investigadores y el CRC hasta que se cumplan todos los requisitos o se retire el material. Para todas las acciones y procesos del CRC/PRC, personal específico de RAP llevará un sistema de monitoreo y mantendrá registros adecuados de las listas de verificación del PRC, comunicaciones escritas y archivos oficiales de los materiales relevantes.

Luego de obtener la revisión y aprobación del CRC, el Investigador puede enviar la versión final del protocolo de investigación a RAP para iniciar el proceso de revisión ética. RAP no recibirá ningún material para revisión del Comité de Ética en Investigación en Investigación si no cuenta con revisión y aprobación científica documentada.

RAP será responsable de agregar los requisitos de esta directiva en el adjunto (1) de la referencia (f)

El NAMRU-6 asegurará que las revisiones internas de protocolos de investigación incluyan la revisión y aprobación científica antes de ingresar a la revisión por el Comité de Ética en Investigación. El CEI del NAMRU-6 se proveerán con copias de la revisión científica revisen la documentación para su consideración y deliberación.

Si el Presidente del CRC considera apropiado, un protocolo de investigación puede ser revisado mediante procedimientos expeditos únicamente por él, el tiempo aproximado de revisión por lo general no excederá los cinco (5) días laborables.

6. Conflicto de Interés. El Presidente del CRC deberá abstenerse de revisar y aprobar un estudio de investigación en donde figura como investigador o que es presentado por un miembro de su personal, excepto para responder preguntas del CRC. En esos casos, un miembro del CRC con experiencia puede actuar como Presidente del CRC para dirigir el proceso de revisión y aprobación y para firmar la carta de aprobación.

f. Comité de Ética en Investigación (CEI). El Comité de Ética en Investigación del NAMRU-6 ha sido designado para revisar y monitorear de manera formal las investigaciones con participantes humanos con la finalidad de proteger los derechos y el bienestar de dichos participantes. Asimismo, supervisa y monitorea el cumplimiento de dichas medidas. De acuerdo con el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos y los reglamentos del Ministerio de Defensa de los EE.UU y la FDA, el CEI del NAMRU-6 recomienda la aprobación, solicita la modificación o desaprueba la investigación.

El CEI del NAMRU-6 revisa todas las investigaciones con participantes humanos realizadas (i) de manera total o parcial en el NAMRU-6; (ii) en lugares o instalaciones fuera del NAMRU-6 debidamente aprobadas; y/o (iii) por el personal del NAMRU-6 sin importar si la investigación es financiada o regulada por cualquier agencia gubernamental. Inicialmente, el CEI del NAMRU-6 revisará únicamente todos los protocolos nuevos y sus correspondientes acciones, defiriendo todas las revisiones de los protocolos anteriores al 2006 al Comité de Ética en Investigación del NMRC.

En circunstancias muy limitadas (por ejemplo, investigaciones colaborativas) y cuando se realicen investigaciones con otras agencias militares, el NAMRU-6 puede aceptar la revisión del Comité de Ética de la institución colaboradora en lugar de la revisión del CEI del NAMRU-6. (Ver también, Capítulo 10 sobre investigación colaborativa). En dichos casos, el NAMRU-6 continúa teniendo la responsabilidad

de monitorear la realización de la investigación en las instalaciones del NAMRU-6 por parte de su personal.

El CEI del NAMRU-6 debe reportar, tal como se detalla en el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos y en el de la Marina de los EE.UU., cualquier problema grave y no anticipado que involucre riesgos para los participantes u otras personas, incumplimiento grave o continuo, suspensiones o finalización de la aprobación del CEI al Jefe del NAMRU-6, a cualquier autoridad o comité relevante del NAMRU-6, a la OGITT en casos de ensayos clínicos, a su línea jerárquica, o a cualquier patrocinador o agencias regulatorias pertinentes.

g. Investigador Principal (IP). Como persona responsable de la implementación de la investigación, el IP tiene la responsabilidad directa de proteger a todos los participantes humanos de la investigación. Esta responsabilidad comienza con el diseño del protocolo, el cual debe reducir al mínimo los riesgos para los participantes y maximizar los beneficios de la investigación durante todo el estudio, incluyendo el proceso de consentimiento informado, sin importar qué miembro del equipo de investigación es el que realmente obtiene y documenta el consentimiento. Finalmente, el IP y todos los miembros del equipo de investigación deben cumplir con los hallazgos, determinaciones y requisitos del CEI.

Para las investigaciones internas financiadas por el Ministerio de Marina, un IP debe ser un empleado federal que se encuentre actualmente en actividad (uniformado o civil, del personal o practicante), contratado bajo la modalidad del Acta Intergubernamental de Personal (IPA, siglas en inglés), o un consultor que cumpla los requisitos establecidos. La condición de contratado o retirado no es suficiente para que una persona califique como IP para dicha investigación.

Para las investigaciones externas financiadas por otras fuentes, el IP debe cumplir los criterios establecidos por la institución que recibe el financiamiento.

El Investigador Principal debe:

- **Revisar los términos de los Registros ante la OGITT, el Registro FWA y el de la Marina de los EE.UU. el Manual de Procedimientos del Comité de Ética en Investigación o la Guía para Investigadores, los reglamentos y requisitos peruanos y del Ministerio de Defensa de los EE.UU para la protección de participantes humanos en la investigación, reglamentos relevantes del Ministerio de Salud de los EE.UU., la FDA, el Informe Belmont y las Buenas Prácticas Clínicas de ICH.**
- **Asegurar que en todo momento la investigación cumpla con todos los requisitos y reglamentos peruanos y de los EE.UU. y con las determinaciones del CEI del NAMRU-6.**
- **Obtener la determinación escrita sobre si la actividad propuesta es investigación con participantes humanos o si cumple los requisitos de exoneración.**

- Obtener primero la aprobación del Comandante del NAMRU-6 para comenzar la investigación.
- Asegurar que todas las investigaciones con participantes humanos que se realicen en el NAMRU-6 y/o durante horas oficiales de actividad hayan sido revisadas de manera prospectiva por el CEI del NAMRU-6 y aprobadas por el Comandante del NAMRU-6.
- Asegurar que la revisión periódica y aprobación del CEI de un estudio de investigación se realice en un plazo de tiempo adecuado.
- Asegurar que no se realice ningún cambio en una investigación previamente aprobada sin haber sido revisada y aprobada por el CEI del NAMRU-6 (excepto cuando sea necesario para eliminar los peligros aparentes e inmediatos para los participantes); y que ninguna investigación continúe más allá del periodo de aprobación establecido por el CEI.
- Asegurar que todos los documentos estén firmados por el Investigador y la línea jerárquica respectiva.
- Obtener el consentimiento informado de los participantes de la investigación o de su representante legal autorizado y proporcionarles una copia del consentimiento informado lleno antes del inicio de la investigación, excepto cuando el Comandante del NAMRU-6 haya aprobado una dispensa del documento de consentimiento informado.
- Asegurar que el CEI del NAMRU-6 sea notificado por escrito de manera oportuna sobre (i) cualquier lesión o problemas no anticipados que involucren riesgos para los participantes o para otras personas; (ii) cualquier evento adverso grave experimentado por cualquier participante; (iii) cualquier evento adverso reportado al patrocinador del estudio; y (iv) cualquier incumplimiento grave o continuo de los reglamentos y leyes vigentes o las determinaciones del CEI de las cuales tenga conocimiento; y (v) las desviaciones del protocolo de las cuales el investigador tenga conocimiento.
- Reportar todos los eventos a la Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos (DSMB, siglas en inglés) o al Comité de Monitoreo de Datos (DMC, siglas en inglés), si existe alguno, y proporcionar un resumen de los hallazgos del DSMB/DMC al CEI del NAMRU-6.
- Mantener un registro completo y exacto de todas las comunicaciones con el CEI del NAMRU-6, el patrocinador y cualquier agencia regulatoria y tenerlos disponibles para proporcionarlos a la Autoridad Institucional del NAMRU-6 y/o delegar inmediatamente si se solicita.
- Preparar el reporte final para el CEI del NAMRU-6 y para el patrocinador dentro de los 90 días después de haber finalizado o discontinuado un proyecto de investigación o después del retiro de la determinación de exoneración de un estudio de investigación.

- Proporcionar copias al CEI del NAMRU-6 de cualquier reporte o comunicación de cualquier agencia regulatoria o supervisora, la OGITT, DoN-HRPP, OHRP, o FDA, que supervise la protección de los participantes humanos sobre el estudio en el que participan.

Sin la aprobación requerida de una investigación con participantes humanos, el IP no debe destinar o utilizar los fondos para:

- (1) Enrolar a los participantes en un estudio, obtener datos, analizar datos o analizar las muestras obtenidas de los participantes del estudio de investigación;
- (2) Presentar la información obtenida en la investigación mediante publicación, presentación de resúmenes, presentación en reuniones u otros medios;
- (3) Financiar viajes para realizar el estudio de investigación o para actividades directamente relacionadas con la participación de los voluntarios humanos;
- (4) Financiar cualquier otra actividad para la cual se requiere la aprobación del protocolo de investigación para la inclusión de participantes humanos.

En resumen, sin la aprobación del CEI, el Investigador Principal no debe realizar ninguna actividad del estudio de investigación con participantes humanos.

Sin embargo, se permiten la realización de actividades preliminares que normalmente se requieren para el planeamiento e implementación de un estudio, antes de iniciar la participación activa o el enrolamiento de los participantes.

Si el investigador deja el NAMRU-6, los registros originales de la investigación se deben guardar en las instalaciones del NAMRU-6. Además, el investigador debe presentar una enmienda del protocolo para cambiar el nombre del Investigador Principal, según sea adecuado.

Según el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, Título IV, Capítulo 4, Artículo 49, únicamente las siguientes personas pueden cumplir el rol de Investigador Principal:

- (1) Médico o dentista que realiza un estudio de investigación en su área de especialización o competencia, quien debe estar registrado en la organización profesional correspondiente.
- (2) Debe contar con suficiente tiempo como para realizar el ensayo clínico de manera adecuada y dentro de los límites de tiempo establecidos.
- (3) Debe conocer las Buenas Prácticas Clínicas y el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos.

h. Investigador Responsable del NAMRU-6. Si el Investigador Principal no es parte del personal del NAMRU-6, entonces es necesario designar un Investigador Responsable del NAMRU-6. El Investigador Responsable del NAMRU-6 servirá como punto de contacto para la investigación presentada al CEI del NAMRU-6 y será responsable de la realización de la investigación en el NAMRU-6. De manera específica, el Investigador Responsable del NAMRU-6 se encarga de asegurar el cumplimiento de los reglamentos y leyes vigentes del Perú y de los EE.UU., así como también las políticas y procedimientos del NAMRU-6 para la protección de los participantes humanos.

i. Co-Investigadores (o Investigadores Asociados). Los Co-investigadores son personas que contribuyen de manera significativa en la elaboración y/o realización de un estudio de investigación. Los Co-investigadores trabajan bajo la supervisión del Investigador Principal y/o el Investigador Responsable del NAMRU-6.

j. Otros Miembros del Equipo de Investigación. Todos los miembros del equipo de investigación son responsables de la protección de los participantes humanos en la investigación. Los coordinadores de estudio, enfermeras, asistentes y cualquier otro miembro del equipo de investigación tienen la obligación de cumplir todas las determinaciones y procedimientos del CEI; ceñirse de manera rigurosa a todos los requisitos del protocolo de investigación; informar a los investigadores sobre todas las reacciones adversas o problemas no anticipados que involucran riesgos para los participantes u otras personas; supervisar que el proceso de consentimiento informado se realice de manera adecuada; y tomar todas las medidas necesarias para proteger la seguridad y bienestar de los participantes.

Los investigadores en cualquier nivel son responsables de notificar oportunamente al CEI del NAMRU-6 sobre cualquier incumplimiento grave o continuo de los requisitos y leyes vigentes o las determinaciones del CEI del NAMRU-6 de los que tengan conocimiento, estén o no involucrados en la investigación. Los investigadores también pueden notificar al Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI o al Director del RAP directamente sobre cualquier preocupación de incumplimiento.

k. Participantes Humanos. Se espera que los participantes de la investigación hagan el mayor esfuerzo para comprender la información proporcionada por los investigadores de tal manera que puedan tomar una decisión informada sobre su participación en el uso pleno de sus facultades. Asimismo, mientras participen en el estudio, deben hacer todos los esfuerzos razonables para cumplir con los requisitos del protocolo e informar a los investigadores sobre cualquier problema no anticipado que pueda surgir. Los participantes siempre tienen el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo sin penalidad o pérdida de los beneficios a los que tendría derecho fuera de esa investigación.

l. Comités Institucionales Adicionales. El NAMRU-6 requiere que todas las investigaciones con participantes humanos sean también revisadas por el (b) Comité Institucional de Bioseguridad si la investigación utiliza ADN recombinante.

El Comandante del NAMRU-6 puede establecer obligaciones de proporcionar informes adicionales entre el CEI del NAMRU-6 y otras autoridades, incluyendo el Director de RAP u otros Comités, según sea adecuado.

Capítulo 6

Rol y autoridad del CEI

El Comité de Ética (CEI) es un grupo debidamente constituido y designado de manera formal encargado de revisar y monitorear todas las investigaciones con participantes humanos.

a. **Protección de los Participantes Humanos según el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos y otros reglamentos de los EE.UU.** El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, la Regla Común y el Reglamento de la Marina de los EE.UU. requieren que todas las instituciones que realicen investigación con participantes humanos cuenten con un registro por escrito para la protección de los participantes humanos y que designen uno o más Comités de Ética (CEIs) para la revisión de sus investigaciones con participantes humanos.

El CEI del NAMRU-6 debe cumplir con los requisitos de todas las agencias regulatorias relevantes incluyendo la Oficina General de Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud del Perú, el DON HRPP y otras oficinas del Ministerio de Defensa de los EE.UU, la Oficina de Protección de Participantes Humanos en la Investigación (OHRP) del Ministerio de Salud de los EE.UU. y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). El CEI del NAMRU-6 debe proporcionar al Comandante de la Institución copias de cualquier reporte o comunicación recibido por dichas agencias o enviados a las mismas.

b. **Supervisión del CEI del NAMRU-6.** El Comandante del NAMRU-6, que cumple la función de Comandante o Autoridad Institucional, es responsable de supervisar el cumplimiento de los reglamentos y leyes relacionadas con las investigaciones con participantes humanos realizadas bajo el auspicio del NAMRU-6. El Comandante del NAMRU-6 tiene la autoridad de proporcionar la aprobación final para el inicio de un estudio que ha sido recomendado para aprobación por el CEI, o la desaprobación de un estudio que ha sido recomendado para aprobación por el CEI. El Comandante del NAMRU-6 no puede cambiar una decisión del CEI de desaprobación ni puede imponer menos medidas de protección para los participantes humanos en un proyecto que no tiene recomendación de aprobación del CEI. La determinación tomada por el Comandante del NAMRU-6 se comunicará al CEI a través de la agenda de la reunión.

El CEI del NAMRU-6 enviará de manera regular copias de las actas de sus reuniones, que incluirán información sobre los hallazgos y acciones del CEI, al Jefe del NAMRU-6 para que las revise. El CEI del NAMRU-6 debe reportar cualquier problema no anticipado que involucre riesgos para los participantes o para otras personas a la Autoridad Institucional del NAMRU-6 para que se reporten a la OGITT, a DON-HRPP u otras agencias a través de la cadena de mando adecuada, según se requiera.

- Todas las suspensiones o finalizaciones de estudios de investigación previamente aprobados

- El inicio de investigaciones de alegatos de incumplimiento de la protección de los participantes humanos
- Problemas no anticipados que involucran riesgos a participantes humanos u otras personas
- Eventos adversos graves
- Todas las auditorías, investigaciones o inspecciones del Programa de Protección de Participantes de la Institución realizadas por una entidad externa (por ejemplo, OGITT, FDA u OHRP); y
- Cualquier comunicación importante entre las instituciones que realizan la investigación y los departamentos o agencias federales sobre cumplimiento y supervisión.

El CEI del NAMRU-6 enviará de manera regular copias de las actas de sus reuniones y documentación que apoye sus hallazgos al DON HRPP, a través de la cadena de mando, para la revisión por parte del nivel administrativo superior.

c. **Propósito y Misión del CEI.** La responsabilidad principal del CEI es proteger los derechos y bienestar de los participantes humanos involucrados en investigación. Al hacer esto, el CEI supervisa la investigación con participantes humanos para determinar si se realiza de manera ética y en cumplimiento de los reglamentos vigentes, los memorandos de acuerdo (por ejemplo, acuerdos de revisión conjunta de estudios de investigación) y el manual de procedimientos del NAMRU-6 para proteger a los participantes humanos.

El CEI del NAMRU-6 cumple estas responsabilidades realizando una revisión prospectiva y periódica de las investigaciones con participantes humanos, incluyendo la revisión de protocolos y solicitudes o propuestas de financiamientos (sin importar la fuente del financiamiento), el proceso de consentimiento informado, los procedimientos utilizados para enrolar a los participantes y cualquier evento adverso o problema no anticipado reportado al CEI. La revisión prospectiva y la aprobación de la investigación o cambios en una investigación previamente aprobada asegura que ninguna investigación se inicie sin la revisión del CEI del NAMRU-6 y la aprobación del Comandante del NAMRU-6.

d. **Alcance de la Autoridad de Revisión del CEI.** El CEI del NAMRU-6 tiene autoridad para tomar cualquier acción necesaria a fin de proteger los derechos y bienestar de los participantes humanos que formen parte del programa investigación del NAMRU-6. Siguiendo los reglamentos nacionales e internacionales, el CEI del NAMRU-6 tiene autoridad para:

- Recomendar la aprobación, solicitar modificaciones o desaprobación de la investigación con participantes humanos.
- Suspender o finalizar una investigación debido al incumplimiento continuo de los reglamentos o sus propios hallazgos, determinaciones y requisitos. Además, el CEI puede suspender o finalizar la aprobación de una

investigación que ha estado relacionada con un daño o lesión grave e inesperada a los participantes.

- Observar y monitorear la investigación realizada por el NAMRU-6 en todos los aspectos que considere necesarios para proteger a los participantes humanos.

El NAMRU-6 tiene autoridad para prohibir la realización de cualquier investigación dentro sus instalaciones o realizada por su personal que considere inadecuada para sus intereses (por ejemplo, investigaciones no consistentes con la misión del NAMRU-6; investigaciones que requieren habilidades o recursos que no están disponibles de manera inmediata; o investigaciones que pueden dar como resultado riesgos inaceptables para sus intereses financieros o su reputación).

Tal como lo establece el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, Título IV, Capítulo 7, Artículos 59 y 60 de su modificatoria, las siguientes son las funciones de los CEIs en el Perú:

- Evaluar los métodos, así como también los aspectos legales y éticos de la investigación
 - Evaluar las enmiendas de una investigación aprobada
 - Evaluar la idoneidad del Investigador Principal y su personal
 - Evaluar la idoneidad de las sedes del estudio
 - Supervisar los protocolos de investigación que han sido autorizados por el Instituto Nacional de Salud, desde el inicio hasta el envío del informe final y verificar que los informes finales se envíen en intervalos adecuados dependiendo del riesgo para los participantes humanos, y como máximo cada año.
 - Evaluar los eventos adversos y los informes de seguridad internacionales enviados por el investigador principal, el patrocinador o la Organización de Investigación por Contrato
 - Suspender un ensayo clínico, de manera temporal o permanente, cuando existe evidencia de que los participantes han sido expuestos a un riesgo no controlado que afecte su vida, salud, seguridad u otro aspecto, tal como lo establece el manual de procedimientos del CEI
- 1. Requisito para la Revisión Retrospectiva y la Aprobación.** Todas las investigaciones con participantes humanos realizadas dentro de las instalaciones del NAMRU-6, utilizando recursos del NAMRU-6, con personal del NAMRU-6 como participantes, y/o realizadas por su personal deben ser revisadas de manera retrospectiva y aprobada por el CEI del NAMRU-6. Ninguna investigación con participantes humanos debe iniciarse o continuar en ningún espacio del NAMRU-6 o por ningún

empleado del NAMRU-6 sin la aprobación prospectiva del Comandante del NAMRU-6.

2. **Para Agregar una Nueva Sede de Estudio a un Protocolo Previamente Aprobado.** Cualquier componente o investigador del NAMRU-6 que desee agregar una nueva sede de estudio a un protocolo existente y aprobado por el CEI, debe enviar la solicitud con todos los materiales requeridos al CEI del NAMRU-6 para una revisión prospectiva y su aprobación.
 3. **Autoridad para Tomar Determinaciones.** El CEI del NAMRU-6 tiene autoridad para tomar cualquier acción necesaria para proteger los derechos y el bienestar de los participantes humanos involucrados en una investigación del NAMRU-6.
 4. **Poder para Suspender o Finalizar el Enrolamiento.** El CEI del NAMRU-6 puede suspender o finalizar el enrolamiento y/o participación en curso de los participantes humanos en una investigación según lo considere necesario para proteger a dichos participantes, especialmente al producirse incumplimiento grave o continuo de las normas o reglamentos.
 5. **Casos de Incumplimiento Grave o Continuo.** Cuando existe incumplimiento grave o continuo, el CEI del NAMRU-6 puede: (i) descalificar al investigador para que realice un proyecto de investigación en particular o cualquier investigación en la institución; (ii) requerir educación y capacitación sobre ética y reglamentos para la protección de participantes humanos; o (iii) tomar cualquier otra medida razonable y adecuada que fuera necesaria para proteger a los participantes humanos en investigación. (Ver también Capítulo 19, “Manejo de Alegatos sobre Incumplimiento Grave o Continuo.”)
 6. **Acceso a la Documentación Reglamentaria.** Todas las personas que realizan investigación en las instalaciones del NAMRU-6 y todas las personas que actúan como empleados del NAMRU-6 sin importar donde se encuentren, deben proporcionar inmediatamente al CEI del NAMRU-6 copias de cualquier informe, hallazgos de auditorías o comunicación de cualquier agencia reguladora (como la OGITT, OHRP o la FDA) que esté relacionada con la protección de participantes humanos en investigaciones en las cuales se encuentran involucrados. El CEI revisará dicha comunicación para determinar si es necesario tomar alguna acción para proteger a los participantes humanos.
 7. **Acceso a las Autoridades Institucionales.** El CEI del NAMRU-6 o cualquiera de sus miembros puede informar sobre cualquier tema directamente a la Autoridad Institucional del NAMRU-6 o al Director del Programa de Administración de la Investigación cuando sea conveniente.
- e. **Autoridad de Aprobación de la Institución.** Para las investigaciones realizadas por personal de la Marina de los EE.UU., la autoridad de revisión y la autoridad de aprobación constituyen dos responsabilidades. El Comandante del NAMRU-6 cumple el papel de Autoridad que da la Aprobación en el NAMRU-6. En

ausencia del Comandante del NAMRU-6, el Jefe Interino puede cumplir el rol de Autoridad que da la Aprobación siempre y cuando haya cumplido los requisitos de capacitación y educación requeridos para los funcionarios institucionales y autoridades aprobatorias.

El Presidente y Vice-Presidente(s) del CEI del NAMRU-6 tienen autoridad de revisar y aprobar las investigaciones elegibles para revisión expedita. Todas las acciones realizadas vía procedimientos expeditos deben ser reportadas al CEI en la siguiente reunión convenida del comité. El CEI y el Comandante del NAMRU-6 pueden solicitar información o revisión adicional a fin de proteger a los participantes.

f. Relaciones del CEI dentro del NAMRU-6. El CEI del NAMRU-6 puede solicitar que la investigación con participantes humanos sea revisada también por otros comités del NAMRU-6 según sea adecuado, incluyendo el Comité Científico y el Comité Institucional de Bioseguridad, o lo que se necesite, etc.

g. Apelación de las Determinaciones del CEI. Ningún otro comité ni funcionario del NAMRU-6 puede descartar o invalidar una determinación del CEI del NAMRU-6 de desaprobar o solicitar modificaciones en una investigación con participantes humanos. Ningún comité o funcionario del NAMRU-6 puede permitir la realización de una investigación con participantes humanos que no ha sido aprobada por un Comité de Ética en Investigación oficialmente designado por el NAMRU-6. El CEI del NAMRU-6 debe proporcionar al investigador un reporte escrito sobre las razones para desaprobar o solicitar modificaciones en una investigación propuesta y debe proporcionarle una oportunidad para responder en persona, por tele-conferencia o por escrito. El CEI del NAMRU-6 evaluará las respuestas del investigador antes de tomar una determinación final.

h. Relación del CEI del NAMRU-6 con Otras Instituciones. El CEI del NAMRU-6 puede ser designado para revisar una investigación cubierta bajo el Registro FWA de otra institución únicamente con el acuerdo escrito del Jefe Institucional del NAMRU-6 y cumpliendo los requisitos aplicables. Dicha designación debe estar acompañada por un acuerdo escrito especificando las responsabilidades de la institución y su CEI bajo el Registro FWA de la otra institución. El CEI del NAMRU-6 no tiene autoridad, ni responsabilidad, sobre la investigación realizada en otras instituciones en ausencia de dicho acuerdo escrito.

i. Relación del CEI del NAMRU-6 y los Patrocinadores de un IND/IDE. A menos que el patrocinador de un Medicamento Nuevo en Investigación (IND) o una Exoneración de un Dispositivo en Investigación (IDE) o el CEI lo soliciten de manera específica, no se proporcionará ninguna notificación escrita de las decisiones del CEI al patrocinador del IND/IDE. El Investigador Principal es el vínculo de comunicación entre el CEI y el patrocinador para este propósito. Para los artículos en prueba regulados por la FDA, dicho vínculo se establece cuando el IP y el patrocinador firman la Declaración del Investigador, formato 1572 de la FDA.

j. Revisión Administrativa Superior. Para las investigaciones realizadas por el personal de la Marina de los Estados Unidos, una revisión administrativa superior se define como una revisión de los protocolos de investigación posterior a su

aprobación con la finalidad de mejorar y garantizar su calidad. La revisión evaluará que el CEI del NAMRU-6 haya cumplido todos los requisitos necesarios estipulados en los reglamentos pertinentes. Es necesario realizar este tipo de revisión de todos los protocolos nuevos, revisiones periódicas, enmiendas, desviaciones, problemas no anticipados para los participantes u otras personas, eventos adversos e informes finales.

En base a esta revisión, el Director de Sanidad de la Marina de los EE.UU puede solicitar modificaciones o información, suspender o finalizar la investigación.

k. Iniciativas Continuas de Monitoreo. El CEI del NAMRU-6 es responsable de revisar todos los hallazgos de las auditorías u otros reportes (reportes del monitor médico, de la DSMB o el DMC) relacionados con cualquier investigación del NAMRU-6. Al hacer esto, el CEI del NAMRU-6 debe determinar y documentar en sus registros si es necesario o no tomar medidas correctivas. Esto se puede realizar mediante procedimientos expeditivos, excepto cuando sea necesario realizar un cambio mayor que el mínimo a fin de proteger a los participantes humanos entonces la revisión estará a cargo del CEI en pleno.

Además de los reportes regulares al CEI, el programa de monitoreo continuo del NAMRU-6 también incluye las siguientes iniciativas:

- 1. Auditorías de los Archivos de Protocolos del Investigador.** El Programa RAP, en colaboración con el Presidente del CEI realizarán auditorias de los archivos de protocolos de por lo menos 6 de los investigadores o del 20% de los archivos del CEI, o lo que sea mayor, anualmente. La auditoria consistirá en reunirse con el investigador, realizar una auditoria de los consentimientos informados firmados y revisar la documentación de sus protocolos de investigación a fin de verificar que el investigador mantenga, como mínimo, los siguientes documentos de investigación:
 - Carta de aprobación, incluyendo la aprobación del Comandante del NAMRU-6, para iniciar la investigación (incluyendo la garantía de exención.
 - Documentos de capacitación y entrenamientos.
 - Carta de aprobación del Comité Revisor Científico.
 - Protocolo de investigación aprobado con numero de versión y fecha.
 - Instrumentos, cuestionarios, formatos de recolección de datos. CRF, enrolamiento, materiales de avisos, o cartas de presentación.
 - Hojas de información de los participantes.
 - Aprobación documentos de consentimiento por el CEI, con fecha de expiración y sello del CEI al final, con traducción al idioma extranjero.

- Permiso de los padres (igual que el anterior) con traducción al idioma extranjero.
- Asentimiento del Menor de Edad (igual que el anterior) con traducción al idioma extranjero.
- Curriculums Vitae
- Documentos relacionados con la FDS, si aplica
 - Carta de la FDA por el IND o IDE
 - Formulario de la FDA 1571
 - Formulario de la FDA 1572
 - Manual del investigador, Manual del investigador de drogas (BID)
- Documentos de colaboración de apoyo – formularios de documentos aprobados de otras instituciones colaboradoras cuando aplique.
- Respaldo del comando – documentos de recomendación que respalden el protocolo de investigación cuando aplique.
- Acuerdos de apoyo a la investigación (Acuerdo de revisión de investigación conjunta, Memorando de entendimiento, Memorandos de Acuerdos, CRADA, etc), cuando aplique.
- Extracto de las actas del CEI

La auditoría también verificará que los documentos y base de datos de la investigación se guarden de manera segura a fin de mantener la privacidad y confidencialidad tal como se describe en el protocolo de investigación.

Además, la auditoría también puede incluir verificar que los investigadores estén siguiendo de manera adecuada las opciones seleccionadas sobre el uso futuro de las muestras, etc., tal como se establece en el protocolo y en el documento de consentimiento informado.

- 2. Programa de Aprobación de Publicaciones.** El NAMRU-6 requiere que todos los manuscritos, resúmenes y presentaciones relacionados con investigaciones con participantes humanos sean revisados y aprobados por el Comandante del NAMRU-6. El Programa RAP se encarga de administrar el Programa de Aprobación de Publicaciones del NAMRU-6. Como parte del proceso de aprobación, el Programa RAP comparará la publicación con los protocolos de investigación aprobados.. Cualquier discrepancia será reportada al Presidente del CEI y al Comandante del NAMRU-6.

(Ver también Capítulo 19, “Manejo de Alegatos de Incumplimiento Grave o Continuo”)

3. Auto Evaluación y Monitoreo del CEI. El CEI del NAMRU-6 realizará auto evaluaciones de manera regular a fin de identificar las áreas de revisión y operación que pueden requerir mejoramiento y reforzamiento. Por lo menos una vez al año, el CEI revisará sus manuales de procedimientos y hará todas las recomendaciones necesarias para su mejoramiento. El CEI del NAMRU-6 utilizará herramientas de evaluación de la OHRP y la FDA como documentos guías.

Capítulo 7

Estructura y Composición del Comité de Ética en Investigación en Investigación (CEI)

El CEI del NAMRU-6 deberá contar con suficiente experiencia para revisar una amplia variedad de investigaciones en las que el NAMRU-6 generalmente se encuentra involucrado, deberá tener suficientes conocimientos sobre los reglamentos y normas relevantes y se mantendrá imparcial y objetivo en todas las revisiones que realice.

a. Requisitos para conformar el CEI. De acuerdo con el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el Reglamento del Ministerio de Defensa de los Estados Unidos, la FDA y los requisitos adicionales del Ministerio de Marina de los Estados Unidos, el CEI del NAMRU-6 debe cumplir los siguientes requisitos:

- El CEI debe estar conformado por 5 miembros como mínimo.
- Los miembros del CEI deben poseer diferentes antecedentes profesionales a fin de promover una revisión completa y adecuada de las investigaciones normalmente realizadas en el NAMRU-6 o por sus investigadores. Por ejemplo, si se realiza una investigación regulada por la FDA en el NAMRU-6, la FDA requiere la presencia de un médico colegiado en el CEI. Según el Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú, solamente médicos u odontólogos podrán desempeñarse como investigadores principales en ensayos clínicos en el Perú.
- El CEI debe estar constituido por miembros de diversas razas, sexos, bagaje cultural y sensibilidad hacia temas de la comunidad a fin de promover el respeto por las decisiones y consejos del CEI para salvaguardar los derechos y el bienestar de los participantes humanos.
- Los miembros del CEI deben ser personas capaces de determinar sobre la aceptabilidad de una investigación propuesta en términos de compromisos institucionales, reglamentos, leyes vigentes y estándares de conducta y práctica profesional.
- El CEI del NAMRU-6 no estará constituido exclusivamente por miembros de una sola profesión.
- El CEI del NAMRU-6 incluirá por lo menos a un miembro cuyo interés principal se encuentre en el campo científico.
- El CEI del NAMRU-6 incluirá por lo menos a un miembro cuyo interés principal no se encuentre en el campo científico. Esta persona deberá estar siempre presente a fin de lograr el quórum. (Ver discusión sobre el quórum)

- El CEI del NAMRU-6 deberá incluir por lo menos un miembro que no esté afiliado de ninguna manera con el NAMRU-6 y que no sea familiar directo de una persona afiliada a él.
- El NAMRU-6 deberá incluir por lo menos un miembro militar en actividad.
- Según normas institucionales, los miembros del CEI deben ser empleados del gobierno federal de los EE.UU., personas designadas bajo el Acta Intergubernamental de Personal (IPA, siglas en inglés) o consultores que cumplan con los requisitos.

- b. Nombramiento, duración del nombramiento y deberes de los miembros del CEI.** Los nuevos miembros del CEI del NAMRU-6 son nombrados por el Director del Programa RAP y el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI y formalmente nombrados por el Comandante del NAMRU-6. El Comandante del NAMRU-6 debe nombrarlos de manera oficial y por escrito. Los miembros ejercen por periodos de 2 años y pueden ser nombrados nuevamente de manera indefinida.

Los miembros son responsables de asegurar que se protejan los derechos y el bienestar de los participantes de la investigación. Asimismo, votan para aprobar, solicitar modificaciones, postponer la decisión o desaprobar las investigaciones evaluadas por el CEI. Se espera que estos miembros asistan de manera regular a las reuniones del CEI, que cumplan la función de revisores principales y secundarios de las investigaciones que se encuentran dentro de su área de experiencia y cumplir la función de revisores generales de todas las investigaciones que se discutan en las reuniones acordadas. También se puede solicitar a los miembros que formen parte de otros sub-comités, auditorías y capacitación siempre y cuando no exista conflicto de interés con las responsabilidades del CEI.

Cualquier miembro del CEI del NAMRU-6 puede ser retirado por el Comandante del NAMRU-6 (i) por no cumplir los deberes de ser miembro del CEI, incluyendo por no asistir por lo menos a 2/3 de las reuniones del CEI realizadas en un periodo de 12 meses; o (ii) por inconducta científica o conflicto de interés. Como requisito del CEI del NAMRU-6, los miembros alternos también deben asistir por lo menos a 2/3 de las reuniones del CEI realizadas en un periodo de 12 meses.

- c. Nombramiento del Presidente del CEI, duración de ejercicio y deberes. El/la Presidente(a) del CEI del NAMRU-6 es nombrado de manera formal y por escrito por el Comandante del NAMRU-6. Su nombramiento se reflejará en su descripción de puesto indicando el porcentaje de su tiempo oficial que dedicará a los temas relacionados con el CEI. Además de las responsabilidades como miembro del CEI, el Presidente del CEI tiene las siguientes responsabilidades principales:**

- Dirigir cada reunión de manera ordenada. Es responsable de dirigir la reunión, asegurando que cada proyecto sea revisado de manera completa y adecuada y que el CEI tome una decisión sobre cada propuesta y que estas decisiones sean comunicadas a las personas que presentaron la propuesta.

- Revisar y recomendar la aprobación del estudio de investigación utilizando procedimientos expeditos de acuerdo con los reglamentos
- Revisar, según sea necesario y sea delegado por el CEI en circunstancias adecuadas, las respuestas de los investigadores para determinar si han respondido de manera adecuada a las preguntas del CEI a fin de permitir la aprobación utilizando procedimientos de revisión expedita y sin necesidad de devolver el protocolo para que sea revisado por todo el comité en pleno.
- Firmar la correspondencia a nombre del CEI.
- Recomendar al Jefe del NAMRU-6 el nombramiento del Vice-Presidente(s). El Vice-Presidente(s) será un miembro con experiencia del CEI que asumirá las responsabilidades del Presidente durante cualquier periodo en que él se encuentre ausente.
- Revisar las políticas y manuales de procedimientos del CEI por lo menos de manera anual a fin de confirmar el cumplimiento de todos los requisitos nacionales e internacionales para la protección de los participantes humanos en investigación.

El Comandante del NAMRU-6 puede retirar a cualquier persona del cargo de Presidente del CEI (i) por incumplimiento de los deberes arriba mencionado y los deberes como miembro del CEI, incluyendo no asistir a por lo menos 2/3 de las reuniones del CEI realizadas en un periodo de 12 meses; o (ii) por conducta científica o conflicto de interés.

d. Nombramiento del Vice-Presidente del CEI, duración de ejercicio y deberes. El Vice-Presidente del CEI del NAMRU-6 es nombrado de manera formal y por escrito por el Jefe del NAMRU-6 y tiene derecho de voto. Si el Vice-Presidente es un empleado del NAMRU-6, entonces su nombramiento se reflejará en su descripción de puesto indicando el porcentaje de su tiempo oficial que dedicará a los temas relacionados con el CEI. Además de las responsabilidades como miembro del CEI, el Vice-Presidente del CEI tiene las siguientes responsabilidades principales:

- Dirigir cada reunión del CEI en ausencia del Presidente. Es responsable de dirigir la reunión en reemplazo del Presidente.
- Revisar y recomendar la aprobación del estudio de investigación utilizando procedimientos expeditos de acuerdo con los reglamentos
- Revisar, según sea necesario y sea delegado por el CEI en circunstancias adecuadas, las respuestas de los investigadores para determinar si han respondido de manera adecuada a las preguntas del CEI a fin de permitir la aprobación utilizando procedimientos de revisión expedita y sin necesidad de devolver el protocolo para que sea revisado por todo el comité en pleno.
- Firmar la correspondencia a nombre del CEI.

- Recomendar al Comandante del NAMRU-6 el nombramiento de miembros del CEI.
- Revisar el manual de procedimientos del CEI por lo menos de manera anual a fin de confirmar el cumplimiento de todos los requisitos nacionales e internacionales para la protección de los participantes humanos.

e. **Miembros Alternos o Suplentes del CEI.** El CEI del NAMRU-6, a su discreción, puede contar con la participación de miembros suplentes para que reemplacen a los miembros regulares del CEI. Los antecedentes de los miembros suplentes deben ser similares a los de los miembros que reemplazan o deben ser capaces de representar intereses similares. Los miembros suplentes deben estar incluidos en la lista oficial de miembros del CEI, la cual debe especificar qué miembro (o miembros) el suplente se encuentra calificado para reemplazar. *Nota: A pesar de que un miembro suplente puede estar calificado para reemplazar a más de un miembro regular, el miembro suplente puede reemplazar únicamente a un miembro en una reunión acordada.*

Los miembros suplentes deben asistir a la mayoría de reuniones posibles y deben cumplir la función de revisores principales y secundarios de manera similar a los miembros regulares del CEI. Los miembros suplentes tendrán derecho de voto, sin embargo, no votarán en las reuniones a las que asistan sus respectivos miembros regulares. Sin embargo, cuando un miembro alterno es revisor principal o secundario, él/ella tendrá derecho de voto en lugar del miembro regular respectivo. El objetivo de esto es hacer que el miembro con mayor conocimiento sobre el estudio de investigación vote en la determinación del CEI. Los miembros suplentes serán incluidos para determinar o establecer quórum en las reuniones a las que no asistan sus respectivos miembros regulares, mas no cuando dichos miembros se encuentren presentes.

Los procedimientos para su nombramiento, la duración de su función y sus obligaciones son los mismos que los de los miembros regulares del CEI.

f. **El Personal del Programa de Administración de la Investigación (RAP).** Este personal, incluyendo al Director del Programa, no pueden ser miembros votantes del CEI.

g. **Consultores en el CEI.** A su discreción, el CEI del NAMRU-6 puede incluir (sin derecho a voto) a consultores (a veces denominados miembros "no votantes o "ex officio") cuya presencia en las reuniones podría ayudar al CEI a realizar sus funciones.

1. **Consultores Ad Hoc.** Se puede solicitar la ayuda de Consultores Ad Hoc cada vez que sea necesario y por lo general asisten a las reuniones del CEI únicamente cuando se necesita sus conocimientos y experiencia especiales y como nuevos ensayos clínico y la investigación de la FDA llegan y requieren de expertos externos específicos. Los Consultores Ad Hoc pueden tener acceso a todos los documentos enviados al CEI del NAMRU-6 pertinentes a la investigación que se encuentra en revisión, pueden participar en las

deliberaciones y hacer recomendaciones para influir en las determinaciones del CEI. Sin embargo, estos Consultores no pueden votar en las determinaciones del CEI y no se incluirán para determinar o establecer quórum en las reuniones.

2. **Consultores Contínuos.** Los Consultores Contínuos por lo general asisten a todas las reuniones del CEI. Pueden tener acceso a todos los documentos enviados al CEI del NAMRU-6, pueden participar en las deliberaciones y hacer recomendaciones para influir en las determinaciones del CEI. Sin embargo, estos Consultores no pueden votar en las determinaciones del CEI y no se incluirán para determinar o establecer quórum en las reuniones.
3. **Director del Programa RAP.** El Director del Programa de Administración de la Investigación es una fuente de consulta, proporcionando conocimientos y experiencia especiales acerca del cumplimiento de las leyes y normas que rigen la investigación con participantes humanos. El Director de RAP aconsejará al CEI sobre el cumplimiento de sus funciones para proteger los derechos y el bienestar de los participantes humanos de acuerdo con los requisitos establecidos en los reglamentos nacionales e internacionales.

h. Requisito de Autorización Secreta para la Revisión de Investigaciones Clasificadas. La investigación clasificada con participantes humanos se realiza siguiendo los mismos principios éticos y de protección de los participantes humanos y no es elegible para ser revisada siguiendo los procedimientos de revisión expedita. Para revisar la investigación, todos los miembros revisores del CEI del NAMRU-6 deben tener una autorización para realizar este tipo de revisión. En la actualidad, no todos los miembros del CEI del NAMRU-6 tienen esta autorización y hasta que dicha autorización se haya establecido, toda investigación clasificada será referida a una autoridad de investigación superior para su revisión.

i. Conflicto de Interés. Ningún miembro del CEI puede participar en la revisión inicial o periódica de un proyecto con el cual dicho miembro tenga algún conflicto de interés, excepto para proporcionar información solicitada por el CEI. Es necesario que los miembros del CEI, incluyendo el Presidente y Vice-Presidente(s), que tengan algún conflicto de interés comuniquen sobre dicho conflicto y se ausenten de las deliberaciones, establecimiento de quórum y voto sobre el protocolo específico. Dichas ausencias se registran en las actas de la reunión. (Ver también, Capítulo 18).

Cualquier miembro del CEI que ha participado en la revisión científica de un estudio con participantes humanos debe comunicar que ha realizado dicha revisión. El miembro puede responder a cualquier pregunta que el CEI pueda tener en cuanto al aspecto ético y puede participar en la discusión y voto del estudio.

Muchos de los miembros del CEI también realizan investigaciones y es su responsabilidad permanente informar sobre cualquier conflicto de interés real o aparente a los funcionarios adecuados del NAMRU-6 y no estar presentes en las deliberaciones del CEI que representen un conflicto.

j. Educación y desarrollo profesional de los miembros del CEI. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el registro de la Marina de los EE.UU y el registro

FWA especifican que es necesario un plan de educación sobre protección de participantes humanos en investigación para los miembros del CEI. Al recibir el nombramiento de miembro del CEI, esta persona recibe material completo de referencia (incluyendo este manual de procedimientos) necesario para revisar las investigaciones desde una perspectiva ética y regulatoria. Asimismo, los miembros del CEI cursarán los módulos de capacitación indicados por el NAMRU-6. Los nuevos miembros tendrán la oportunidad de observar muchas reuniones del CEI antes de que se les asigne estudios como revisores principales o secundarios.

Se proporcionará de manera periódica oportunidades de educación continua a los miembros del CEI dentro del NAMRU-6 o en otras instituciones y se dispondrá de recursos cada año fiscal para que uno o más miembros del CEI asista a reuniones nacionales o regionales sobre protección de participantes humanos en investigación. La Autoridad Institucional del NAMRU-6 o el DON HRPP pueden establecer requisitos adicionales para la educación continua según crean conveniente.

k. Compensación para los miembros del CEI. El NAMRU-6 no proporciona compensación monetaria a los miembros del CEI por sus servicios. Sin embargo, se reconoce que desempeñar funciones en el CEI requiere una gran inversión de tiempo para todos los miembros del mismo y especialmente para el Presidente y Vice-Presidentes.

l. Cobertura de la responsabilidad. Las acciones tomadas debido a algún alegato de negligencia o acciones u omisiones de empleados del gobierno de los EE.UU. se encuentran en el Acta Federal de Reclamos (FTCA, siglas en inglés). La cobertura se extiende a los miembros del CEI que son empleados de la institución y que cumplen sus obligaciones asignadas, incluyendo a las personas contratadas bajo el Acta Intergubernamental de Personal (IPA, siglas en inglés). La cobertura no se extiende a las personas nombradas para formar parte del CEI otras modalidades.

Capítulo 8

Apoyo Administrativo del CEI

Los reglamentos nacionales e internacionales requieren que el NAMRU-6 proporcione a su CEI suficiente espacio para realizar sus reuniones y personal de apoyo para las revisiones y mantenimiento de sus registros de manera adecuada.

a. **Asignación de Recursos.** El Comandante del NAMRU-6 es el principal responsable de asegurar la protección de los participantes humanos en el programa de investigación del NAMRU-6. De esta manera, el Director del Programa de Administración de la Investigación en colaboración con el Jefe del NAMRU-6 deben asignar de manera anual los recursos necesarios para apoyar las actividades de revisión y mantenimiento de registros del CEI, de acuerdo con los términos y condiciones del Registro del CEI ante el Instituto Nacional de Salud (INS), el Registro de la Marina de los EE.UU. y el Registro FWA.

El CEI del NAMRU-6 contará con el apoyo de por lo menos un Administrador del CEI que brindará apoyo administrativo a tiempo completo.

b. **Jerarquías de reporte y supervisión.** En lo que respecta a temas de protección de participantes humanos, el Administrador del CEI está bajo las órdenes del Presidente y Vice-Presidente(s) del CEI. Para fines administrativos, el Administrador del CEI y la persona responsable del cumplimiento de la integridad de la investigación reportan al Director de RAP. El personal de apoyo del CEI está bajo las órdenes del Director de RAP.

c. **Capacitación inicial, educación continua y desarrollo profesional del personal del CEI.** El NAMRU-6, debe contar con un plan de capacitación sobre protección de participantes humanos en investigación para el personal administrativo del CEI. Se requiere un plan de educación continua para la protección de participantes humanos para el personal del CEI como se establece en los términos y condiciones del Registro del CEI ante el INS y el Registro FWA. En el NAMRU-6, como mínimo, todo el personal del CEI y el Director del Programa RAP deben completar los módulos de capacitación iniciales establecidos en el Manual de Procedimientos para la Educación y Capacitación en Protección de Participantes Humanos. El personal del CEI y el Director de RAP recibirán los recursos necesarios para asistir a conferencias nacionales y regionales sobre protección de participantes humanos en investigación de manera periódica.

d. **Deberes del Administrador del CEI.** El Administrador y la Secretaria del CEI son responsables de asegurar que se cumplan las siguientes funciones del CEI de manera profesional y siguiendo todas las normas y requisitos relevantes:

- Desarrollar e implementar procedimientos que aseguren el flujo eficiente de documentos y el mantenimiento de todos los registros del Comité Científico y del CEI
- Mantener la lista oficial de los miembros del CEI

- Programar las reuniones del CEI
- Distribuir el material adecuado antes de las reuniones del CEI
- Compilar las actas de las reuniones del CEI de acuerdo con los requisitos y reglamentos
- Reportar los cambios que se realicen en la composición del CEI a la OGITT, al DON HRPP y a la Oficina de Protección de Participantes Humanos del Ministerio de Salud de los EE.UU
- Apoyar a los nuevos miembros del CEI a completar los procedimientos de orientación y cumplir los estándares de educación requeridos
- Mantener toda la documentación y registros del CEI de acuerdo con los requisitos regulatorios
- Asegurar que todos los registros del CEI se encuentren debidamente archivados y seguros
- Asegurar que la documentación de las actividades y decisiones del CEI cumplan con todos los requisitos regulatorios
- Asegurar que las acciones del CEI se reporten de manera rápida a DON HRPP para la revisión administrativa superior
- Facilitar la comunicación entre los investigadores y el CEI
- Monitorear el avance de revisión de todos los protocolos de investigación enviados al CEI
- Mantener una base de datos electrónica para realizar el monitoreo de los protocolos de investigación
- Ser una fuente de consulta para los investigadores sobre la información regulatoria general y proporcionar las pautas sobre los procedimientos para llenar los formularios y presentar los protocolos
- Mantener la documentación sobre capacitación y materiales de referencia relacionados con los requisitos para la protección de participantes humanos en investigación
- Elaborar reportes y correspondencia para los investigadores a nombre del CEI o del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI sobre la situación de la investigación, incluyendo las condiciones para la aprobación de la investigación y los casos de eventos adversos o problemas no anticipados
- Apoyar en la elaboración de informes y correspondencia dirigidos a los funcionarios de las instituciones que realizan la investigación, a las autoridades reguladoras y otros en nombre del CEI o del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI

- Realizar un control de calidad de las funciones de apoyo del CEI
 - Apoyar en la evaluación, auditoria y monitoreo de las investigaciones con participantes humanos según lo indique el CEI y el Director de RAP
 - Actualizar los Manuales de Procedimientos del CEI
 - Apoyar durante las inspecciones y las visitas regulatorias
- e. **Deberes de la persona responsable del cumplimiento de la integridad de la investigación.** Esta persona, junto con el personal de apoyo administrativo, es responsable de realizar lo siguiente:
- Desarrollar procedimientos y sistemas para establecer, operar y evaluar la efectividad de los sistemas de control del cumplimiento de la integridad de la investigación y la evaluación del cumplimiento y/o monitoreo de auditorías, inspecciones o manejo de revisiones internas de control.
 - Evaluar los resultados de las auditorías/inspecciones. Realizar auditorías de los registros de investigaciones relacionadas con la protección de participantes humanos y mantener estos registros de manera adecuada en cumplimiento con los reglamentos.
 - Evaluar y actualizar los manuales de procedimientos del CEI a fin de mantener el cumplimiento con los requisitos regulatorios nacionales e internacionales.
 - Realizar controles de calidad que involucren la prevención sistemática de incumplimiento de los reglamentos y estándares, identificación de tendencias y condiciones no satisfactorias y corrección de factores que puedan contribuir al incumplimiento.
 - Apoyar durante las inspecciones y visitas oficiales.

Capítulo 9

Mantenimiento de Registros del CEI y Documentación Requerida

Los Reglamentos nacionales e internacionales (Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, Conferencia Internacional de Armonización sobre Buenas Prácticas Clínicas -BPC ICH y el Código de Reglamentos Federales) requieren que el NAMRU-6 implemente manuales de procedimientos que rijan las operaciones y dirijan las actividades del CEI. El presente manual del CEI cumple ese requisito.

a. Mantenimiento de Registros. Se define a los archivos de los proyectos como aquellos archivos mantenidos por los administradores de los proyectos y laboratorios y otras actividades responsables de las funciones de investigación y desarrollo. Un archivo es una historia completa de un proyecto desde el inicio, la actividad de investigación, desarrollo, diseño y prueba hasta la finalización. Incluye lo siguiente:

- Documentos de la autorización del proyecto (correspondencia del CEI y aprobaciones, aprobaciones institucionales y de la OGITT cuando se trate de ensayos clínicos)
- Características técnicas (protocolos de investigación)
- Resultados de la prueba y del estudio (datos de la investigación)
- Todos los informes técnicos de avance (incluyendo los informes recibidos del personal contratado, publicaciones relacionadas)
- Informes de finalización del proyecto (informe final)
- Correspondencia que influye en la dirección o curso de acción de un proyecto

Estos archivos se mantendrán en el Programa de RAP durante 5 años. Los archivos de los proyectos inactivos se enviarán al Centro de Registros más cercano después de 5 años o cuando ya no se necesiten como referencia, lo que tome más tiempo. Transferencia al Centro Nacional de Archivos más cercano después de 25 años.

b. Acceso a los Registros del CEI. Todos los registros del CEI deben permanecer seguros en gabinetes con llave u oficinas con llave. El acceso a estos registros se limita al CEI, Comité Científico y personal del CEI, representantes autorizados del Gobierno peruano, del Ministerio de Defensa de los EE.UU. y funcionarios de agencias reguladoras nacionales e internacionales, incluyendo la OGITT, DON HRPP, OHRP y FDA. Los investigadores tendrán acceso razonable a los registros relacionados con su investigación. Todo otro acceso a los registros del CEI se limitan a aquellas personas que tengan una necesidad legítima de revisarlos, según lo determine el Comandante del NAMRU-6.

c. Definición de los Registros del CEI. Como mínimo, los registros del CEI deben incluir toda la información requerida por el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, los reglamentos del Ministerio de Defensa y Salud de los EE.UU y de la FDA y recomendada por las guías e instrucciones oficiales..

Los archivos del CEI se organizarán de tal manera que se tenga el acceso inmediato a la siguiente información:

- Manuales de procedimientos escritos del CEI
- Lista actual y anterior de los miembros del CEI
- Registros de capacitación
- Toda la correspondencia para/del CEI
- Archivos del CEI de los protocolos de investigación
- Documentación de las revisiones expeditas
- Documentación de los hallazgos del CEI y las categorías de revisión para la participación de mujeres embarazadas, fetos, neonatos, prisioneros y niños en investigación
- Información para todas las investigaciones aprobadas abarcando cada uno de los criterios para la aprobación
- Actas de las reuniones del CEI
- Registro ante la OGITT, registro ante la Marina de los EE.UU. y registro ante la OHRP (FWA)
- Documentación de los acuerdos de colaboración entre CEIs para la revisión de protocolos, por ejemplo, memorando del acuerdo
- Documentación de la revisión realizada por otro Comité institucional, según se aplique
- Reportes de eventos adversos

d. Lista de los Miembros del CEI. El Administrador del CEI debe asegurar que se mantengan actualizadas las listas de los miembros del CEI y que cualquier cambio realizado se reporte a la OGITT, al DON HRPP y la OHRP.

Todas las listas de los miembros del CEI deben incluir la siguiente información:

- Nombres de los miembros del CEI.
- Nombres de los miembros suplentes y su miembro(s) regular correspondiente (s) al cual(es) reemplazará.

- Grados académicos obtenidos por cada miembro titular y suplente, según se aplique.
- Calificaciones científicas específicas (como certificaciones y licencias) u otra experiencia relevante suficiente para describir la contribución anticipada que se espera de cada miembro en las deliberaciones del CEI.
- Cualquier cargo u otra relación con el NAMRU-6 o con las instituciones colaboradoras (por ejemplo, empleado a tiempo completo o parcial, accionista, miembro del directorio administrativo, consultor que recibe un pago o no).

e. Registros sobre la Educación y Capacitación. Se requiere un plan de educación continua sobre protección de los participantes humanos para los investigadores, miembros y personal del CEI. El Programa RAP debe asegurar que se mantengan los registros exactos indicando los nombres de los investigadores, miembros del CEI y personal del CEI que hayan completado la capacitación inicial y continua requerida sobre la protección de los participantes humanos en investigación.

f. Archivos de los Protocolos del CEI. El CEI mantendrá un archivo separado para cada protocolo de investigación que reciba para revisión. Los protocolos serán enumerados por la institución de manera secuencial según el año fiscal, en el orden en que fueron inicialmente recibidos, por ejemplo., el primer protocolo del NAMRU-6 recibido en el año fiscal 2002 será enumerado “NAMRU6.2002.0001” y el segundo será enumerado “NAMRU6.2002.0002”, etc. Dichos archivos se mantendrán en el NAMRU-6 por un periodo de 5 años después del cierre del protocolo y cuando ya no se necesite como referencia, el Programa RAP transferirá los archivos al Centro de Registros con instrucciones de enviarlos al Centro Nacional de Archivos después de 25 años. (Ver letra “a” arriba)

Cada archivo de protocolo del CEI contendrá por lo menos los siguientes materiales:

- El protocolo
- Documentación de la revisión y aprobación del Comité Científico
- Documentación del tipo de revisión realizada por el CEI
- El documento de consentimiento informado aprobado por el Comandante del NAMRU-6, con el informe favorable del CEI, con las fechas de inicio y término del periodo actual de aprobación claramente indicada en cada página
- Protocolos realizados por los patrocinadores o grupo de colaboradores y una muestra de los documentos de consentimiento informado, si los hubiera
- Avisos o materiales utilizados para el enrolamiento de participantes, si los hubiera
- Solicitudes de enmiendas o modificaciones en el protocolo

- Informes periódicos del protocolo e información relacionada
- Informes de problemas no anticipados que involucran riesgos para los participantes u otras personas
- Informes de lesiones a los participantes y eventos adversos sucedidos dentro del NAMRU-6 o que involucre a empleados o agentes del NAMRU-6 y reportados a las agencias regulatorias
- Reportes de eventos adversos externos y/o reportes de seguridad recibidos de los patrocinadores o grupos de colaboradores
- Reportes de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB, siglas en inglés) o del Comité de Monitoreo de Datos (DMC, siglas en inglés), si los hubiera
- Resultados de cualquier control de calidad integral o monitoreo, si los hubiera
- Toda la correspondencia del CEI para/de los investigadores, agencias gubernamentales, juntas de monitoreo de datos o patrocinadores
- Toda otra correspondencia del CEI relacionada con la investigación
- Documentación de todas las revisiones del CEI, incluyendo la revisión inicial y periódica (por el CEI en pleno) o la revisión expedita y las aprobaciones del NAMRU-6
- Documentación del tipo de revisión realizado por el CEI
- Documentación de la aprobación de la institución nacional colaboradora, si se aplica
- Documentación de la revisión del comité de ética local, si se aplica
- Documentación de la declaración de nuevos e importantes hallazgos proporcionados a los participantes
- Documentación del cierre del proyecto
- Listas de verificación del revisor del CEI
- Documentación de transmisión de documentos después de la aprobación al DoN HRPP para la revisión administrativa superior

g. Sistema de Monitoreo de Protocolos. El Director del Programa de Administración de la Investigación proporcionará al CEI acceso a un sistema centralizado y confiable de monitoreo de las investigaciones. El administrador del CEI asegurará el mantenimiento de dicho sistema.

El sistema deberá incluir la siguiente información:

- Número del Protocolo
- Título del Protocolo
- Nombre del investigador principal y/o del investigador del NAMRU-6 cuando sea adecuado
- Número de la Unidad de Trabajo
- Patrocinador
- Fecha de aprobación inicial
- Fecha de la aprobación más reciente
- Finalización del periodo de aprobación actual
- Tipo de revisión (expedita, revisión por el comité en pleno)
- Participación de niños, prisioneros, mujeres embarazadas, fetos o neonatos
- Situación actual (revisión pendiente del CEI, aprobado, diferido, modificaciones solicitadas, desaprobado, cerrado)

i. Documentación de las Exoneraciones según los reglamentos de la FDA

1. Exoneración del Requisito del Consentimiento Informado Para el Uso de un Artículo en Prueba en Situaciones de Emergencia. Los reglamentos de la FDA permiten el uso de un artículo en prueba sin el consentimiento informado del participante (o del representante legal autorizado del participante) cuando el investigador clínico y un médico, que no está involucrado en la investigación de ninguna manera, certifican por escrito que (i) el paciente se encuentra ante una emergencia que pone en riesgo su vida; (ii) el consentimiento informado no se puede obtener debido a una incapacidad de comunicarse; (iii) no existe suficiente tiempo para obtener el consentimiento del representante legal autorizado del participante; y (iv) no existe una terapia alternativa aprobada o reconocida de manera general que proporcione una posibilidad similar o mayor de salvar la vida del participante.

Esta certificación escrita debe ser enviada al CEI dentro de los 5 días laborables del uso del artículo en prueba. Este reporte no debe ser considerado como una aprobación del CEI para uso en situaciones de emergencia. El Administrador del CEI es responsable de mantener esta documentación en los archivos del CEI.

El NAMRU-6 requiere que el investigador clínico notifique al Presidente del CEI antes del uso en situaciones de emergencia siempre que sea posible. Este uso se discute con mayor detalle en el Capítulo 13.

El uso de medicamentos en investigación en situaciones de emergencia

- requiere que el paciente se convierta en participante del estudio de investigación.
2. Exoneración del Requisito de Revisión del CEI de un Artículo Experimental en Situaciones de Emergencia. Los reglamentos de la FDA permiten el uso de un artículo en prueba en situaciones de emergencia sin la revisión del CEI. El uso en situaciones de emergencia se define como el uso de un artículo en prueba en un participante humano que se encuentra en una situación que pone en riesgo su vida y donde no existe un tratamiento estándar aceptable y no existe suficiente tiempo para obtener la aprobación del CEI. Se deben cumplir todas las siguientes condiciones para este tipo de uso en situaciones de emergencia: (i) una persona se encuentra en una situación que pone en riesgo su vida; (ii) no existe ningún tratamiento estándar aceptable; (iii) no existe tiempo suficiente para obtener la aprobación del CEI; y (iv) el uso de emergencia se debe reportar por escrito dentro de los 5 días laborables al CEI. Este reporte no se debe considerar como una aprobación del CEI para el uso en situaciones de emergencia. El Administrador del CEI es responsable de mantener esta documentación en los archivos del CEI. El NAMRU-6 requiere que el investigador clínico notifique al Presidente del CEI antes del uso en situaciones de emergencia siempre que sea posible. Este uso se discute con mayor detalle en el Capítulo 13.

*Nota: Los reglamentos tienen dos objetivos regulatorios: asegurar que la atención médica de emergencia para los **pacientes** pueda ser proporcionada sin considerar la revisión y aprobación del CEI; y requerir la revisión y aprobación del CEI antes de iniciar la **investigación con participantes humanos**. Puede surgir confusión cuando ambos objetivos parezcan pertenecer a la misma persona pero se ha proporcionado la siguiente aclaración: Cada vez que se inicie una atención de emergencia sin la revisión y aprobación previas del CEI, el paciente no puede ser considerado como participantes de la investigación. Dicha atención de emergencia no se puede considerar como investigación y tampoco se puede incluir el resultado de dicha atención en ningún reporte de la investigación. En otras palabras, esta sección no permite que la investigación se inicie, ni siquiera en situaciones de emergencia, sin la revisión y aprobación previa del CEI. Si la atención de emergencia involucra el uso de medicamentos, dispositivos y productos biológicos que son considerados como artículos en investigación por la FDA, es necesario cumplir los requisitos de la FDA para utilizar dicho artículo en situaciones de emergencia.*

- j. **Documentación de las Revisiones Expeditas.** Se pueden utilizar los procedimientos de revisión expedita del CEI para (i) realizar cambios menores en una investigación previamente aprobada durante el periodo de aprobación específico; y (ii) realizar actividades de investigación que encajan dentro de categorías específicas e involucran un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes humanos. La documentación para las revisiones expeditas se mantendrá en los archivos del CEI e incluirá la categoría y circunstancias que justifican el uso de los procedimientos expeditos. Dicha documentación es proporcionada por lo general mediante el acuerdo por escrito del revisor en la lista de verificación del CEI en la solicitud del investigador para que se realice una revisión expedita. Las revisiones

expeditas son realizadas por el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI. Sus revisiones y cualquier documentación requerida de los hallazgos deben ser documentadas.

k. Documentación de las Reuniones del CEI – Actas de las Reuniones del CEI. El personal del CEI compilará las actas de las reuniones del CEI. Estas actas serán enviadas a los miembros del CEI para su revisión y aprobación en una próxima reunión del CEI.

El Comandante del NAMRU-6 aprobará las acciones de los protocolos en base a la revisión, y recomendación del CEI (ya sea durante reunión en pleno o mediante procedimientos expeditivos) y otras acciones del CEI inmediatamente después de la reunión del CEI donde fue revisada o reportada dicha acción. Cualquier error en las actas de las reuniones se rectificará lo más pronto posible, luego de haber sido identificado.

La siguiente información específica se registrará en las actas de las reuniones:

- 1. Asistencia.** Las actas del CEI registrarán la asistencia de la siguiente manera:
 - Nombre de los miembros presentes
 - Nombre de los miembros ausentes
 - Nombre de los miembros suplentes que asisten en lugar de los miembros ausentes regulares (los miembros suplentes pueden sustituir a los miembros ausentes específicos únicamente según lo establecido en la lista oficial de miembros del CEI)
 - Nombre de los miembros no votantes y consultores presentes
 - Nombre de los investigadores presentes
 - Nombre de los invitados presentes
- 2. Requisitos de Quórum.** Las actas del CEI incluirán una declaración de los “Requisitos para el Quórum” en base a los siguientes estándares:
 - La mayoría de los miembros del CEI (o sus suplentes designados), incluyendo por lo menos un miembro cuyos intereses principales no sean científicos, deben estar presentes con la finalidad de llevar a cabo la reunión acordada. Para que la investigación sea aprobada, debe recibir la aprobación de la mayoría de los miembros presentes en la reunión;
 - Los miembros pueden estar presentes en persona o audio (teléfono) o mediante una teleconferencia audiovisual. Los miembros presentes mediante teleconferencia se registrarán como tal en las actas de la reunión, que también indicará que los miembros recibieron toda la información pertinente antes de la reunión y tuvieron la oportunidad de participar de manera activa y equitativa en todas las discusiones;

- Las actas del CEI incluirán la documentación del quórum y los votos para cada acción tomada por el CEI registrando los votos de la siguiente manera: Número Total de Votos (); Número de votos a favor (); Número de votos en contra (opuestos) (); Número de abstenciones (); Número de recusados ().
 - Los miembros que están ausentes debido a conflictos de interés no deben ser contados para lograr el quórum (no deben ser contados entre aquellos que sí votan o se abstienen); y
 - Ninguna persona que no se encuentre en la lista oficial de los miembros del CEI podrá votar en las reuniones del CEI.
- 3. Acciones Tomadas por el CEI en pleno.** Las actas del CEI incluirán todas las acciones tomadas por el CEI y los votos que apoyan dichas acciones sobre la revisión inicial o periódica de la investigación; la revisión de las modificaciones o enmiendas en el protocolo o consentimiento informado; problemas no anticipados que involucran riesgos para los participantes humanos u otras personas; reportes de eventos adversos; reportes de los patrocinadores, grupos de colaboradores o DSMB/DMCs; reportes del incumplimiento continuo de los reglamentos para la protección de los participantes humanos o las determinaciones del CEI; suspensiones o finalizaciones de la investigación; y otras acciones. Las acciones del CEI para la revisión inicial o periódica de la investigación incluyen aquellas que se mencionan a continuación.

Las acciones que el CEI recomienda para la revisión inicial o periódica de la investigación incluyen los siguientes:

- **Aprobado tal como ha sido enviado:** El CEI recomienda la aprobación sin modificaciones (o sin cambios adicionales). La investigación puede proceder.
- **Modificaciones para obtener la Aprobación.** El CEI determina que se requieren modificaciones menores o aclaraciones simples antes de otorgar la aprobación final. El revisor principal y secundario pueden verificar estos cambios y el Presidente o Vice-Presidente(s) recomiendan la aprobación. El personal del CEI y los miembros no votantes del CEI no pueden aprobar estos cambios.
- **Diferido:** El CEI determina que es necesario realizar modificaciones sustantivas o clarificaciones adicionales. El protocolo no puede iniciarse hasta que el CEI en pleno haya aprobado el protocolo revisado con toda la información necesaria.
- **Postergado.** No se tomó ninguna acción. El protocolo tendrá que ser revisado en una siguiente reunión.
- **Desaprobado.** El CEI determina que el protocolo no puede ser realizado en el NAMRU-6 o por empleados del NAMRU-6.

- **Suspendido.** La investigación se encuentra detenida de manera temporal; no se puede enrolar a ningún participante nuevo. Esta acción se debe a un problema no anticipado o evento adverso serio o por causal.
 - **Finalizado.** La investigación ha sido detenida debido a un problema no anticipado o un evento adverso serio o por causal.
4. **Razones para solicitar cambios o desaprobar una investigación.** Las actas de las reuniones del CEI incluirán las razones para solicitar cambios o para desaprobar una investigación. Esta información también será proporcionada por escrito al investigador, quien tendrá la oportunidad de responder en persona, vía conferencia telefónica o por escrito.
5. **Resumen de Temas Controversiales en las Reuniones del CEI.** Las actas del CEI incluirán un resumen de la discusión de todos los temas controversiales y su resolución.
6. **Hallazgos y Determinaciones Requeridas por el CEI.** Los siguientes hallazgos y determinaciones del CEI, incluyendo la información específica del protocolo que justifica cada hallazgo o determinación, se documentarán en las actas del CEI, ya sea de manera directa o mediante la referencia a los registros específicos del CEI:
- El nivel de riesgo de la investigación.
 - El periodo de aprobación de la investigación, incluyendo si se determina que la investigación debe ser revisada más de una vez al año.
 - Identificación de la investigación para lo cual es necesario realizar una verificación de otras fuentes además del investigador para confirmar que no se han realizado cambios materiales en la investigación.
 - Justificación de la dispensa o alteración del consentimiento informado, abordando cada uno de los 4 criterios siguientes que el CEI debe determinar y documentar: (1) la investigación involucra un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes; (2) la dispensa o alteración afectará de manera negativa los derechos y el bienestar de los participantes; (3) la investigación no puede realizarse de manera práctica sin una dispensa o alteración; y (4) cuando sea adecuado, los participantes recibirán información adicional pertinente después de su participación.
 - Justificación de la dispensa del documento de consentimiento escrito de acuerdo a los criterios mencionados anteriormente.
 - Justificación de la aprobación de la investigación con mujeres embarazadas, fetos y neonatos humanos.
 - Justificación de la aprobación de la investigación con prisioneros. El Presidente del CEI es responsable de proporcionar certificación de los hallazgos del CEI a los órganos regulatorios y la cadena de mando correspondiente.

- Justificación de la aprobación de la investigación con niños.
 - Medidas de protección especial en estudios de investigación específicos para grupos de participantes que pueden ser vulnerables a la coerción o influencia indebida, como niños, prisioneros, mujeres embarazadas, personas con discapacidad mental o con desventaja económica o educativa, sin importar la fuente de financiamiento de la investigación.
 - Justificación de la aprobación de una investigación planeada en un establecimiento de atención de emergencia, con referencia específica a los criterios establecidos en la excepción especial de la FDA.
 - Cualquier discusión o determinación del CEI sobre (i) problemas no anticipados que involucran riesgos para los participantes u otras personas; (ii) eventos adversos graves; y (iii) cualquier otro aspecto sobre el cual el CEI tome una acción formal.
 - Incumplimiento grave y/o continuo
7. **Informe de Revisiones Expeditas.** Las actas deben identificar las investigaciones aprobadas o cualquier otra acción tomada desde la última reunión utilizando procedimientos expeditivos.
8. **Recusamiento.** Las actas del CEI deben indicar los nombres de las personas que se recusan y el protocolo relevante.
9. **Duración de la reunión.** Registrando la hora de inicio y de finalización de la reunión.
10. **Las actas** también sirven para documentar la capacitación continua proporcionada a los miembros durante las reuniones.
- i. **Documentación de la Revisión del Comité de Ética en Investigación de otra Institución.** Cuando el NAMRU-6 acepta la revisión realizada por otro Comité de Ética en Investigación Institucional, el Programa RAP mantendrá un archivo del protocolo e incluirá copias de lo siguiente:
- Copia del Memorando de Acuerdo vigente o Acuerdo Colaborativo de Revisión de Investigaciones entre los Comités.
 - Aprobación del NAMRU-6 para la participación del investigador en la investigación
 - Actas de las reuniones de los CEIs colaboradores o documentos que registren los resultados de las reuniones
 - Copia de los protocolos aprobados y de la aprobación del CEI revisor
 - Copia de las fichas llenadas por el investigador como parte del proceso de revisión

- Copia del CV y certificado de capacitación inicial del investigador(es)
- Copia de las aprobaciones de las entidades nacionales
- Copias de todos los consentimientos, asentimientos, permiso de los padres, documentos de HIPAA, etc., aprobados y sellados
- Copia de cualquier reporte de incumplimiento, problemas no anticipados que involucren a participantes u otras personas, suspensiones y finalizaciones
- Copia del reporte final

Dicha documentación se obtendrá directamente de la institución que ha revisado la investigación o del investigador.

Capítulo 10

Procedimientos para la Revisión del CEI

Todas las investigaciones con participantes humanos realizadas de manera completa o parcial en las instalaciones del NAMRU-6; utilizando recursos del NAMRU-6 y/o realizadas por investigadores del NAMRU-6 como parte de su trabajo y con el personal del NAMRU-6 como participantes, sin importar si estas investigaciones son financiadas o reguladas por una agencia en particular, deben ser revisadas de manera prospectiva por el CEI. Las solicitudes de exoneración de revisión del CEI deben ser verificadas por el Presidente o Vice-Presidentes del CEI quienes recomiendan su aprobación al Comandante del NAMRU-6. Ninguna investigación con participantes humanos se debe iniciar o continuar en ninguna instalación del NAMRU-6 o por ningún empleado o agente del NAMRU-6 sin aprobación prospectiva de un Comité de Ética en Investigación oficialmente designado bajo el Registro de la Marina de los EE.UU. o el Registro FWA. Sin importar el tipo de revisión (expedita o revisada por el comité en pleno), el investigador es notificado por escrito sobre las determinaciones del CEI.

Reuniones Ordinarias del CEI. Los reglamentos nacionales e internacionales requieren que el CEI del NAMRU-6 realice la revisión inicial y revisión periódica de todas las investigaciones durante las sesiones ordinarias en las que deben estar presente la mayoría de los miembros, a menos que el estudio de investigación encaje en una o más de las categorías adecuadas para la revisión expedita (como se discutirá mas adelante en este capítulo).

Todo el archivo del CEI debe estar disponible para todos los miembros antes y durante la reunión. Todos los miembros del comité tendrán la oportunidad de discutir cada propuesta de investigación durante la reunión.

La mayoría de miembros del CEI (o sus miembros suplentes designados), incluyendo por lo menos un miembro cuyo interés principal no sea en el área científica, deben estar presentes a fin de llevar a cabo la reunión. Para que se recomiende la aprobación de la investigación, ésta debe contar con la mayoría de los votos de los miembros presentes en la reunión.

El cronograma de las reuniones del CEI del NAMRU-6 indicando fechas de los plazos para la presentación de los estudios se pondrá a disposición de los investigadores y miembros del CEI.

Reuniones Especiales del CEI. Por lo general, todas las actividades del CEI se realizarán durante una reunión programada de manera regular. Sin embargo, según sea necesario, el Presidente o Vice-Presidente(s), cualquier miembro del CEI o el Comandante del NAMRU-6 puede convocar a una reunión especial a fin de considerar cualquier aspecto relacionado con los derechos y el bienestar de cualquier participante que requiera atención urgente.

Conferencia Telefónica y/o Video Conferencia. Los miembros del CEI pueden participar en la reunión del comité vía conferencia telefónica y/o video conferencia de acuerdo a las pautas vigentes del NAMRU-6.

Revisión Inicial por el Comité en Pleno. Luego de recibir un juego completo de materiales de presentación de protocolos para el CEI, el Administrador del comité designará a un Revisor Principal y un Revisor Secundario para la investigación propuesta. Como se discutirá más adelante en este capítulo, los Revisores Principales y Secundarios proporcionarán una revisión exhaustiva de las solicitudes que se les asigne, llenarán los formatos adecuados para el Revisor Inicial y guiarán la discusión de la investigación propuesta en la reunión acordada del CEI.

Excepto en circunstancias inusuales, por lo menos dos semanas antes de la reunión acordada, los Revisores Principales y Secundarios recibirán los materiales detallados de la revisión inicial describiendo cada proyecto que le ha sido asignado. El objetivo de solicitar a los Revisores Principales y Secundarios que se comuniquen con los investigadores antes de la reunión es tratar de resolver cualquier aspecto importante con la finalidad de reducir el número de protocolos que son retrasados o postpuestos con cambios significativos. Cuando se trabaja con los investigadores, si las revisiones se pueden incorporar en la presentación del protocolo antes que la agenda y los materiales para la reunión circulen a otros miembros del CEI, entonces se debe solicitar al investigador que lo haga. Otra alternativa es que los revisores principales y secundarios describan las discusiones sostenidas con el investigador en la reunión del CEI. Es necesario que los materiales revisados sean presentados al CEI una vez que los investigadores y revisores hayan resuelto algunos aspectos directamente antes de la reunión y estos materiales no han sido recibidos a tiempo para que sean discutidos durante la reunión. Los materiales modificados deben ser revisados por el Presidente del CEI u otro revisor designado a fin de verificar que se han cumplido todos los requisitos solicitados.

Adicionalmente, se nombrará un tercer revisor que revisará el consentimiento informado de manera exclusiva. Se proporcionarán los documentos del consentimiento informado a este revisor por lo menos tres semanas antes de la reunión programada del CEI y se le solicitará que se comuniquen con el Investigador Principal antes de la reunión a fin de poder resolver algunos aspectos importantes, en caso de ser necesario.

Excepto en circunstancias inusuales, por lo menos dos semana antes de la reunión acordada, todos los miembros del Comité de Ética recibirán los materiales detallados de la revisión inicial describiendo cada proyecto de investigación propuesto que se discutirá en la reunión acordada. El objetivo es proporcionar suficiente tiempo a los miembros del comité para que revisen cada proyecto propuesto antes de la reunión de tal manera que puedan discutir cada proyecto de manera adecuada y determinar la acción apropiada que se tomará durante la reunión.

- 1. Materiales para la Revisión Inicial proporcionados a los Miembros del CEI.** Los materiales de revisión inicial que se proporcionan a todos los miembros del CEI por lo menos dos semanas antes de la reunión incluyen:

- El protocolo de investigación y los formatos de solicitud de revisión inicial (que incluye información sobre el enrolamiento y selección de participantes, plan de investigación, riesgos y beneficios, protecciones de la privacidad y confidencialidad, monitoreo de la seguridad, procedimientos del consentimiento informado y protecciones para los participantes vulnerables) y los adjuntos solicitados
 - El documento de consentimiento informado propuesto (traducciones, si se aplica)
 - Cualquier material que se utilice en el enrolamiento (incluyendo avisos que los participantes potenciales verán o escucharán)
 - Cualquier encuesta, cuestionario u otros instrumentos
- 2. Materiales Adicionales para los Revisores Principales y Secundarios.** Los Revisores Principales y Secundarios recibirán los siguientes materiales adicionales junto con sus paquetes de revisión por lo menos tres semanas antes de la reunión:
- El protocolo completo de la industria o patrocinador, con la Adenda para la Protección de Participantes Humanos del NAMRU-6 si el protocolo no incluye información detallada en ella. Para investigaciones realizadas por el NAMRU-6, el protocolo completo utilizando el modelo de protocolo del NAMRU-6 o un formato equivalente.
 - Formato de Solicitud de Revisión Inicial (Formato 1 del CEI) , formato HRPP 3 y formularios complementarios según sea adecuado
 - Manual del Investigador (si es aplicable)
 - Para las investigaciones financiadas por el Servicio de Salud Pública de los EE.UU. (PHS, siglas en inglés), copia del Grant o propuesta de financiamiento sin anexos
 - Cualquier otra información relevante para los criterios de aprobación descritos en los reglamentos.

Si no se nombran Revisores Principales y Secundarios o si ambos Revisores están ausentes durante la reunión del CEI, todos los miembros deben recibir y revisar los materiales arriba descritos antes de la reunión. De otro modo, la discusión de la investigación propuesta será pospuesta para una reunión posterior.

Las actas de las reuniones del CEI documentarán las deliberaciones, acciones y votos por separado para cada protocolo que es sometido a una revisión inicial por el Comité en pleno.

Revisión Periódica por el Comité de Ética en Pleno. El CEI del NAMRU-6 debe realizar una “revisión periódica exhaustiva y significativa” de la investigación en intervalos adecuados según el grado de riesgo, mínimo una vez al año. El Comité de

Ética en Investigación en pleno realizará las revisiones periódicas a menos que la investigación pertenezca a una o más de las categorías adecuadas para los procedimientos expeditos (como se discutirá más adelante en este capítulo).

Excepto en circunstancias inusuales, por lo menos dos semanas antes de la reunión acordada, los revisores Principales y Secundarios recibirán los materiales detallados para la revisión continua describiendo cada proyecto que les ha sido asignado. Además, excepto en circunstancias inusuales, por lo menos una semana antes de la reunión acordada, todos los miembros del CEI recibirán los materiales detallados para la revisión periódica necesarios a fin de realizar una revisión exhaustiva y significativa. Estos materiales incluirán el documento de consentimiento informado con la aprobación actual, el documento de consentimiento informado propuesto y el Informe de la Revisión Periódica del CEI (Formato 4 del CEI), que comprende lo siguiente:

- Un resumen de la investigación proporcionando suficiente información que abarque los criterios de
- Un informe del avance de la investigación
- El número de participantes enrolados y retirados del estudio
- Una descripción de cualquier problema no anticipado que involucre riesgos para los participantes u otras personas, razones del retiro de los participantes y quejas sobre la investigación desde la última revisión del CEI
- Un resumen de los eventos adversos
- Un resumen sobre la bibliografía actual relevante, hallazgos internos y enmiendas o modificaciones desde la última revisión, informes sobre ensayos multi-céntricos relevantes,
- Otra información que los investigadores consideren relevante, especialmente información sobre los riesgos

Por lo menos un miembro del CEI (por ejemplo, el Revisor Principal) recibirá una copia del protocolo completo incluyendo cualquier modificación que haya sido previamente aprobada por el Comandante del NAMRU-6. Cualquier miembro del CEI, a solicitud, tendrá acceso al archivo completo de protocolos del CEI y a las actas relevantes antes o durante la reunión acordada.

Las actas de las reuniones del CEI documentarán las deliberaciones, acciones y votos por separado de cada protocolo que se someta a revisión periódica del CEI.

f. Uso de Revisores Principales y Secundarios para las Revisiones por el CEI en pleno. El CEI del NAMRU-6 utiliza un “Sistema de Revisores Principales y Secundarios” para apoyar la revisión inicial y periódica de las investigaciones revisadas por el CEI en pleno.

Cuando se utiliza un Revisor Principal y un Revisor Secundario, éstos son

considerados como los revisores responsables de las propuestas de investigación que se les ha asignado. Los Revisores Principales y Secundarios son responsables de:

- Conocer perfectamente todos los detalles de la investigación
- Realizar una revisión exhaustiva de la investigación utilizando la Lista de Verificación del Revisor del CEI
- Comunicarse con el investigador para solicitar las aclaraciones necesarias antes de la reunión acordada
- Dirigir las discusiones sobre la investigación durante las reuniones acordadas.

Asimismo, como se indica anteriormente, se nombrará un tercer revisor que se encargará de revisar de manera exclusiva el consentimiento informado. Los documentos del consentimiento informado se proporcionarán a este revisor por lo menos tres semanas antes de la reunión del CEI programada. Se informa a este revisor que puede comunicarse con el Investigador Principal antes de la reunión a fin de tratar de solucionar algunos aspectos importantes.

g. Uso de Sub comités para Apoyar las Actividades del CEI. El CEI del NAMRU-6 puede utilizar sub comités que apoyen sus actividades de revisión. A discreción del Presidente del CEI, se pueden nombrar sub-comités conformados por algunos miembros del CEI para que realicen pre-revisiones o cumplan las funciones de los revisores Principales y/o Secundarios. El Presidente del CEI también puede nombrar sub-comités ad hoc para que realicen funciones adicionales según sea necesario.

h. Revisión Periódica más Frecuente. El CEI del NAMRU-6 reconoce que para proteger los derechos y el bienestar de los participantes a veces es necesario que la investigación sea revisada más de una vez al año. El CEI considerará los siguientes factores para determinar qué estudios requieren una revisión más frecuente:

- La posibilidad y magnitud de los riesgos anticipados para los participantes
- La posible condición médica de los participantes propuestos
- Todas las calificaciones del investigador principal y los otros miembros del equipo de investigación
- La experiencia específica del investigador principal y otros miembros del equipo de investigación en investigaciones similares
- La naturaleza y frecuencia de los eventos adversos observados en investigaciones similares en esta y otras instituciones
- Cualquier otro factor que el CEI considere relevante

Al especificar un periodo de aprobación menor de un año, el Comité de Ética en Investigación puede definir el periodo ya sea con un intervalo de tiempo o un número máximo de participantes.

i. Revisión Expedita de la Investigación. Se permite que el CEI revise una investigación mediante un procedimiento expedito si:

- La investigación constituye un cambio menor en la investigación previamente aprobada o un cambio administrativo durante el periodo para el cual se autoriza la aprobación, *o*
- La investigación no es clasificada, involucra un riesgo no mayor que el mínimo y encaja dentro de las categorías de investigaciones elegibles para revisión expedita por el CEI.

Bajo un procedimiento de revisión expedita, el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI pueden revisar la investigación a nombre del CEI, solicitar información adicional o enviar la solicitud al CEI en pleno. Las revisiones expeditas son realizadas por el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI y al hacer esto, ellos toman las mismas determinaciones y hacen los mismos hallazgos que el CEI en pleno. Sus revisiones y cualquier solicitud de documentación de los hallazgos deben ser documentadas.

El Comandante del NAMRU-6, basándose en las recomendaciones del Presidente o Vice-Presidente(s), puede aprobar la investigación. El revisor encargado de la revisión expedita no puede desaprobar ninguna actividad de la investigación. La actividad de la investigación puede ser desaprobada únicamente después de haber sido revisada por el CEI en pleno.

La documentación para la revisión inicial y continua mediante procedimientos expeditos se mantendrá en los registros del CEI e incluirán las categorías específicas que justifican el uso de los procedimientos de revisión expedita, la documentación de la revisión y la acción tomada por el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI, y cualquier hallazgo. Los requisitos estándares para el consentimiento informado (o su dispensa, alteración o exención) se aplican sin importar el tipo de revisión.

La documentación de las revisiones expeditas se mantendrá en los archivos del CEI e incluirán la categoría y circunstancias que justifican el uso de procedimientos expeditos.

El Administrador del CEI mantendrá informados a todos los miembros del CEI sobre aquellas investigaciones que han sido aprobadas mediante revisión expedita y las incluirá en la agenda y las actas de la siguiente reunión del CEI. Cualquier investigación que haya sido aprobada mediante procedimientos expeditos puede ser revisada nuevamente por el CEI en pleno a solicitud de cualquiera de sus miembros. Esta segunda revisión se realizará siguiendo los procedimientos normales de revisión no-expedita del CEI.

1. Revisión Expedita de Enmienda con Cambios Menores en una Investigación Previamente Aprobada. El CEI del NAMRU-6 puede utilizar procedimientos de revisión expedita para revisar un cambio propuesto en una investigación previamente aprobada si ésta representa un cambio menor o un cambio administrativo que se implementará durante el periodo de aprobación previamente autorizado. El NAMRU-6 define como cambio menor a aquel cambio que no altera de manera significativa cualquiera de lo siguiente:

- La probabilidad o magnitud de los riesgos para los participantes
- El diseño o metodología de la investigación
- El número de participantes enrolados en la investigación
- Las calificaciones del equipo de investigación
- Las instalaciones disponibles para apoyar la realización segura de la investigación
- La disponibilidad del participante de participar en el estudio
- Cualquier factor que pueda merecer una revisión por el CEI en pleno

2. Revisión Expedita de la Investigación de acuerdo a Categorías Específicas. El CEI del NAMRU-6 puede utilizar procedimientos expeditos para la revisión inicial o periódica de una investigación que no representa un riesgo mayor que el mínimo para los participantes y que cumpla los requisitos de las categorías de revisión expedita a continuación. Estas categorías NO se aplican a investigaciones con prisioneros.

Categoría de Revisión Expedita # 1. Ensayos clínicos con medicamentos y dispositivos médicos únicamente cuando se cumple la condición (a) o (b):

- Investigación con **medicamentos** que no requiere de una solicitud para medicamento nuevo en investigación. (Nota: la investigación sobre medicamentos comercializados que aumenta de manera significativa los riesgos o disminuye la aceptabilidad de los riesgos asociados con el uso del producto no es elegible para la revisión expedita)
- Investigación con **dispositivos** médicos que (i) no requieren de una solicitud de exoneración de dispositivo de investigación; o (ii) el dispositivo médico ha sido autorizado/aprobado para ser comercializado y está siendo utilizado de acuerdo a las instrucciones autorizadas/aprobadas para su uso.

Categoría de Revisión Expedita # 2. La colecta de muestras de sangre mediante el método de punción de dedo, de talón, de oreja o mediante la venipunción como se indica a continuación:

- **De personas adultas saludables** y que no están embarazadas con un peso mínimo de 50 kg. Para estos participantes, las cantidades de sangre

extraídas no deben exceder los 550 ml en un periodo de 8 semanas y la colecta no se debe realizar más de 2 veces por semana; o

- **De otros adultos y niños, considerando la edad**, peso y estado de salud de los participantes, el procedimiento de colecta, la cantidad de sangre que se extraerá y la frecuencia con la que se realizará. Para estos participantes, la cantidad de sangre que se extraerá no debe exceder el que sea menor a 50 ml ó 3 ml por kg en un periodo de 8 semanas y la colecta no se debe realizar más de 2 veces por semana.

Categoría de Revisión Expedita #3. La colecta prospectiva de muestras biológicas con fines de investigación mediante métodos no invasivos.

Ejemplos:

- Corte de cabello y uñas de una manera que no ocasione desfiguración
- Diente flojo al momento de la exfoliación o si se determina la necesidad de extraerlo durante la atención rutinaria del paciente
- Diente permanente si se determina la necesidad de extraerlo durante la atención de rutina del paciente
- Excreciones y secreciones externas (incluyendo sudor)
- Saliva colectada sin estimulación o mediante estimulación al masticar un objeto de goma o cera o mediante la aplicación de una solución cítrica diluida en la lengua
- Placenta retirada durante el parto
- Líquido amniótico obtenido al momento de la ruptura de la membrana antes o durante el parto;
- Sarro dental supra y subgingival siempre y cuando el procedimiento de colecta no sea más invasivo que el procedimiento profiláctico dental rutinario y el proceso se realice de acuerdo con las técnicas profilácticas aceptadas;
- Células mucosas y dérmicas colectadas mediante el raspado o hisopado bucal, hisopado dérmico y enjuagues bucales; y
- Colecta de esputo después de realizar la nebulización con solución salina.

Categoría de Revisión Expedita #4. Colecta de datos mediante procedimientos no invasivos (que no involucran anestesia o sedación general) utilizados de manera rutinaria en la atención clínica, excluyendo los procedimientos con rayos X o microondas. Cuando se utilicen dispositivos médicos, éstos deben tener aprobación/autorización para su marqueteo. (Los estudios que buscan evaluar la seguridad y efectividad de un dispositivo médico por lo general no son elegibles para revisión expedita, incluyendo los estudios de dispositivos médicos autorizados para nuevas indicaciones) Ejemplos:

- Sensores físicos que se colocan sobre la superficie del cuerpo o a cierta distancia y que no involucran la aplicación de cantidades importantes de energía en el participante o una invasión de su privacidad.
- Pesar o evaluar la agudeza sensoria
- Resonancia magnética
- Electrocardiograma, electroencefalograma, termografía, detección de radioactividad que se produce de manera natural, electroretinografía, ecografía, diagnóstico por medio de imagen infrarroja, flujo sanguíneo por doppler y ecocardiograma.
- Ejercicio moderado, prueba de fuerza muscular, evaluación de composición del cuerpo y prueba de flexibilidad cuando sea adecuado dependiendo de la edad, peso y estado de salud de la persona.

Categoría de Revisión Expedita #5. La investigación con materiales (datos, documentos, registros o muestras) que han sido colectados o serán colectados únicamente con fines no-investigativos (como por ejemplo tratamiento médico o diagnóstico). *Nota: Algunas investigaciones en esta categoría pueden estar exoneradas. Esta lista se refiere únicamente a las investigaciones que no están exoneradas.*

El objetivo fue definir aquí dos categorías, cada una adecuada para la revisión expedita.

- Investigación no-exonerada con materiales que ya han sido colectados (con cualquier objetivo previo de investigación o no investigación) al momento que se propone realizar la investigación.
- Investigación no exonerada con materiales que serán colectados en el futuro (de manera prospectiva) con un fin que no es la investigación (ver abajo).

Los estudios prospectivos están diseñados para observar resultados o eventos (enfermedades, resultados de comportamiento o respuestas fisiológicas) que se producen después de identificar al grupo de participantes objetivo, de proponer el estudio e iniciar la investigación.

Los estudios prospectivos que utilizan materiales (datos, documentos, registros o muestras) que “existirán” en el futuro porque serán colectados con algún fin no relacionado con la investigación (atención clínica de rutina) **no** califican para la **exoneración** debido a que los materiales que se utilizarán en estos estudios no existen al momento que se propone e inicia el estudio.

Sin embargo, el CEI puede utilizar los **procedimientos expeditos** para revisar aquellas investigaciones que proponen utilizar materiales (datos, documentos, registros o muestras) que serán colectados en el futuro (después de que la investigación ha sido propuesta e iniciada) con fines no-

investigativos (observaciones clínicas, tratamiento médico o diagnóstico que se producen en un contexto no relacionado con la investigación).

Categoría de Revisión Expedita #6. Colecta de datos a partir de grabaciones de voz, video, digital o imágenes con fines de investigación.

Categoría de Revisión Expedita #7. Investigación sobre las características o comportamiento de una persona o un grupo (incluyendo, pero no limitada a, la investigación sobre la percepción, conocimiento, motivación, identidad, lenguaje, comunicación, creencias o prácticas culturales y comportamiento social) o investigación que utiliza encuestas, entrevistas, narración oral, grupo focal, evaluación de programa, evaluación de factores humanos o metodologías de certificación de la calidad. *Nota: Algunas investigaciones dentro de esta categoría pueden estar exoneradas. Esta lista se refiere únicamente a la investigación que no está exonerada.*

Categoría de Revisión Expedita #8. Revisión periódica de la investigación previamente aprobada por el CEI:

- Cuando (i) la investigación se encuentra cerrada al enrolamiento de nuevos participantes de manera permanente; (ii) todos los participantes han finalizado todas las intervenciones relacionadas con la investigación; y (iii) la investigación permanece activa únicamente para realizar el seguimiento a largo plazo de los participantes; o
- Cuando no se ha enrolado a ningún participante y no se han identificado riesgos adicionales; o
- Cuando las actividades restantes de la investigación se limitan al análisis de datos.

Categoría de Revisión Expedita #9. La revisión periódica de la investigación, que no se realiza bajo una solicitud para medicamento nuevo en investigación o exoneración de dispositivo en investigación donde no se aplican las categorías dos (2) hasta la ocho (8) pero el CEI ha determinado y documentado durante una reunión en pleno que la investigación involucra un riesgo no mayor que el mínimo y no se han identificado riesgos adicionales.

j. Modificaciones y Enmiendas de Protocolos. El CEI del NAMRU-6 considera como una enmienda a cualquier cambio que se hace a una investigación aprobada. Las enmiendas a un protocolo de investigación se deben resumir en la Solicitud de Enmienda de una Investigación Aprobada por el CEI (ver Formato 2 del CEI) y deben ser incorporadas al protocolo escrito. Esto asegura que exista un solo protocolo completo con las fechas de la revisión indicadas en cada página revisada y en la primera página del mismo protocolo. Este es el mismo procedimiento utilizado con los documentos de consentimiento revisados y aprobados, los cuales luego reemplazan a los anteriores.

Cuando un investigador necesita hacer modificaciones a un protocolo de investigación y a la documentación relacionada, el CEI en pleno o el Presidente o Vice-Presidente(s) mediante procesos expeditivos, puede recomendar algunas

modificaciones antes de la aprobación. Si el CEI en pleno toma esta determinación, se puede decidir que la verificación de las modificaciones se revise de dos maneras:

- **Revisión por el CEI en pleno:** El CEI en pleno puede decidir que todos los miembros del CEI necesitan evaluar las respuestas antes de que puedan recomendar su aprobación. En este caso, el Investigador proporciona sus respuestas a RAP quienes envían los materiales revisados al CEI como cualquier otro paquete para revisión. Luego los documentos son revisados durante la siguiente reunión programada.

El CEI en pleno revisará todas las enmiendas excepto aquellas que califican para ser revisadas mediante procedimientos expeditos.

Excepto en circunstancias no usuales, el revisor Principal y el revisor Secundario recibirán por lo menos dos semanas antes de la reunión programada todo el material detallado para la revisión de la enmienda junto con una breve descripción del proyecto al cual ha sido asignado. Adicionalmente, excepto en circunstancias no usuales, todos los miembros del CEI recibirán por lo menos dos semanas antes de la reunión programada todo el material detallado para una revisión completa y significativa de la enmienda. Estos materiales incluirán el Formato 2 del CEI, el protocolo revisado con los cambios resaltados y una versión limpia y cualquier documento que vaya a ser modificado como consecuencia de esta enmienda.

- **Sub-Comité del CEI.** El CEI en pleno puede decidir que el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI solos o con los Revisores Principales y Secundarios verifiquen las respuestas del investigador sin que el protocolo tenga que regresar al CEI en pleno. En este caso, el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI debe ser siempre uno de los revisores finales. Si el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI hacen esta determinación, entonces se informa por escrito al investigador y se le proporciona los cambios específicos que requieren aprobación. Estos cambios son entregados a RAP para una pre-revisión y luego son enviados al Presidente o Vice-Presidente(s) para una verificación final y recomendación de aprobación. Esta determinación se documenta por escrito (ver Formato HRPP 7 – Registro de Verificación de Modificaciones) antes del envío final al Comandante del NAMRU-6 para su aprobación. Esta aprobación se reporta al CEI en pleno durante la siguiente reunión programada.

k. Deber del Investigador de Reportar al CEI. Los investigadores deben reportar inmediatamente al CEI (i) cualquier problema no anticipado en la investigación que represente un riesgo para los participantes u otras personas; y (ii) cualquier incumplimiento grave o continuo de los reglamentos para la protección de los participantes humanos o las determinaciones del CEI y (iii) desviaciones de protocolos.

Asimismo, se requiere que la Autoridad Institucional del NAMRU-6 reporte pronto a su línea jerárquica y a la agencia regulatoria o ente patrocinador de la investigación y/o a la FDA (i) sobre cualquier problema no anticipado en la investigación que

involucra un riesgo para los participante u otras personas; (ii) cualquier incumplimiento grave o continuo de los reglamentos para la protección de participantes humanos o las determinaciones del CEI; (iii) cualquier suspensión o finalización de la aprobación de la investigación por parte del CEI.

1. Deber del Investigador de Reportar al CEI Problemas No Anticipados. Los investigadores deben reportar al CEI (utilizando el Formato 3 del CEI, “Reporte de Eventos Adversos o Problemas No Anticipados”) cualquier problema no anticipado que involucre riesgos para los participantes u otras personas que ocurran en una investigación realizada en las instalaciones del NAMRU-6 o realizada por empleados o agentes del NAMRU-6.

Obsérvese que un “problema no anticipado” significa cualquier evento relacionado con la investigación que involucra un riesgo para cualquier persona relacionada con la investigación de alguna manera (incluyendo a los investigadores y asistentes de la investigación) que no se encuentra incluido en el protocolo o el consentimiento informado. Incluye no solamente los eventos adversos no anticipados sino también otros problemas no anticipados (violación de la confidencialidad, mal funcionamiento de equipos que podría lastimar al investigador, pérdida de datos que ocasione la necesidad de enrolar participantes adicionales, por lo tanto exponiendo a los participantes adicionales a los riesgos de la investigación).

3. Deber del Investigador de Reportar al CEI los Eventos Adversos Graves. Los Investigadores deben reportar al CEI (utilizando del Formato 3 de Reporte de Evento Adverso/ Problemas No Anticipados que se encuentra en el Apéndice II) cualquier evento adverso grave que se produzca durante la investigación realizada en las instalaciones del NAMRU-6 o realizada por empleados o agentes del NAMRU-6.

Un evento adverso grave se define como cualquier experiencia adversa que produce cualquiera de los siguientes resultados: muerte, experiencia que pone en riesgo la vida, hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, una discapacidad/incapacidad persistente o significativa o una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

4. Deber del Investigador de Reportar al CEI Otros Eventos Adversos. Un evento adverso se define como cualquier inconveniente o acontecimiento médico desfavorable en un sujeto humano, incluyendo cualquier síntoma anormal (por ejemplo, examen físico anormal o hallazgo de laboratorio), síntoma o enfermedad, asociado temporalmente con la participación del sujeto en la investigación, si no se consideran relacionados con la participación del sujeto en la investigación (modificado a partir de la definición de eventos adversos en la Conferencia internacional de 1996 sobre la armonización E-6 Guía para la Buena Práctica Clínica).

Los eventos adversos abarcan daños tanto físicos como psicológicos. Se presentan más comúnmente en el contexto de la investigación biomédica, aunque en ocasiones, pueden ocurrir en el contexto de la investigación social y de comportamiento.

En el contexto de ensayos clínicos multicéntricos, los eventos adversos pueden

ser caracterizados como eventos adversos internos o externos adversos. Desde la perspectiva de una institución en particular participan en un ensayo clínico multicéntrico, internos eventos adversos son los eventos adversos experimentados por los sujetos reclutados por el investigador (s) en esa institución, mientras que los acontecimientos externos adversos son los eventos adversos experimentados por los sujetos reclutados por los investigadores en otras entidades que participen en el ensayo clínico. En el contexto de un ensayo clínico de un solo centro, todos los eventos adversos se consideran internos eventos adversos.

En el caso de un evento interno adverso en una institución particular, un investigador en esa institución por lo general se da cuenta de los eventos directamente del tema, otro investigador de la colaboración en la misma institución, o proveedor de salud del sujeto. En el caso de eventos externos adversos, los investigadores de todas las instituciones participantes aprender de estos eventos a través de informes que se distribuyen por el promotor o el centro de coordinación de los ensayos clínicos multicéntricos. En muchas instituciones, los informes de eventos adversos externos representan la mayoría de los informes de eventos adversos siendo sometidas por los investigadores a los IRB.

5. Los Investigadores deben reportar al CEI (utilizando el Formato 3 del CEI, “Reporte de Eventos Adversos o Problemas no Anticipados”) cualquier evento adverso ocurrido durante la investigación realizada en las instalaciones del NAMRU-6 o realizada por empleados o agentes del NAMRU-6 que se reporte al patrocinador de la investigación, a la OGITT o a la FDA.

6. Deber del Investigador de Enviar Comunicaciones o Informes al CEI sobre el Monitoreo o Auditorias. Los Investigadores deben enviar al CEI los informes o comunicaciones sobre el monitoreo o auditorias realizadas por los patrocinadores, grupos colaboradores de la investigación, agencias regulatorias u otras organizaciones externas sobre las actividades o lugares de la investigación dentro de los 5 días laborables de su recepción.

7. Deber del Investigador de Enviar al CEI los Informes de Seguridad del Patrocinador. Los Investigadores deben enviar al CEI los informes de seguridad (u otra información relacionada con eventos adversos) emitidos por los patrocinadores dentro de los 5 días laborables de su recepción. Cada informe debe estar acompañado por el Formato 2 del CEI, “Reporte de Eventos Adversos Graves o Problemas No Anticipados”.

8. Deber del Investigador de Enviar al CEI los Informes de la Junta de Monitoreo y Seguridad de Datos (DSMB, siglas en inglés). Los Investigadores deben enviar al CEI los informes del DSMB dentro de los 5 días laborables después de su recepción. Cuando se utiliza esta Junta (DSMB), el CEI que realiza la revisión periódica de la investigación puede apoyarse en un declaración actual del DSMB que indique que ha revisado todos los eventos adversos, hallazgos internos y cualquier bibliografía reciente relacionada con la investigación que puede ser relevante para la investigación. Por supuesto, el CEI mantiene la responsabilidad de recibir y revisar los informes de problemas locales no anticipados que representan un riesgo para los participantes u otras

personas y cualquier otra información necesaria para que la revisión periódica de la investigación sea exhaustiva y significativa.

9. Deber del Investigador de Notificar al CEI sobre Incumplimiento Grave o Continuo. Todos los empleados o agentes del NAMRU-6 que estén involucrados o no en una investigación deben notificar al CEI sobre cualquier incumplimiento grave o continuo de los reglamentos que rigen la protección de participantes humanos o de las determinaciones del CEI.

Incumplimiento grave: Cualquier acción u omisión en la conducta o supervisión de la investigación con participantes humanos que se haya determinado que afectara los derechos o el bienestar del participante, o incrementara los riesgos de los participantes, o disminuirá sus posibles beneficios, o compromete la integridad o validez de la investigación.

Incumplimiento continuo: Un patrón de incumplimiento que, a juicio del Presidente del IRB designado o del Comité en pleno, indica una falta de comprensión o desconocimiento de los reglamentos o los requisitos institucionales que protegen los derechos y el bienestar de los participantes, pone en peligro la integridad científica del estudio de tal manera que las conclusiones importantes ya no pueden ser investigadas, sugiere la probabilidad de que su incumplimiento podrá continuarse sin la intervención o frecuentes casos de incumplimiento menor. La persistencia del incumplimiento también puede incluir la falta de respuesta a una petición del CEI para resolver un episodio de incumplimiento.

8. Deber del Investigador de Reportar las Desviaciones del Protocolo

9. Plazos para los Informes.

- **Notificación en un plazo de 24 horas.** El Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI del NAMRU-6 deben ser notificados sobre cualquier problema no anticipado que involucre a los participantes o cualquier otra persona o sobre cualquier evento adverso grave dentro de las 24 horas de haber conocido dicho evento o problema.
- **Informe en un plazo de 5 días laborables.** El investigador debe enviar al CEI del NAMRU-6 a través de RAP y a la brevedad posible el informe completo utilizando el Formato 3 del CEI, “Informe de Eventos Adversos o Problemas no Anticipados”, el Informe de Seguridad, el Informe del DSMB o cualquier otro reporte dentro de los 5 días laborables después de haber conocido el evento o informe.

1. **Revisión de los Informes sobre Problemas No Anticipados o Eventos Adversos.** Los Investigadores deben notificar al Presidente o Vice-Presidentes del CEI dentro de las 24 horas sobre cualquier problema no anticipado que se produzca en la investigación realizada bajo la supervisión del CEI del NAMRU-6 y que represente un riesgo para los participantes u otras personas. Asimismo, los Investigadores deben notificar al Presidente o Vice-Presidentes del CEI dentro de las 24 horas cualquier evento adverso que se reporte a la OGITT, a la FDA o al

patrocinador. La notificación al Presidente o Vice-Presidentes del CEI se puede realizar vía correo electrónico, por teléfono o por fax.

El CEI del NAMRU-6 debe recibir el formato de informe de Evento Adverso o Problema No Anticipado completo (ver Formato 3 del CEI) preparado por el investigador en un plazo de 5 días laborables después de haber conocido el evento. (Ver también ítem "I" a continuación).

Para evaluar si un evento adverso es inesperado, la OHRP recomienda lo siguiente:

Cualquier efecto adverso que se produce en uno o mas sujetos que participan en un protocolo de investigación, la naturaleza, gravedad o frecuencia de que no es compatible con:

- 1. Los riesgos conocidos o previsibles de los eventos adversos asociados con procedimientos involucrados en la investigación que se describe en (a) documentos relacionados con el protocolo**, tales como el protocolo de investigación aprobado por el CEI, cualquier manual del investigador aplicables, y el actual aprobado por el CEI, documento de consentimiento informado, y (b) otras fuentes de información pertinentes, tales como el etiquetado del producto y los prospectos, o
- 2. La progresión esperada natural de cualquier enfermedad de base**, trastorno o condición del sujeto(s) que experimentaron el evento adverso y el tema es el perfil de predisposición un factor de riesgo para el evento adverso.

(Modificado por la definición de *evento adverso inesperado de un medicamento existente* según el reglamento del FDA en el 21 CFR.312.32(a).)

Para la FDA, solo las siguientes ocurrencias deberían ser consideradas como Problemas no anticipados que necesitarían ser reportadas por el CEI:

- Una sola aparición de un evento adverso grave, inesperado que es poco frecuente y esta fuertemente asociado con la exposición del medicamento (por ejemplo, angioedema, agranulocitosis, daño hepático, o el síndrome de Steves-Johnson).
- Una sola aparición o mas a menudo un pequeño número de ocurrencias de un evento grave e inesperado que no se ha asociado con la exposición del medicamento, pero poco frecuente en la población del estudio (por ejemplo, rotura del tendón, leucoencefalopatía multifocal progresiva).
- La aparición múltiple de un evento adverso que basándose en un análisis agregado, se determina que es un problema imprevisto. Debe haber una determinación de que la serie del evento adverso representa una señal de que el evento adverso no se aislaron solo ocurrencias e implican riesgo para los seres humanos (por ejemplo, una comparación de las tasas de todos los grupos de tratamiento muestra una mayor tasa en el grupo de tratamiento frente a un control). Le recomendamos que un resumen y análisis de apoyo a la determinación de acompañar el informe.

- Un evento adverso grave que se describe o se trata en el manual del investigador, en el protocolo o en documentos del consentimiento informado, pero para las tasas de incidencia del estudio representa un aumento clínicamente significativo en la tasa de ocurrencia esperada (normalmente, la información solo se activaría si hubiera un tipo de línea de base creíble para la comparación). Se recomienda que el debate de la divergencia de la tasa esperada acompañe el informe.
- Otras reacciones adversas a la seguridad encontradas (por ejemplo, sobre la base de datos de animales o datos epidemiológicos) que pueda causar que el financiador modifique el manual del investigador, el estudio del protocolo o los documentos del informe de consentimiento o podrían sugerir otras acciones por el CEI para garantizar la protección de derechos de los participantes humanos. Le recomendamos una explicación de la conclusión de acompañar el informe.

Evaluar si un acontecimiento adverso está relacionado o posiblemente relacionados con la participación en la investigación.

Los efectos adversos pueden ser causados por uno o más de los siguientes:

- Los procedimientos involucrados en la investigación.
- Una enfermedad subyacente, trastorno o estado del participante, o
- Otras circunstancias no relacionadas con cualquier investigación o cualquier otra enfermedad de base, trastorno o estado del participante.

En general, los acontecimientos adversos que se determinen al menos en parte causada por: (1) se consideran relacionadas con la participación en la investigación, mientras que los eventos adversos solamente se determinan cuando son causados por (2) o (3) se debe de considerar que no están relacionadas en la participación en la investigación.

Las determinaciones sobre la relación de eventos adversos con la participación en investigación comúnmente resulta en probabilidad de estados que caen a lo largo de un continuo caído entre la relación definitiva con la investigación y la relación no definitiva de la investigación. OHRP considera la posible relación de la participación en la investigación como un umbral importante para determinar si un evento adverso en particular representa un problema imprevisto. En este documento de orientación, OHRP define posiblemente relacionados de la siguiente manera:

- Hay una posibilidad razonable de que el acontecimiento adverso puede haber sido causado por los procedimientos involucrados en la investigación (modificado a partir de la definición de los asociados con el uso del medicamento en los reglamentos de la FDA 21 CFR 312.32(a)).
- La OHRP reconoce que puede ser difícil determinar si un evento adverso en particular está relacionado o posiblemente relacionado con la participación en la investigación.

- Muchos eventos adversos individuales que se produzcan en el contexto de la investigación y por lo tanto, no cumplen con el segundo criterio para un problema imprevisto y no deben ser reportados por las regulaciones de HHS 45 CFR parte 46.103 (a) y 46.103 (b) (5) (véase los ejemplos (5) y (6) en el apéndice C).

3. La evaluación de si un evento adverso sugiere que la investigación con participantes humanos u otros con un mayor riesgo de daño que el que se conocía con anterioridad.

En la guía de documentos de la OHRP, se define como un *evento adverso serio* a cualquier evento adverso que:

- Termine en muerte.
- Sea potencialmente mortal (coloca al participante en riesgo de muerte inmediato por el caso en que se produjo)
- Resultados de la hospitalización o la prolongación de la hospitalización.
- Resultados de la hospitalización o la prolongación de la hospitalización.
- Resultados en una incapacidad permanente o importante / incapacidad.
- Da lugar a una anomalía congénita o defecto de nacimiento, o
- Base en la medicina adecuada, puede poner en peligro la salud del sujeto y puede requerir intervención médica o quirúrgica para evitar que uno de los otros resultados que figuran en esta definición (ejemplos de estos eventos incluyen broncoespasmo alérgico que requieren un tratamiento intensivo en la sala de emergencias o en casa, dicrasias sanguíneas o convulsiones que no dan lugar a hospitalización, o el desarrollo de la dependencia de medicamentos o abuso de ellos).

(Modificado en la definición de experiencias adversas graves en el Reglamento de la FDA 31 CFR 312.32(a).)

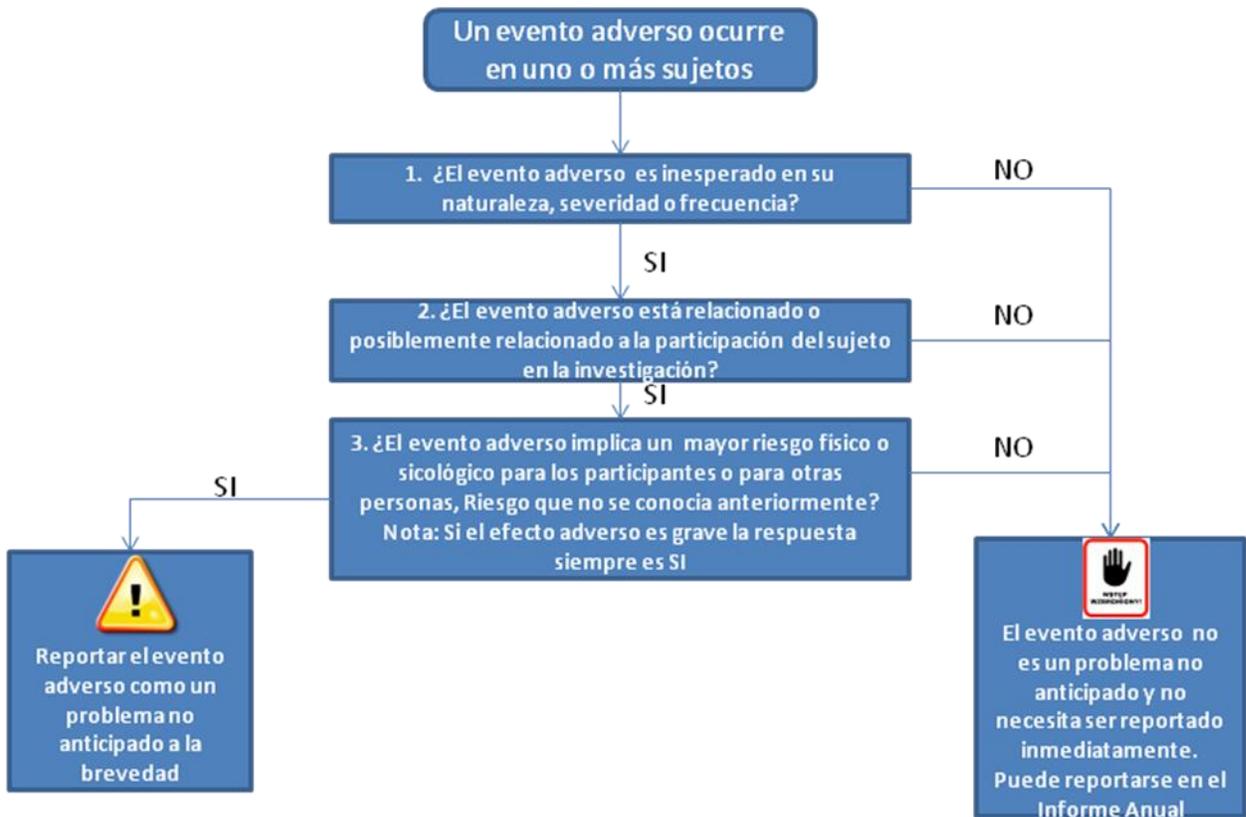
La OHRP considera los efectos adversos que son inesperados, relacionados o posiblemente relacionados con la participación en la investigación, y grave para el subgrupo más importante de los eventos adversos que representan problemas no previstos por tales eventos siempre sugieren que la investigación u otros lugares a un mayor riesgo de violencia física o daño psicológico que se conocía con anterioridad o había sido reconocido y sea rutinario, que se justifique la consideración de modificaciones sustanciales en el protocolo de investigación o proceso de consentimiento informado/documento u otras acciones correctivas con el fin de proteger la seguridad, el bienestar o los derechos de los sujetos (véase los ejemplos (1) – (4) en la sección Apéndice D).

Además, toma nota de que el CEI del OHRP tiene la autoridad para suspender o cancelar la aprobación de la investigación que, entre otras cosas, se ha asociado con daño grave e inesperado para los participantes (45 CFR 46.113). Con el fin de

que el CEI pueda ejercer esta autoridad importante en el momento oportuno, que deberá ser informada sin demora de los eventos adversos que son inesperados, relacionados o posiblemente relacionados con la participación en la investigación y graves (45 CFR 46.106 (b) (5)).

Sin embargo, otros eventos adversos que nos inesperados y relacionados o posiblemente relacionados con la participación en la investigación, pero no grave, también habría problemas inesperados si la investigación sugiere que los lugares sujetos u otras personas en un mayor riesgo de daño físico o psicológico de lo que se sabía con anterioridad y era reconocido. Una vez más, estos eventos habitualmente justifican la consideración de modificaciones sustanciales en el protocolo de investigación o proceso de consentimiento informado/documento u otras acciones correctivas con el fin de proteger la seguridad, el bienestar o los derechos de los participantes u otros.

El diagrama siguiente proporciona un algoritmo para determinar si un evento adverso representa un problema imprevisto que debe consignarse en los reglamentos del HSS en la parte 46 de CFR 45.



1. **Revisión del Presidente o Vice-Presidentes del CEI.** Todos los materiales e informes descritos anteriormente son revisados por el Presidente o Vice-Presidentes del CEI. Si se determina que el problema o evento no está

relacionado con la investigación o no es grave y si el problema o evento no requiere un cambio en el consentimiento informado, entonces el revisor documenta esta decisión por escrito. El material y/o informe con la documentación de la decisión del revisor se coloca en los archivos del protocolo y se incluye en las minutas de la siguiente reunión del CEI.

- 2. Recomendación de Revisión por el CEI en pleno.** Si, en la opinión del revisor del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI, el problema o evento (i) es grave y está relacionado con la investigación o (ii) puede ser necesario realizar más de un cambio mínimo en el protocolo o el proceso de consentimiento informado, entonces el Presidente o Vice-Presidente(s) referirán el problema o evento al CEI en pleno para su revisión. Mientras tanto, el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI pueden solicitar la modificación o suspensión de las actividades de la investigación si lo consideran necesario a fin de eliminar cualquier peligro aparente o inminente para los participantes.

Durante la revisión en pleno el CEI determina si permitirá continuar con la investigación de la misma manera como originalmente se aprobó o si es necesario realizar algunos cambios. Si se autoriza la continuación de la investigación, el CEI también determina si se requiere la revisión del consentimiento informado y hasta qué punto es necesario solicitar nuevamente el consentimiento y/o notificar a los participantes sobre la nueva información. El CEI tiene la autoridad de suspender o finalizar la aprobación de la investigación si existen problemas importantes relacionados con la seguridad u otro tipo de problemas.

- 3. Notificación sobre la(s) Determinación(es) del CEI.** Sin importar el tipo de revisión (expedita o del comité en pleno), se notifica al investigador por escrito sobre las determinaciones del CEI, incluso si no se requiere que el investigador realice ninguna acción adicional. Cuando no es necesario realizar ninguna acción adicional, solo bastará devolver el reporte con la sección de la determinación de del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI indicando que no es necesario realizar ninguna acción adicional.

Es responsabilidad del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI junto con el Director del Programa RAP proporcionar un informe rápido y por escrito al Jefe Institucional del NAMRU-6 sobre (i) cualquier problema no anticipado en la investigación que represente un riesgo grave para los participantes u otras personas y sobre la resolución de dicho problema o evento; (ii) cualquier incumplimiento grave o continuo de los reglamentos que rigen la investigación con participantes humanos o de las determinaciones del CEI y la resolución de dicho incumplimiento; y (iii) la suspensión o finalización de la aprobación del CEI.

- 4. Notificación de la(s) Determinación(es) del CEI a las Agencias.** Es responsabilidad del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI en colaboración con el Director de RAP y del Comandante del NAMRU-6 proporcionar una notificación rápida y por escrito a las agencias reguladoras relevantes a través de la línea jerárquica, incluyendo la la OGITT y la FDA (para ensayos clínicos regulados por la FDA), OHRP (para investigaciones financiadas por

el Ministerio de Salud de los EE.UU.) sobre cualquier problema no anticipado que represente un riesgo para los participantes u otras personas y sobre la resolución de dichos problemas. (Ver también letra “r” abajo).

m. Revisión de los Informes de Eventos Adversos o de Seguridad del Patrocinador. La revisión del CEI y las notificaciones de dichos reportes se manejan de la misma manera que los reportes internos de problemas no anticipados o eventos adversos. Cada informe debe ir acompañado por el Formato 3 del CEI, “Informe de Eventos Adversos o Problemas No Anticipados”, debidamente llenado.

n. Revisión de los Informes de la Junta de Monitoreo y Seguridad de Datos (DSMB, siglas en inglés) o del Comité de Monitoreo de Datos (DMC, siglas en inglés). Es necesario que los investigadores envíen los informes del DSMB o DMC al CEI dentro de los 5 días laborables de su recepción. La revisión de los informes del DSMB o DMC se maneja de la misma manera que los informes internos de problemas no anticipados o eventos adversos.

Cuando se utiliza el DSMB o DMC y el CEI se encuentra realizando revisión periódica de la investigación, el CEI puede aceptar una declaración actual del DSMB o DMC indicando que ha revisado todos los eventos adversos del estudio, los hallazgos internos y cualquier bibliografía reciente que pueda ser relevante para la investigación. Por supuesto, el CEI debe recibir y revisar los informes de los problemas no anticipados locales que representan riesgos para los participantes u otras personas y cualquier otra información necesaria para hacer que la revisión periódica esté completa.

o. Resultados de la Revisión del CEI. El CEI del NAMRU-6 notificará a los investigadores por escrito sobre sus determinaciones. Todas las acciones del CEI deben comunicarse por escrito.

Las acciones del CEI para la revisión inicial o periódica de la investigación incluyen lo siguiente:

- **Aprobado tal como ha sido enviado:** El CEI recomienda la aprobación sin modificaciones (o sin cambios adicionales) La investigación puede proceder.
- **Modificaciones para obtener la Aprobación.** El CEI determina que se requieren modificaciones menores o clarificaciones simples antes de otorgar la aprobación final. El revisor principal y secundario pueden verificar estos cambios y el Presidente o Vice-Presidente(s) recomiendan la aprobación. El personal del CEI y los miembros no votantes del CEI no pueden aprobar estos cambios.
- **Diferido:** El CEI determina que es necesario realizar modificaciones sustantivas o clarificaciones adicionales. El protocolo no puede iniciarse hasta que el CEI en pleno haya aprobado el protocolo revisado con toda la información necesaria.
- **Postergado.** No se tomó ninguna acción. El protocolo tendrá que ser revisado en una siguiente reunión.

- **Desaprobado.** El CEI determina que el protocolo no puede ser realizado en el NAMRU-6 o por empleados del NAMRU-6.
- **Suspendido.** La investigación se encuentra detenida de manera temporal; no se puede enrolar a ningún participante nuevo. Esta acción se debe a un problema no anticipado o evento adverso serio o por causal.
- **Finalizado.** La investigación ha sido detenida debido a un problema no anticipado o un evento adverso serio o por causal.

Toda comunicación al investigador incluirá, como mínimo, la siguiente información (cuando sea adecuado): nombre del investigador, título del estudio, número de protocolo, nivel de riesgos determinado por el CEI, fecha de aprobación, fecha de expiración de la aprobación.

p. **Expiración del Periodo de Aprobación.** El CEI del NAMRU-6 debe realizar una revisión periódica completa y exhaustiva de la investigación no menos de una vez al año. Por lo tanto, el periodo de aprobación del CEI de la investigación no puede extenderse más de 365 días después de la reunión en la que fue aprobada o la última recomendación de aprobación del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI.

Los reglamentos no permiten ningún tiempo de gracia ni excepciones a este requisito de un año. La investigación que continua después de la expiración del periodo de aprobación es una investigación que no cuenta con la aprobación del CEI. Cuando esto sucede, estos protocolos son catalogados como expirados.

Por lo tanto, el CEI suspenderá de manera automática el enrolamiento de nuevos participantes en aquellas investigaciones en curso que no reciban la revisión y aprobación periódica antes del término del periodo de aprobación estipulado. Aquellos participantes que han sido previamente enrolados pueden continuar su participación en la investigación suspendida únicamente cuando el CEI determine que continuar su participación es lo más adecuado para ellos.

Los investigadores que no envíen los documentos para la revisión del CEI y la aprobación del Comandante del NAMRU-6 antes de la fecha de expiración del protocolo se reportarán al Comandante del NAMRU-6 como infractores y el estudio será cerrado treinta (30) días después de la fecha de expiración de la aprobación.

q. **Suspensión o Finalización de la Aprobación del CEI.** El CEI puede votar a favor de suspender o finalizar aquella investigación que no se realiza de acuerdo a los reglamentos del CEI o de las autoridades regulatorias o que ha estado relacionada con problemas graves no anticipados o daños graves para los participantes.

Cuando el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI determinan que dicha acción es necesaria para proteger los derechos y el bienestar de los participantes, ellos pueden solicitar la suspensión inmediata y temporal del enrolamiento de nuevos participantes o de la participación continua de los participantes previamente enrolados, quedando pendiente la revisión del problema por el CEI en pleno.

1. Notificación de las Determinaciones al Investigador. El CEI notificará al investigador principal de manera verbal y por escrito sobre la suspensión o finalización del estudio de investigación e incluirá las razones de la decisión del CEI. El investigador tendrá la oportunidad de responder en persona o por escrito.

2. Notificación de las Determinaciones a las Autoridades del NAMRU-6 o las Agencias Regulatorias. Es responsabilidad del Presidente del CEI proporcionar una notificación rápida (dentro de los 5 días calendario) y por escrito sobre las causas de la suspensión o finalización de la aprobación del CEI al Comandante del NAMRU-6, al Director de RAP u otros funcionarios pertinentes del NAMRU-6. El comandante del NAMRU-6 o su designado informará a las agencias regulatorias pertinentes a través de la línea jerárquica, incluyendo OGITT, OHRP y la FDA, según sea conveniente.

Nota: El término “suspensión o finalización de la aprobación del CEI” no incluye la suspensión permanente o temporal del enrolamiento o participación de los voluntarios en la investigación debido a la expiración del periodo de aprobación del CEI de la investigación.

r. Los informe finales: Los informes finales deberán presentarse una vez finalizado el estudio. Un informe final del estudio se cierra con la revisión del CEI de un proyecto de investigación. Una vez que el informe final del estudio es aprobado, el archivo del estudio serán archivadas en el Programa de Administración de Investigación y en la oficina del Investigador.

Los estudios se consideraron elegibles para el cierre una vez que se cumple con los siguientes requisitos:

- a) El enrolamiento de sujetos esta cerrado, y los participantes han completado todas las intervenciones relacionadas con la investigación, y
- b) La recolección de datos esta completa, y
- c) Los datos son sin identificación*, por ejemplo los datos se mantienen de tal manera que los identificadores son separados del sistema de codificación, o los datos están en un lugar seguro, y
- d) No hay ninguna investigación adicional mas alla de la intención original prevista para estos datos.

* Para los efectos de la presentación del informe final al CEI, el estudio será considerado completo solo si el análisis de datos que utiliza únicamente siguen siendo datos no identificables. Si los identificadores permanecen en los datos, los investigadores deben solicitar una revisión continua.

Tengan en cuenta que es la continua responsabilidad del equipo de investigación en manter la confidencialidad de los datos.

s. Informes del NAMRU-6 a las Agencias Regulatorias. El Comandante del NAMRU-6 debe reportar los siguientes eventos de manera rápida y por escrito al DON HRPP, a través de la cadena de mando, a la OHRP (para las investigaciones financiadas por el Ministerio de Salud de los EE.UU), a cualquier agencia patrocinadora que financie la investigación, y/o a la OGITT y la FDA (para los ensayos clínicos y/o investigación clínica regulados por al FDA):

1. Problemas No Anticipados que Involucran a los Participantes o a Terceras Personas. Se requieren el informe “rápido” de los problemas no anticipados que involucran a los participantes u otras personas a través de la línea jerárquica, y la OHRP o a la OGITT o la FDA, respectivamente.

Según los reglamentos del NAMRU-6, “un problema no anticipado es cualquier evento relacionado con la investigación que involucra un riesgo para cualquier persona relacionada de alguna manera con la investigación (incluyendo a los investigadores y asistentes de la investigación) y que no está incluido en el protocolo o el documento de consentimiento informado. No solamente incluye eventos adversos no anticipados como por ejemplo, violación de la confidencialidad, mal funcionamiento de equipos que puede causar lesiones a los investigadores, pérdida de datos que crea la necesidad de enrolar participantes adicionales, lo que expone a los participantes adicionales a los riesgos de la investigación, sino también eventos adversos que ocurren con una frecuencia o gravedad mayor de lo anticipado. Aquellos eventos que suceden con mayor frecuencia o gravedad de lo anticipado pueden ameritar las salvaguardas adicionales, notificación a los participantes u otros cambios al protocolo o documento de consentimiento...

2. Incumplimiento. El Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú y el reglamento del Ministerio de Defensa de los Estados Unidos en el Código de Reglamentos Federales requieren el pronto reporte sobre las investigaciones con alegatos de incumplimiento grave o continuo de los reglamentos. La política del NAMRU-6 requiere que dichos alegatos se reporten dentro de los diez (10) días laborables utilizando el Formato 2 del HRPP, Informe de Investigación con Participantes Humanos. Cualquier acción o actividad relacionada con la conducta o supervisión de investigación que involucra participantes humanos que no cumpla con el plan de investigación aprobado aprobado por las Regulaciones del un CEI designado. El incumplimiento puede variar de leves a graves, puede ser involuntaria o deliberada y puede ocurrir una o varias veces.

3. Incumplimiento menor: cualquier acción u omisión en la realización o supervisión de la investigación en seres humanos que se desvia del plan de una investigación aprobada, los reglamentos federales o de otras instituciones, pero debido a la naturaleza del proyecto de desviación de la investigación, o la población sujeto no lugura, o tener el potencial de lugar, los participantes en un riesgo mayor de lo previsto. Entre los ejemplos de incumplimiento menor incluyen, pero no están limitados a:

- Cambio de personal del estudio sin notificar al CEI.
- Reducción de la duración entre las visitas previstas de estudio

- Implementación de pequeños cambios de redacción en los cuestionarios del estudio sin antes obtener la aprobación del CEI.

4. Incumplimiento serio: Cualquier acción u omisión en la conducta o supervisión de la investigación con participantes humanos que haya sido determinada que afecta los derechos o bienestar de los participantes, que incremente el riesgo de los participantes, que disminuya el beneficio potencial o comprometa la integridad o la validez de la investigación. Estos ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

- Realizar una investigación no exenta que requiera la interacción directa o intervenciones con participantes humanos sin antes obtener la aprobación del CEI.
- Enrolar participantes que no cumplan con los criterios de inclusión o exclusión en un protocolo y que afecte más que el riesgo mínimo y que a juicio del presidente del CEI, la persona responsable, o el comité en pleno, se incluya participantes con un riesgo mayor.
- Si no se proporciona adecuadamente el consentimiento informado como se describe en el protocolo aprobado por el CEI.
- La inadecuada supervisión en la investigación con medicamentos experimentales, dispositivos o procedimientos.
- Si no se siguen las recomendaciones formuladas por el Comité para garantizar la seguridad de los sujetos.
- La falta de informe correspondiente a eventos adversos, los problemas no anticipados o cambios propuestos en el protocolo por el Comité o
- Graves desviaciones del protocolo dan lugar o tienen un potencial espacio para participantes con un riesgo en aumento para la investigación.

5. Incumplimiento continuo: un patrón de incumplimiento que, a juicio del Presidente del CEI, persona responsable o el Comité en pleno, indica una falta de comprensión o desconocimiento de los reglamentos o los requisitos institucionales que protegen los derechos y el bienestar de los participantes, pone en peligro la integridad científica del estudio de tal manera que las conclusiones importantes ya no puedan ser investigadas, se sugiere la probabilidad de que su incumplimiento pueda continuar sin la intervención de frecuentes casos de incumplimiento menor. La persistencia del incumplimiento también puede incluir la falta de respuesta de una petición del CEI para resolver un episodio de incumplimiento.

6. Incumplimiento menor: Es un incidente de incumplimiento que no afecta la seguridad, se compromete la integridad de los datos, ni violación de los participantes, ni los derechos o el bienestar de los participantes o afecta la voluntad de los participantes para participar en la investigación. Los ejemplos incluyen un plazo de vencimiento para una revisión continua, errores

involuntarios debido a la falta de atención a los detalles, la incompreensión, un descuido o falta de capacitación y supervisión de personal de investigación.

El NAMRU-6 debe reportar cualquier incumplimiento grave o continuo de los reglamentos para la protección de los participantes humanos en investigación a través de la línea jerárquica. Si existe un Nuevo Medicamento en Investigación (IND) o un Dispositivo en Investigación (IDE) involucrado en la investigación, podría ser necesario notificar también a la FDA.

El NAMRU-6 también debe considerar si es necesario informar a la agencia que patrocina la investigación sobre el incumplimiento grave relacionado con la investigación que se realiza bajo un contrato federal o grant. Por ejemplo, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, siglas en inglés) esperan ser informados cuando una investigación que financian recibe graves alegatos de incumplimiento u otro problema que amerita una investigación.

En el NAMRU-6, los alegatos de incumplimiento deben ser reportados al Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI y al Director de RAP. (Ver Capítulo 19 “Manejo de Alegatos sobre Incumplimiento Grave o Continuo”).

7. Eventos Adversos Graves (EAG). Cuando un evento adverso (o amenaza inminente de un evento adverso) da como resultado una medida importante del CEI, entonces la determinación del CEI para tomar dicha acción se debe reportar inmediatamente al Comandante del NAMRU-6, al Director de la OGITT y al Director del DON HRPP, a través de la línea jerárquica. Las medidas importantes del CEI alteran de manera material la esencia y el significado de un protocolo, el proceso o documento de consentimiento informado, la situación del investigador e incluye pero no se limita a la restricción, suspensión o finalización de un estudio o la participación de un investigador, así como las acciones que se toman para prevenir que el evento adverso ocurra nuevamente en el futuro. Los investigadores deben notificar al Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI dentro de las 24 horas de haber conocido sobre el EAG. Luego, es necesario que los investigadores envíen un informe del EAG dentro de los cinco (5) días laborables utilizando el Formato 3 del CEI, Informe de Problemas No Anticipados y Eventos Adversos Graves.

8. Suspensión o Finalización de la Aprobación del CEI. El Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú y el Reglamento del Ministerio de Defensa de los Estados Unidos requiere que las suspensiones y finalizaciones por causal se reporten lo más pronto posible a la OGITT y al DON HRPP respectivamente. De acuerdo a los términos del Registro de CEI ante INS y el Registro FWA del NAMRU-6, si la investigación es financiada por el Ministerio de Salud de los EE.UU., entonces las suspensiones y finalizaciones por causal también se deben reportar lo más pronto posible a la Oficina de Participantes Humanos en Investigación vía el DON HRPP y la línea jerárquica. La política del NAMRU-6 requiere que dichas acciones se reporten dentro de los diez (10) días laborables.

9. Inconduca Científica. Los reglamentos nacionales e internacionales requieren que el NAMRU-6 inicie y continúe cualquier acción necesaria para asegurar la resolución de los hallazgos de inconduca científica. La inconduca científica

incluye la fabricación, falsificación o plagio al proponer, realizar o revisar una investigación o al reportar los resultados. Todos los hallazgos sobre inconducta científica confirmada se deben reportar a la OGITT y al Director de Sanidad de la Marina de los Estados Unidos. (Ver “Inconducta Científica: Manual de Procedimientos para *Manejar la Conducta Responsable en la Investigación con Participantes Humanos*” del NAMRU-6).

Al preparar y enviar dichos informes, el Comandante del NAMRU-6 consultará con el Director de RAP y el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI, según sea adecuado.

t. Actividades de Investigación en Situaciones de Emergencia. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla las actividades de investigación en situaciones de emergencia. El reglamento del Ministerio de Defensa de los Estados Unidos no permite que se inicie un estudio de investigación, incluso en situaciones de emergencia, sin la revisión y aprobación previas del CEI. Cuando se ha iniciado una atención médica de emergencia sin la revisión y aprobación previas del CEI, el paciente no puede ser considerado como participante de la investigación. Dicha atención de emergencia no se puede considerar como investigación y los datos relacionados con dicha atención no se pueden incluir en ningún informe de actividad de la investigación concebida de manera prospectiva, excepto en aquellos casos establecidos en los reglamentos de la FDA. El uso retrospectivo de datos podría ser aceptable pero, con la aprobación del CEI si fuera necesario.

Es necesario notificar al CEI por escrito dentro de los 5 días laborables sobre cualquier actividad que involucre el Uso de un Artículo en Prueba en Situaciones de Emergencia bajo una Exención o Excepción de la FDA (ver Capítulo 13). El CEI acusará por escrito el recibo de dicha notificación pero, según las pautas de la FDA, no emitirá ninguna “aprobación” de la actividad.

El reglamento de la FDA en el capítulo 21 CFR 50.24 incluye provisiones especiales para la revisión y aprobación del CEI para planificar una investigación de emergencia con la ausencia usual del requerimiento del consentimiento informado. La planificación de emergencia en investigación debe ser aprobada por el Secretario de Marina de los EE.UU.

p. Investigación Internacional. Todas las investigaciones con participantes humanos donde los investigadores del NAMRU-6 estén involucrados deben cumplir con todos los reglamentos nacionales vigentes para la protección de participantes humanos en todos los aspectos. Esto incluye las investigaciones realizadas por investigadores del NAMRU-6 en otros países.

El reglamento del Departamento de Defensa reconoce que “los procedimientos que siguen normalmente en el extranjero pueden diferir de los establecidos en esta política.” La investigación puede ser aprobada, por lo tanto, si : “los procedimientos establecidos por la institución (extranjera) pueda pagar las protecciones que sean al menos equivalentes a las previstas en esta política. “Los procedimientos peruanos a continuación, podrán ser sustituidos por los procedimientos exigidos por las regulaciones de EE.UU”. La aprobación de la

sustitución debe ser propuesta por la Administración competente o el jefe de la agencia después de la revisión de los procedimientos Peruanos, anuncio de las medidas adoptadas en esos exámenes se publicaran en el Registro Federal (o en otro lugar, tal como se establece en los procedimientos de departamento o agencia). Nota: la FDA no ha adoptado esta disposición para la investigación que se regula. Toda la investigación financiada por la FDA, sin embargo, deben cumplir con regulaciones de la FDA y del Departamento de Defensa, así como con el Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú.

El reglamento de la Marina de los EE.UU. establece que la agencia gubernamental peruana debe proporcionar autorización para que la investigación se realice en su territorio. Este reglamento también requiere la revisión y aprobación ética por parte de un CEI local con representación de miembros peruanos.

Al revisar una investigación internacional, el CEI debe obtener los siguientes requisitos para asegurar que la investigación propuesta se realice de manera ética y adecuada de acuerdo a la población del país y sus normas culturales. En caso de ser necesario, el CEI puede contar de manera continua con consultores conocedores de las normas culturales o puede contar con otros expertos ad hoc con dichos conocimientos. Por ejemplo, la violación de la confidencialidad debe recibir una atención especial por parte del CEI cuando la investigación se realiza en un país extranjero donde la divulgación de la información puede representar un riesgo para la situación laboral y financiera de las personas, que es diferente de las clases de riesgo existentes en el Perú.

Los investigadores deben presentar la siguiente documentación adicional:

- Documentación adecuada de la aprobación prospectiva gubernamental del país donde se realizará la investigación para el caso de los países colaboradores en la región.
- Documentación adecuada de la revisión ética prospectiva del país donde se realizará la investigación.
- Periodo de aprobación proporcionado por las instituciones del país donde se realizará la investigación.
- Información sobre la capacitación de las personas que van a realizar la investigación en otros países sobre temas éticos y sobre protección de voluntarios humanos en la investigación.
- Información sobre el método para enrolar a los participantes.

El CEI también debe confirmar que los documentos de consentimiento informado que se utilizarán en otros países proporcionan el nombre de las personas adecuadas con las que se deben comunicar los participantes en el país, además de las personas a contactar en el Perú si fuera necesario.

Para estudios en América Latina, estas personas de contacto deben hablar el castellano de manera fluida.

v. **Revisión y Aprobación por una Entidad Gubernamental en el País donde se va a Realizar la Investigación.** Esta aprobación puede ser proporcionada por cualquier institución gubernamental peruana que represente al Ministerio de Salud. El Ministerio de Salud cuenta con entes descentralizados, Direcciones Regionales de Salud, que administran y brindan servicios de salud. Una vez que el protocolo de investigación haya sido aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética en Investigación en Investigación, se enviará un protocolo completo, traducido al castellano, al Director Regional de Salud para su revisión y aprobación. Una vez que se ha recibido esta aprobación por escrito, la investigación ya puede comenzar. Asimismo, existen hospitales nacionales del Ministerio de Salud que pueden aprobar la investigación que se va a realizar dentro de sus instalaciones. En estos casos, se seguirá el mismo procedimiento, es decir, se enviará al Director del Hospital del Ministerio de Salud un protocolo completo en castellano, incluyendo consentimientos informados, fichas de encuestas y la aprobación del CEI para su revisión y aprobación.

w. **Investigación Colaborativa.** A fin de poder realizar estudios de investigación financiados con fondos del gobierno de los EE.UU., las entidades colaboradoras deben contar con un registro ante la Marina de los EE.UU. y la OHRP (FWA)

Si una institución no cuenta con ninguno de estos Registros, los investigadores deben solicitar y apoyar a la institución para que obtenga uno de ellos. Una alternativa es que el investigador colaborador firme un “Acuerdo Individual del Investigador”

A continuación se describen algunos de los mecanismos disponibles para realizar una investigación colaborativa:

1. Acuerdo Individual del Investigador. El Acuerdo Individual del Investigador (ver Acuerdo Individual del Investigador del NAMRU-6) puede ser utilizado por una institución que cuenta con un registro, como el NAMRU-6 y para extenderlo a cualquier persona que esté involucrada en una investigación con participantes humanos y que no pertenece a una institución con registro FWA.

La extensión del Registro mediante el Acuerdo Individual del Investigador puede ser aceptable únicamente si se cumplen las siguientes condiciones:

- El investigador del NAMRU-6 dirige y supervisa de manera adecuada todas las actividades de la investigación colaborativa que el investigador colaborador individual realizará fuera del NAMRU-6.
- El NAMRU-6 mantendrá una copia del Acuerdo Individual del Investigador.
- El Comandante del NAMRU-6 y el DON HRPP aprueban la extensión de la Garantía mediante Acuerdo Individual del Investigador.
- Se pone a disposición del investigador colaborador individual los siguientes documentos: (i) *El Informe Belmont: Principios y Pautas Éticas para la Protección de Participantes Humanos en Investigación* u otro documento equivalente reconocido de manera mundial; (ii) la Declaración de Helsinki;

- (iii) el manual de procedimientos del NAMRU-6 para la protección de participantes humanos.
- El investigador colaborador entiende y acepta la responsabilidad de cumplir con las normas y requisitos estipulados en los documentos de referencia en el párrafo anterior y para proteger los derechos y el bienestar de los participantes humanos involucrados en la investigación.
 - El investigador colaborador se compromete a cumplir con todas las demás normas nacionales e internacionales aplicables a las políticas y leyes que pueden proporcionar alguna protección adicional para los participantes humanos que participan en la investigación.
 - El investigador colaborador se compromete a cumplir con todas las determinaciones del CEI del NAMRU-6 y se compromete a aceptar la autoridad final y las decisiones del CEI del NAMRU-6, incluyendo pero no limitando a las directivas para cancelar la participación en actividades de investigación designado a cabo bajo el Acuerdo del Departamento de Marina de los EE.UU con el investigador.
 - El investigador colaborador acepta completar cualquier información necesaria educativa antes solicitada por el NAMRU-6 antes de iniciar la investigación.
 - El investigador colaborador se compromete a no inscribir ni cubrir a participantes en la investigación antes de que esta sea examinada y aprobada por el CEI del NAMRU-6, por un Representante o por el Comandante del NAMRU-6.
 - El investigador colaborador se compromete a informar con prontitud al CEI del NAMRU-6 cualquier cambio propuesto en la investigación y no iniciar los cambios en la investigación sin haber sido cubiertos ni aprobados por el NAMRU-6, excepto cuando sea necesario para eliminar los peligros evidentes de participante.
 - El investigador colaborador se compromete a informar inmediatamente al CEI del NAMRU-6 los problemas no anticipado que involucra riesgo de los participante u otros en la cobertura de la investigación.
 - El investigador colaborador, es el responsable de temas de inscripción, y se compromete a obtener, documentar y mantener un registro de consentimientos informados de cada participantes, o de cada sujeto representado con una autorización legal en virtud a la normativa nacional e internacional estipulado en el NAMRU-6.
 - El investigador colaborador reconoce y se compromete a cooperar con el CEI del NAMRU-6 en las revisiones iniciales y continuas, el mantenimiento de registros, informes y certificación cubierta para la investigación. El investigador colaborador se compromete a proporcionar toda la información solicitada por el CEI del NAMRU-6 en el momento oportuno.

2. Acuerdos Escritos de Colaboración para la Revisión de Estudios de Investigación. Cada vez que sea necesario, se debe establecer un acuerdo por escrito adecuado entre los colaboradores que incluya una Descripción del Trabajo y la asignación específica de responsabilidades. El acuerdo debe describir de manera breve la investigación, roles específicos y responsabilidades de cada institución, la responsabilidad de la revisión científica y ética, enrolamiento de los participantes y los procedimientos para obtener el consentimiento informado. El acuerdo también debe incluir cláusulas sobre la responsabilidad de supervisión y monitoreo en curso, requisitos de informes, retención de documentos y cumplimiento de todo el estudio de investigación. Todos los colaboradores deben asegurar el cumplimiento de todos los reglamentos relevantes para la protección de participantes humanos en sus propias instalaciones.

- **Delegando la Revisión a otro Comité de Ética.** En algunos casos y con la finalidad de evitar la duplicación de esfuerzos, el NAMRU-6 puede delegar al Comité de Ética de otra institución militar (o vice versa) la revisión y supervisión continua de la investigación. En dichos casos, cada institución debe asegurar que dicha delegación no comprometa ningún estándar o requisito.

Es necesario realizar un acuerdo por escrito entre los CEI antes de delegar las revisiones a otro CEI. Los investigadores deben observar que si el lugar principal donde se realizará el estudio es en una institución y el Investigador Principal es un empleado de otra institución, los Comités de Ética de ambas instituciones revisarán el estudio de investigación. Los investigadores deben comunicarse con RAP antes de someter el protocolo a revisión a fin de obtener mayor información sobre si es adecuado delegar la revisión de la investigación al Comité de Ética de otra institución.

Todos esos acuerdos serán gestionados por RAP y se mantendrán en la oficina de RAP, enviándose para una revisión administrativa del nivel superior.

- **Colaboración con el Instituto de Investigación Walter Reed del Ejército de los EE.UU. (WRAIR).** En algunas ocasiones, el CEI del NAMRU-6 revisará investigaciones que también son reguladas por el Ejército de los EE.UU. Por ejemplo, la investigación del NAMRU-6 puede involucrar el financiamiento, recursos o inclusive investigadores del Ejército de los EE.UU. Cuando el IP es un investigador del NAMRU-6 o cuando la investigación es financiada por el Ministerio de Marina de los EE.UU., la investigación por lo general sera revisada por el CEI del NAMRU-6. Si el IP es investigador del WRAIR y el Ejército financia el estudio, el NAMRU-6 puede elegir entre delegar la revision al CEI del WRAIR bajo las condiciones del Acuerdo Institucional entre NAMRU-6/WRAIR para la revisión de estudios de investigación. Cuando se trate de un ensayo clínico a realizarse en el Perú, sin importar la fuente de financiamiento, será el CEI del NAMRU-6 el único Comité que pueda revisarlo.
- **Adenda del Ministerio de Marina de los Estados Unidos. Debido a que el Ministerio de Defensa de los EE.UU. requiere protecciones adicionales para**

los participantes de la investigación, se han instituido requisitos adicionales para aquellas instituciones que realizan o colaboran en estudios de investigación con participantes humanos. Para asegurar el cumplimiento de estos requisitos adicionales, se determina que las instituciones colaboradoras que no pertenecen al Ministerio de Defensa obtengan una Adenda del mismo, además de su Registro FWA. El Registro FWA no es suficiente. La autorización de esta Adenda debe obtenerse antes de iniciar el estudio. Algunos requisitos específicos sobre estos trámites están disponibles en la Oficina de RAP.

Capítulo 11

Criterios para la Recomendación de Aprobación del CEI

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, la Declaración de Helsinki, y reglamentos de los EEUU establecen criterios específicos para la aprobación de una investigación. El CEI del NAMRU-6 determinará que se cumplan todos los criterios requeridos antes de aprobar la investigación propuesta.

a. **Reducir al Mínimo los Riesgos.** El CEI debe considerar todos los niveles de riesgo para los participantes al evaluar la investigación propuesta. En general, los reglamentos requieren que el CEI establezca una diferencia entre la investigación que representa un “riesgo mayor que el mínimo” de la investigación que representa “un riesgo no mayor que el mínimo.” Bajo ciertas circunstancias, la investigación que no representa un riesgo mayor que el mínimo puede ser elegible para una revisión expedita, una dispensa o alteración de los requisitos del consentimiento informado o una dispensa del requisito de obtener el documento escrito del consentimiento informado.

Según normativa del NAMRU-6, es necesaria la revisión y aprobación científica por parte de un Comité Científico de todos los protocolos de investigación con participantes humanos y sus materiales relacionados antes de ser enviados a RAP para ser revisados por el Comité Ético. Ningún material puede ser considerado para revisión del CEI antes de haber sido revisado y aprobado por el Comité Científico del NAMRU-6.

Para aprobar una investigación, el CEI debe determinar que los riesgos han sido reducidos al mínimo utilizando procedimientos que son consistentes con un diseño adecuado de la investigación y que no expongan a los participantes a riesgos innecesarios. Cuando sea apropiado, la investigación debe utilizar procedimientos que ya se han realizado en los participantes para fines de diagnóstico o tratamiento.

El CEI debe tomar en cuenta el plan de investigación, incluyendo el diseño de la investigación y la metodología, para determinar que no existan vacíos que expongan a los participantes a riesgos innecesarios. Cuando el diseño de la investigación presenta riesgos innecesarios o inaceptables para los participantes sin beneficios proporcionales para ellos u otras personas, la investigación no se puede realizar de manera ética y el CEI no puede recomendar su aprobación.

Para evaluar si el estudio de investigación está adecuadamente diseñado para proteger a los participantes, el CEI tiene el derecho de solicitar la opinión de consultores sobre la investigación propuesta y su diseño. El CEI puede determinar que la investigación propuesta debe ser re-diseñada a fin de mejorar la autonomía de los participantes, maximizar los beneficios, reducir los riesgos, seleccionar a los participantes de manera equitativa, reducir al mínimo la influencia indebida o coerción o proteger los derechos y el bienestar de los participantes humanos.

El CEI también considerará las calificaciones del equipo de investigación. Los médicos clínicos deben contar con credenciales y licencias profesionales de manera adecuada. En general, el equipo de investigación debe poseer las calificaciones profesionales y educativas, así como también los recursos para realizar el estudio de investigación y proteger los derechos y el bienestar de los participantes.

Al evaluar la investigación, el CEI del NAMRU-6 examina de manera cuidadosa no solo el riesgo de **daño físico** sino también el riesgo de **daños psicológicos y sociales** (ejemplo, daño económico y/o legal). Por ejemplo, el CEI considera:

- La posibilidad de que los participantes experimenten estrés, ansiedad, culpa o trauma que pueda ocasionar un verdadero daño psicológico.
- El riesgo de responsabilidad penal o civil u otros riesgos que puedan provocar daños sociales graves, como el daño a la estabilidad financiera, a la obtención de un puesto de trabajo, la posibilidad de contratar un seguro, la reputación, estigmatización y el daño en las relaciones sociales.
- Si la información está siendo colectada en otros participantes vivos además de los participantes “objetivo” principales, el CEI también considerará el riesgo de daño para aquellos participantes “que no son el objetivo”. La colecta de cualquier información identificable y privada sobre cualquier persona viva se considera como investigación con participantes humanos. El CEI puede requerir protecciones adicionales, re-diseño del estudio o del consentimiento informado de los participantes “que no son el objetivo” (a menos que se pueda dispensar el requisito del consentimiento informado).

A fin de mitigar dichos daños, el CEI del NAMRU-6 revisa la investigación propuesta para determinar la existencia de medidas de protección y discusiones adecuadas, la revelación adecuada de los riesgos en el consentimiento informado y mecanismos para proteger la confidencialidad y privacidad de los participantes en la investigación.

b. Los Riesgos son Equitativos con Relación a los Beneficios Anticipados. Para que el CEI apruebe una investigación, éste debe determinar que los riesgos de la investigación son equitativos con relación a los beneficios anticipados (si los hubiera) para los participantes y/o a la importancia del conocimiento que se espera obtener de manera razonable.

El CEI realiza el análisis del riesgo/beneficio evaluando la información más actualizada sobre los riesgos y beneficios de las intervenciones que se realizan en el estudio, además de la información sobre la confiabilidad de esta información. El CEI considerará únicamente aquellos riesgos como resultado de la investigación y no considerará los efectos a largo plazo (ejemplo, implicancias en la política pública) de aplicar el conocimiento obtenido en la investigación.

c. La Selección de los Participantes es Equitativa. Para que el CEI apruebe la investigación, éste debe determinar que la selección de los participantes es equitativa. Así, los investigadores del NAMRU-6 deben proporcionar detalles sobre la participación propuesta de los participantes humanos en la investigación,

incluyendo las características de la población de participantes, número anticipado, rango de edades y condición de salud. La investigación propuesta debe especificar el sexo y la composición racial/étnica de la población de participantes, así como también los criterios de inclusión y exclusión de cualquier sub-población.

Si no se proporcionan los cálculos de la composición étnica, racial y de sexo como información dentro de los antecedentes para la revisión inicial y no se proporciona los datos estadísticos para la revisión periódica, los investigadores deben proporcionar un fundamento claro para la exclusión de esta información.

Al tomar la determinación que la selección de los participantes es equitativa, el CEI evaluará los objetivos de la investigación y el lugar donde se realizará y será muy cauteloso con aspectos que involucren a poblaciones de participantes potencialmente vulnerables, que pueden incluir niños, mujeres embarazadas, prisioneros, personas con discapacidad física o mental o personas con desventajas económicas o educativas.

El CEI examinará con mucho cuidado los procedimientos de inclusión – exclusión y el enrolamiento de los participantes a fin de determinar si las cargas y beneficios de la investigación están distribuidos de manera equitativa.

- 1. Inclusión de Mujeres y Minorías.** La política del NAMRU-6 establece que las mujeres y los miembros de grupos de minorías y sus sub-poblaciones deben ser incluidos en todos los estudios de investigación con participantes humanos, **a menos** que se proporcione justificación científica que evidencie que la inclusión es inadecuada con relación a la salud de los participantes o al objetivo de la investigación.

El CEI se mantendrá atento con relación a la inclusión tanto de hombres como mujeres como participantes en la investigación y no permitirá la exclusión **arbitraria** de personas en edad reproductiva. La exclusión de esas personas se debe justificar de manera completa y en base a fundamentos científicos adecuados.

- 2. Inclusión de Participantes que No Hablan Inglés.** Los participantes que no hablan inglés no deben ser excluidos de manera sistemática debido al inconveniente de traducir los consentimientos informados (ver también letra “e” abajo).
- 3. Inclusión de Niños.** Existe una preocupación válida sobre el uso de modalidades de tratamientos desarrollados en base a investigaciones realizadas con adultos, sin contar con datos adecuados de niños, para tratar a niños contra diversas enfermedades o desórdenes. Los participantes del taller concluyeron que existe un adecuado fundamento científico para incluir a los niños en las investigaciones.

d. Se Obtendrá el Consentimiento Informado. Para que el CEI apruebe una investigación con participantes adultos, éste debe determinar que se solicitará y obtendrá el consentimiento informado legalmente vigente de cada posible participante o de su representante legal autorizado, a menos que se pueda dispensar

o alterar el requisito del consentimiento informado. Cualquier dispensa o alteración debe regirse a los reglamentos nacionales e internacionales vigentes. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no permite dispensa ni modificación del consentimiento informado.

En el Perú, la edad para poder proporcionar un consentimiento es a partir de los 18 años. Las personas menores de 18 necesitarán proporcionar un asentimiento después de que sus padres hayan dado su consentimiento para que ellos participen en el estudio.

Las siguientes personas son consideradas como representantes legales autorizados (1) tutores designados por el juzgado; (2) padres.

1. Consideraciones para la Revisión del Proceso de Consentimiento Informado:

- El consentimiento informado se puede solicitar únicamente en circunstancias que reduzcan al mínimo la posibilidad de coerción o influencia indebida y que proporcionen al participante o representante legal autorizado la oportunidad suficiente para considerar si participa o no en el estudio.
- La información del consentimiento informado se debe presentar en un lenguaje que sea comprensible para el participante o el representante legal autorizado.
- Ningún proceso de consentimiento informado puede incluir lenguaje exculpatario (i) mediante el cual se haga que el participante renuncie, o parezca renunciar, a cualquiera de sus derechos legales; o (ii) mediante el cual el investigador, el patrocinador, el NAMRU-6 o los empleados o agentes del NAMRU-6 sean exonerados de responsabilidades por negligencia o parezca que están siendo exonerados.
- A pesar que es adecuado que en los consentimientos informados se indique que ciertas muestras o información pueden ser utilizadas en investigaciones futuras, el uso de la palabra “donación” para especificar el uso futuro de las muestras o la información con fines de investigación implica el abandono de los derechos de la “propiedad” donada y esto no será aprobado por el CEI del NAMRU-6. Ya sea que esas palabras se encuentren o no en el “documento de consentimiento informado real” eso es irrelevante. Todos los documentos relacionados con el estudio deben ser enviados al CEI para que sean revisados. Cualquier acuerdo separado de “donación” para el uso de las muestras en investigaciones futuras se considera que debe ser parte de la documentación del consentimiento informado y debe estar de acuerdo con los reglamentos.
- El consentimiento informado se debe obtener antes del inicio de cualquier procedimiento de tamizaje clínico que se realice únicamente con el propósito de determinar la elegibilidad del participante para participar en la investigación.

- Las alternativas para obtener y documentar el consentimiento informado **inmediatamente** antes del inicio de la investigación incluyen obtener y documentar el consentimiento durante un intervalo de tiempo razonable antes del inicio de la investigación para proporcionar al participante suficiente tiempo para tomar una decisión informada sobre su participación. Cuando se proponen esas alternativas, el CEI debe determinar si la alternativa es adecuada según las normas de la jurisdicción donde el participante será enrolado y participará. Estas instancias serán manejadas caso por caso. En algunos casos, el CEI puede **solicitar** que se utilicen esas alternativas (ver abajo).
2. **Periodos de Espera.** Al considerar si los procedimientos de consentimiento informado, permiso y asentimiento son adecuados, el CEI puede requerir que los investigadores incluyan un “periodo de espera” dentro del proceso o empleen mecanismos tales como ayuda audiovisual o pruebas de comprensión. Por ejemplo, el CEI puede determinar que el consentimiento de un participante a quien se le realizará una cirugía se obtenga durante las entrevistas médicas pre-quirúrgicas que se realizan antes del día de la cirugía y no antes de que se inicie la cirugía.
3. **Monitoreo del Consentimiento.** Al considerar si los procedimientos de consentimiento informado son adecuados, el CEI del NAMRU-6 puede requerir un monitoreo especial del proceso el cual será realizado por un observador imparcial (monitor del consentimiento) a fin de reducir la posibilidad de coerción o influencia indebida.

Ese monitoreo se puede justificar en aquellos casos donde la investigación representa riesgos significativos para los participantes o si existe la posibilidad de que los participantes tengan dificultad para comprender la información que se les proporciona. El monitoreo también puede ser apropiado como una acción correctiva en aquellos casos donde el CEI ha identificado problemas asociados con un investigador o un estudio de investigación en particular.

4. **Avisos e Incentivos para el Enrolamiento.** El CEI del NAMRU-6 revisará los avisos y los incentivos para el enrolamiento asociados con la investigación que supervisa. Los avisos e incentivos están directamente relacionados con el proceso de consentimiento informado y deben ser consistentes con las prohibiciones de coerción e influencia indebida.

Cualquier aviso para enrolar a participantes se debe limitar a la información que los posibles participantes, representantes legales autorizados, padres o tutores necesitan para determinar su elegibilidad e interés. Se deben incluir los siguientes puntos dentro de lo posible:

- Nombre y dirección del investigador y/o institución que realiza la investigación.
- Enfermedad/condición médica bajo estudio y/o el objetivo de la investigación.

- De manera resumida, los criterios que se utilizarán para determinar la elegibilidad del participante para el estudio.
- Una lista breve de los beneficios de la participación, si los hubiera.
- El tiempo u otros compromisos requeridos para los participantes.
- El lugar donde se realizará la investigación y la persona u oficina que se debe contactar para solicitar información adicional.

Los procedimientos del enrolamiento se deben diseñar de tal manera que el consentimiento informado, permiso y asentimiento se proporcionen de manera libre y se evite la coerción y la influencia indebida. A fin de evaluar esto, el CEI debe conocer quienes serán los participantes, los incentivos que se están ofreciendo y las condiciones bajo las cuales se hará la oferta.

- 5. Pagos por Participación en la Investigación.** El CEI del NAMRU-6 revisará cualquier pago propuesto para los participantes de la investigación (o para los representantes legales autorizados) relacionados con el estudio que revisa. Los pagos no deben ser cantidades tan altas como para que haya coerción o influencia indebida en la decisión de participar o continuar participando en el estudio. Los pagos no se deben hacer siguiendo un cronograma que cause coerción o influencia indebida en la decisión de participar o continuar participando en el estudio.

Generalmente, los participantes no deben recibir pagos por participar en una investigación cuando esta investigación es parte integral de la atención médica del participante y cuando no requiere de demandas especiales por parte del participante más allá de aquellas propias de la atención médica. Sin embargo, el pago puede estar permitido, con previa aprobación del CEI, en los siguientes casos:

- No existe un beneficio directo para el participante. Cuando el estudio que se realizará no tiene como finalidad mejorar de manera directa el diagnóstico o tratamiento de la condición médica por la cual el participante voluntario está siendo tratado y cuando es común que las instituciones afiliadas paguen a los pacientes en esta situación.
- Otras personas están siendo pagadas. En estudios multi-institucionales, donde los participantes en una institución colaboradora reciben un pago por la misma participación en el mismo estudio a una misma tarifa propuesta.
- Situaciones comparables. En otras situaciones comparables cuando, en opinión del CEI, el pago a los participantes es adecuado.
- Gastos de transporte o reembolso por pérdida de ingresos. Cuando el participante incurre en gastos de transporte que no hubiera incurrido en el curso normal para recibir tratamiento y que no son reembolsados mediante ningún otro mecanismo. Si la participación en el estudio

implica ausentarse del centro de labores, se podrá ofrecer un reembolso por ingresos no percibidos.

Los investigadores que deseen pagar a los participantes de la investigación deben indicar en sus propuestas la justificación para dicho pago con relación a los criterios enumerados y además deben:

- Demostrar que los pagos son razonables y equitativos con las contribuciones que se esperan del participante;
- Indicar en el consentimiento informado los términos del acuerdo de la participación del voluntario y la cantidad de dinero que se le pagará; y
- Demostrar que los pagos a los participantes son justos y apropiados y que no representan (o parecen representar) una presión indebida para el paciente para que participe de manera voluntaria en el estudio de investigación.

El CEI debe revisar todas las propuestas que involucren pagos a los participantes (además del reembolso por viaje) guiándose de estas pautas. La oficina de investigación debe asegurar que dichos pagos para los participantes se realicen con los fondos adecuados.

6. Compensación por Lesiones Relacionadas con la Investigación. Debido a la posibilidad de que se produzcan lesiones relacionadas con la participación en investigaciones con participantes humanos, todos los proyectos, especialmente aquellos que involucran un riesgo mayor que el mínimo, deben incluir medidas para el tratamiento en caso de emergencia o el seguimiento necesario de cualquier lesión relacionada con la investigación. El CEI debe tomar su determinación sobre la investigación en sí independientemente del nivel de riesgo. Por ejemplo, encuestas escritas u orales, o entrevistas sobre temas sensibles (abuso infantil, suicidio, violencia doméstica, etc.) pueden ocasionar una reacción psicológica grave e impredecible que puede requerir un tratamiento de emergencia y posterior seguimiento.

7. Provisiones para la Indemnización y Responsabilidades. No se debe solicitar a los participantes en investigaciones realizada por el NAMRU-6 que renuncien o den la apariencia de renunciar a cualquiera de sus derechos legales.

e. Documentar el Consentimiento Informado. Para aprobar la investigación, el CEI debe determinar que el consentimiento informado se documentará por escrito, a menos que la documentación se pueda dispensar de acuerdo a los reglamentos vigentes.

Se proporcionan dos métodos para documentar el consentimiento informado:

1. *Formato Largo (Documento General del Consentimiento Informado).* El consentimiento se puede documentar mediante el uso de un documento escrito que incluya todos los elementos requeridos del consentimiento informado (estos elementos se discutirán en detalle en el Capítulo 12). El

participante (o el representante legal autorizado del participante de acuerdo con todos los reglamentos) debe firmar el documento y se debe entregar una copia a la persona que firma el documento. *Nota: Los reglamentos de la FDA requieren que se coloque la fecha junto a la firma:*

2. Formato Corto (Presentación Oral). El consentimiento o permiso también se puede documentar mediante un documento corto indicando que los elementos del consentimiento informado se han presentado de manera oral al participante (o representante legal autorizado del participante de acuerdo con todos los reglamentos). Cuando se utiliza este método:

- Debe haber un testigo durante la presentación oral;
- El CEI debe aprobar un resumen escrito de lo que se presentará de manera oral;
- Únicamente el formato corto debe estar firmado por el participante, el representante, el (los) padre(s) o el (los) tutor(es);
- El testigo debe firmar tanto el formato corto como el resumen;
- La persona que obtiene el consentimiento debe firmar el resumen; y
- Se proporcionará una copia del resumen y el formato corto al participante o representante legal autorizado del participante.

Los reglamentos de la FDA requieren que cuando se utiliza el formato corto, tanto el formato corto como el resumen escrito deben estar en un lenguaje que el participante pueda comprender.

El CEI también debe considerar los siguientes puntos cuando evalúa la documentación para el consentimiento informado:

- **Participantes Analfabetos.** Las personas analfabetas pueden hacer que otra persona les lea el consentimiento informado o la información sobre el permiso y pueden “colocar su marca” de acuerdo con las leyes del país/lugar donde se realiza la investigación a fin de documentar su comprensión. En este caso, se debe contar con la presencia de un testigo para la presentación oral y el proceso de consentimiento, de preferencia una persona que no esté relacionada con la investigación de ninguna manera. Asimismo, el testigo y la persona que obtiene el consentimiento deben firmar el documento de consentimiento.
- **Participantes ciegos.** Las personas ciegas pueden hacer que otra persona les lea el consentimiento informado o la información del permiso y pueden “colocar su marca” de acuerdo con las leyes del lugar donde se realiza la investigación a fin de documentar su comprensión. En este caso, se debe contar con la presencia de un testigo durante la presentación oral y el proceso de consentimiento, de preferencia una persona que no esté relacionada con la investigación de ninguna manera. Asimismo, el testigo

y la persona que obtiene el consentimiento deben firmar el consentimiento informado.

- **Personas que no Hablan Inglés.** Cuando se realiza una investigación en otro país donde el idioma del participante no es inglés, el documento del consentimiento informado se debe traducir al idioma que los participantes entiendan.
En otros casos, el CEI del NAMRU-6 puede requerir que el proceso del consentimiento informado incluya un traductor confiable cuando el participante no comprenda el idioma de la persona que está obteniendo el consentimiento.

Cuando el CEI solicita el uso de un formato completo que incluya todos los elementos requeridos para documentar el consentimiento, ese formato debe estar escrito en un lenguaje que sea comprensible para el participante. Se solicitarán los documentos del consentimiento debidamente traducidos para ser revisados y aprobados antes de ser utilizados en el enrolamiento de los participantes. El CEI puede utilizar procedimientos de revisión expedita para aprobar dichos documentos si el documento del consentimiento en inglés ya ha sido aprobado y el investigador certifica por escrito la exactitud de la traducción.

- **Requisito del Sello con la Fecha.** Todos los consentimientos informados tendrán un sello indicando la fecha de inicio y fin del periodo de aprobación durante el cual el documento puede ser utilizado para obtener el consentimiento. Únicamente el consentimiento informado o permiso aprobado por el CEI puede ser utilizado para el proceso de consentimiento informado o permiso. El investigador es responsable de guardar los consentimientos informados y permisos firmados por lo menos durante tres años después de haber finalizado la investigación.

f. El Monitoreo de la Seguridad es Adecuado. Para aprobar una investigación, el CEI debe determinar que, cuando sea adecuado, el plan de investigación contenga las medidas necesarias para el monitoreo adecuado de datos a fin de proteger la seguridad de los participantes. Para aquellas investigaciones que involucran riesgos mayores, es necesario enviar una descripción detallada del plan de monitoreo de datos y seguridad al CEI como parte de la propuesta. Este plan debe incluir los procedimientos para el reporte de eventos adversos.

Para las investigaciones que involucran un riesgo mayor que el mínimo, se debe designar a una persona adecuadamente calificada como monitor. Esta persona no debe pertenecer al equipo de investigación (no puede ser un miembro del equipo de investigación). El CEI debe revisar la información sobre los procedimientos del monitor médico (información sobre el rol específico, revisión de materiales, frecuencia de los reportes, etc.) a fin de asegurar que el rol del monitor médico es adecuado para la investigación. En los casos donde el protocolo de investigación cuente con más de un monitor médico, el CEI también debe revisar la información sobre la relación existente entre ellos y cómo se resolverán los desacuerdos. El CEI del NAMRU-6 tiene autoridad para solicitar la participación de un monitor médico en las investigaciones de riesgo mínimo cuando determine que dicho monitoreo es

necesario.

En general, se recomienda establecer una Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB, siglas en inglés) o un Comité de Monitoreo de Datos (DMC, siglas en inglés) para las investigaciones ciegas, para las que involucran múltiples sedes, para las que tienen como objetivo participantes vulnerables o para las que utilizan intervenciones de alto riesgo. El CEI del NAMRU-6 tiene la autoridad de solicitar la participación de un DSMB/DMC como condición para aprobar la investigación cuando determine que dicho monitoreo es necesario.

En lugar de solicitar que la información del monitoreo de seguridad sea enviada directamente al CEI del NAMRU-6, el CEI puede confiar en una declaración actual de un DSMB/DMC debidamente constituido indicando que ha revisado los eventos adversos de todo el estudio, los hallazgos internos y cualquier literatura reciente que pueda ser relevante para la investigación y que ha determinado que se justifica la continuación de la investigación.

g. **Medidas para la Privacidad y Confidencialidad.** Para aprobar una investigación, el CEI del NAMRU-6 debe determinar que, en los casos que sea apropiado, existan las medidas adecuadas para proteger la privacidad de los participantes y la confidencialidad de los datos.

Es importante que el IP proporcione al CEI detalles sobre las circunstancias de tiempo y lugar en que los participantes proporcionarán información sobre ellos mismos. Asimismo, es importante asegurar que los métodos utilizados para identificar a los participantes potenciales o para coleccionar información sobre ellos no invadan la privacidad de la persona. En general, no se podrá obtener información identificable de registros privados (no-públicos) sin la aprobación del CEI y sin el consentimiento informado de los participantes. Este es el caso incluso para aquellas actividades cuyo objetivo es identificar a participantes potenciales a quienes luego se les solicitará participar en la investigación.

El personal del NAMRU-6 puede obtener y utilizar registros médicos, técnicos y administrativos de esta u otras instalaciones o bases de datos con fines de investigación siempre y cuando cumplan con todos los reglamentos así como también con los requisitos institucionales adicionales.

Asimismo, es importante proteger la información privada identificable una vez que ha sido coleccionada a fin de evitar la violación de la confidencialidad que podría dañar a los participantes. Cuando la información vinculada a los participantes se registrará como parte del diseño de la investigación, el CEI del NAMRU-6 requiere que se tomen las precauciones adecuadas para salvaguardar la confidencialidad de la información.

Entre los métodos disponibles para salvaguardar la confidencialidad se encuentran la codificación de los registros, las técnicas estadísticas y los métodos físicos o computarizados para mantener la seguridad de los datos almacenados.

Al revisar las medidas para proteger la confidencialidad, el CEI considerará la naturaleza, probabilidad y magnitud de los daños que podrían resultar de la

divulgación de la información colectada fuera de la investigación. Evaluará la efectividad de las técnicas de anonimato propuestas, los sistemas de codificación, los métodos de encriptación, las instalaciones para el almacenamiento, las limitaciones de acceso y otros factores relevantes para determinar la idoneidad de las medidas para proteger la confidencialidad.

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no menciona el uso de Certificados de Confidencialidad y no existen dichos documentos en los reglamentos del Ministerio de Salud. Por lo tanto, en las investigaciones que involucran a participantes peruanos o que se realizan en el Perú, los Certificados de Confidencialidad no se aplicarán.

- **Certificado de Confidencialidad.** Cuando la investigación involucra la colecta de información altamente sensible sobre participantes que se pueden identificar de manera individual, el CEI puede determinar la necesidad de adoptar medidas de protección especiales a fin de proteger a los participantes de los riesgos de los procesos de investigación o procesos judiciales.

En esos casos, el CEI del NAMRU-6 puede solicitar que un investigador obtenga un Certificado de Confidencialidad (CoC, siglas en inglés) del Ministerio de Salud de los EE.UU. Este certificado protege contra la divulgación involuntaria de información sensible sobre participantes individuales para ser utilizada en procesos civiles, penales, administrativos y legales federales, estatales o locales u otros procesos legales.

El Certificado de Confidencialidad no prohíbe la divulgación voluntaria de la información por parte de un investigador, como por ejemplo el reporte voluntario a las autoridades locales sobre el abuso contra niños o sobre enfermedades transmisibles. Además, este certificado no protege contra la divulgación de información al Ministerio de Defensa de los Estados Unidos, DHHS o la FDA con fines de auditoría. Por lo tanto, el CEI del NAMRU-6 requerirá que estas condiciones para la divulgación de información se establezcan de manera clara y explícita en el consentimiento informado.

Información sobre Certificados de Confidencialidad se puede obtener en cualquiera de los siguiente portales en internet:

<http://www.nimh.nih.gov/research/confident.cfm>
<http://www.niaaa.nih.gov/extramural/confidential.htm>
<http://www.nida.nih.gov/funding/confidentialityfaq.html>
<http://www.hrsa.gov/quality/certconf.htm>
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/conducting/certificates-of-confidentiality>
<http://www.nhlbi.nih.gov/funding/policies/certsinfo.htm>

h. Salvaguardas Adicionales para Participantes Vulnerables. Para aprobar una investigación, el CEI debe determinar que, cuando sea adecuado, se incluyan salvaguardas adicionales a fin de proteger los derechos y el bienestar de los participantes que pueden ser vulnerables a la coerción o influencia indebida, como

por ejemplo los niños, los reos, las mujeres embarazadas, fetos y neonatos, y las personas con discapacidad mental o personas con desventajas económicas o educativas. En el Capítulo 17 se proporcionan detalles sobre las protecciones para las personas vulnerables.

Los participantes militares activos pueden ser particularmente vulnerables a influencias no intencionadas, coercitivas o indebidas relacionadas con su participación en la investigación. Asimismo, las personas que buscan tratamiento para sus problemas médicos pueden no comprender totalmente las implicancias de su participación en la investigación, especialmente cuando ésta es ofrecida por alguien a quien consideran un proveedor de atención médica.

Si el CEI del NAMRU-6 comienza a revisar investigaciones con participantes vulnerables de manera regular, deberá incluir entre sus revisores a personas con conocimientos y experiencia en el trabajo con estos participantes vulnerables. Por ejemplo, tener un pediatra cuando el CEI revisa de manera regular investigaciones con participación de niños o un Infante de Marina activo o retirado cuando el CEI revisa de manera regular investigaciones con personal de la Marina, etc.

i. **Criterios para Solicitar una Revisión Más Frecuente que un Año.** El CEI del NAMRU-6 reconoce que para proteger los derechos y el bienestar de los participantes a veces es necesario revisar la investigación más de una vez al año. Por ejemplo, cuando se evalúa una nueva intervención, es posible que no se conozcan todos los riesgos. El CEI debe monitorear el proyecto de investigación de manera muy cercana y solicitar una revisión más frecuente.

El CEI considerará los siguientes factores para determinar cuándo un estudio requiere una revisión más frecuente y cuáles serán por lo general los periodos de revisión:

- Probabilidad y magnitud de los riesgos anticipados para los participantes.
- Condiciones médicas posibles de los participantes propuestos.
- Calificaciones del investigador principal y otros miembros del equipo de investigación.
- Experiencia específica del investigador principal y otros miembros del equipo de investigación en la realización de investigaciones similares.
- Naturaleza y frecuencia de los eventos adversos observados en investigaciones similares en esta u otras instalaciones.
- Vulnerabilidad de la población estudiada.
- Otros factores que el CEI considere relevantes.

Al especificar un periodo de aprobación menor de 1 año, el CEI puede definir el periodo ya sea con un intervalo de tiempo o un número máximo de participantes, (ejemplo, después de 3 meses o después de tres participantes). Las actas deben

reflejar claramente estas determinaciones sobre el riesgo y el periodo de aprobación.

j. Criterios para Solicitar Verificación Independiente de Otras Fuentes Además del Investigador. El CEI del NAMRU-6 reconoce que para proteger los derechos y el bienestar de los participantes a veces es necesario que el CEI verifique de manera independiente, utilizando otras fuentes además del investigador, que no se haya producido ningún cambio material o problemas durante el periodo de aprobación designado por el CEI.

El CEI considerará los siguientes factores para determinar qué estudios requieren de dicha verificación independiente:

- La probabilidad y magnitud de los riesgos anticipados para los participantes
- La posible condición médica de los participantes propuestos
- La naturaleza y frecuencia probable de los cambios que se podrían esperar de manera regular en el tipo de investigación propuesta
- Experiencia previa del investigador principal y del equipo de investigación
- Cualquier otro factor que el CEI considere relevante

Al tomar una determinación sobre la verificación independiente, el CEI puede solicitar de manera prospectiva que dicha verificación se realice en intervalos pre-determinados durante el periodo de aprobación o puede solicitar de manera retrospectiva que dicha verificación se realice al momento de la revisión periódica.

Capítulo 12

Elementos Requeridos en el Consentimiento Informado

Uno de los principales requisitos de la investigación con participantes humanos es que los investigadores deben obtener el consentimiento informado de los posibles participantes antes de ser incluidos en la investigación. El consentimiento informado supone dos conceptos simultáneos: la toma de decisiones informada y la participación voluntaria. Se debe proporcionar suficiente información a los participantes potenciales sobre la investigación y sus riesgos y beneficios a fin de que puedan tomar una **decisión informada** sobre su **participación voluntaria**.

Para asegurar un proceso de consentimiento informado efectivo, el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el reglamento del Ministerio de Defensa de los Estados Unidos, la Regla Común y el reglamento de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) determinan la **inclusión de elementos básicos en el consentimiento informado**. Es posible que se requiera la inclusión de seis elementos adicionales, dependiendo de la naturaleza de la investigación. El CEI puede requerir cualquiera o todos los elementos adicionales dependiendo de la naturaleza de la investigación. En algunos casos, el CEI puede recomendar la aprobación de un procedimiento de consentimiento que altera algunos o todos estos elementos o dispensar el requisito del consentimiento informado o la documentación del consentimiento.

Los reglamentos de la FDA permiten la dispensa del requisito del consentimiento informado bajo determinados criterios.

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, para casos de ensayos clínicos, no permite la dispensa del requisito del consentimiento informado.

a. Declaración sobre la Investigación. La información del consentimiento informado debe incluir lo siguiente:

- Una declaración informando que el estudio involucra una investigación.
- Una explicación de los objetivos de la investigación.
- Una explicación de la duración esperada de la participación de los voluntarios.
- Una descripción de los procedimientos que se seguirán.
- Identificación de los procedimientos experimentales.

Si el médico tratante es también el investigador del estudio, es posible que algunos participantes no se percaten que están participando en una investigación y crean que simplemente están siendo tratados por su enfermedad. Al especificar el objetivo de la investigación y al describir los procedimientos experimentales se busca que los participantes puedan reconocer la diferencia entre investigación y tratamiento.

b. Riesgos o Incomodidades que se Pueden Esperar de Manera Razonable. La información del consentimiento informado debe describir cualquier riesgo o incomodidad que se pueden esperar de manera razonable y que están relacionados con la investigación. Los riesgos se deben enumerar en orden descendente de acuerdo a la probabilidad y magnitud (por ejemplo, el riesgo de muerte (incluso si es remoto) antes que los riesgos asociados con la toma de muestra de sangre).

c. Beneficios que se Pueden Esperar de Manera Razonable para los Participantes u otras Personas. La información del consentimiento informado debe describir cualquier beneficio para los participantes u otras personas que se espera obtener de manera razonable a partir de la investigación. Sin embargo, se debe tener cuidado para no exagerar los beneficios y crear una influencia indebida en los participantes. El pago por la participación de los voluntarios en un estudio de investigación no se debe considerar como un beneficio de la investigación.

d. Alternativas Adecuadas. El consentimiento informado debe incluir información sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado o cursos de tratamiento que puedan ser ventajosos para el participante. Se debe presentar suficiente detalle de tal manera que el participante pueda comprender y apreciar la naturaleza de cualquiera de las alternativas. No es suficiente indicar simplemente, “el doctor discutirá con usted las alternativas de su participación”

e. Alcance de la Confidencialidad. El consentimiento informado debe describir hasta qué punto se mantendrá la confidencialidad de los registros donde se identifican a los participantes (o si no se mantendrá). A menudo la investigación pone en riesgo la confidencialidad de las personas que participan. Muchas personas que de otra manera no tendrían acceso a la información identificable y privada sobre los participantes pueden estar involucradas en el proceso de la investigación. La información del consentimiento debe describir cualquier procedimiento que el equipo de investigación utilizará para proteger los registros privados de los participantes. En algunas investigaciones, la pérdida de la privacidad puede ser el mayor riesgo de la participación.

La siguiente frase es un requisito para las investigaciones reguladas por la FDA:

Debido a que esta investigación involucra artículos regulados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), ésta puede elegir inspeccionar y copiar registros médicos o de investigación que identifican a los participantes de la investigación.

Se recomienda una frase similar para cualquier investigación que está sujeta a la auditoria o inspección de cualquier agencia que financia la investigación o de cualquier agencia regulatoria.

f. Compensación o Tratamiento debido a Lesiones. El consentimiento informado de las investigaciones que involucran un riesgo mayor que el mínimo debe incluir explicaciones sobre:

- Si se proporcionará algún tipo de compensación en caso de producirse lesiones.
- Se debe incluir una frase indicando que los participantes recibirán un tratamiento de emergencia y seguimiento necesario en caso de producirse lesiones como resultado de la participación en una investigación..
- Una descripción de la compensación o tratamiento o dónde se puede obtener mayor información al respecto.
- Una descripción de cualquier ley aplicable.

g. Información de Contacto. El consentimiento informado debe incluir detalles, incluyendo los números telefónicos, de las personas a las que se debe contactar en caso de producirse estas tres situaciones específicas:

- *Para hacer preguntas sobre la investigación.* El investigador principal y otros miembros del equipo de investigación son los contactos adecuados para proporcionar esta información.
- *Para hacer preguntas sobre los derechos como participante.* El Presidente o Vice-Presidentes del CEI pueden ser adecuados para proporcionar esta información.
- *En el caso de lesiones relacionadas con la investigación.* Dependiendo de la naturaleza de la investigación, un miembro del equipo de investigación generalmente sirve como contacto adecuado para proporcionar esta información.

h. Información sobre la Participación Voluntaria. Es muy importante que los participantes y los posibles participantes comprendan y tengan la plena confianza que el hecho de no participar en la investigación no pondrá en peligro su atención médica usual. La información del consentimiento informado debe incluir frases claras indicando que:

- La participación en la investigación es voluntaria.
- El no aceptar participar no ocasionará ningún tipo de penalidad o pérdida de los beneficios a los que el participante tiene derecho fuera de la investigación.
- El participante puede retirarse del estudio en cualquier momento sin ningún tipo de penalidad o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho fuera de la investigación.

i. Elementos Adicionales cuando sea Adecuado. Los reglamentos requieren que uno o más de los siguientes seis elementos adicionales se incluyan en el consentimiento informado, cuando sea adecuado:

1. **Riesgos No Anticipados para los Participantes, Embriones o Fetos.** Algunas investigaciones involucran procedimientos o intervenciones particulares que

- pueden dar como resultado riesgos no anticipados para los participantes, embriones o fetos (si la participante está embarazada o puede quedar embarazada). Para investigaciones de tal naturaleza, la información del consentimiento informado debe advertir a los participantes que algunos de los riesgos no se conocen en la actualidad o no se pueden anticipar.
- 2. Finalización de la Participación del Voluntario por parte del Investigador.** Pueden haber casos que requieran que el investigador dé por terminada la participación de determinados participantes (ejemplo, participantes que no cumplen con la investigación, participantes que no se benefician de la investigación). El consentimiento informado debe especificar estas circunstancias.
 - 3. Costos Adicionales.** Si los participantes deben afrontar cualquier costo adicional (transporte, tiempo fuera del trabajo, gastos de salud, etc.), esta información se debe incluir en el consentimiento informado.
 - 4. Retiro Temprano del Estudio / Procedimiento para la Finalización de la Participación.** Los participantes tienen derecho a retirarse de la investigación. Sin embargo, algunos estudios involucran medicamentos o procedimientos que podrían ser peligrosos si los participantes los interrumpen de manera abrupta. Para los estudios de esta naturaleza, el consentimiento informado debe proporcionar a los participantes información sobre las consecuencias relacionadas con la decisión de retirarse del estudio. Además, si existen procedimientos sobre cómo retirarse del estudio de manera segura, éstos también deben incluirse. No es adecuado que el personal de la investigación administre cuestionarios o intervenciones adicionales de la investigación que no afecten la seguridad de los participantes que han decidido retirarse del estudio.
 - 5. Nuevos Hallazgos Significativos.** Durante el curso de la investigación, se pueden obtener conocimientos o hallazgos nuevos importantes sobre el medicamento o artículo en prueba y/o la condición médica que se está estudiando. Debido a que los nuevos conocimientos o hallazgos pueden afectar los riesgos o beneficios del participante o la disposición del participante de continuar en la investigación, el consentimiento informado debe detallar los procedimientos para contactar a los participantes y brindarles esta nueva información y para reafirmar su decisión de continuar participando.
 - 6. Número Aproximado de Participantes.** Para determinados tipos de investigación, el consentimiento informado debe incluir el número aproximado de participantes que se enrojará.
- j. Dispensa o Alteración de los Requisitos del Consentimiento Informado:** Un CEI puede aprobar un procedimiento de consentimiento que elimina o altera el requisito del consentimiento informado o dispensa el requisito de obtener el consentimiento informado en su totalidad. Para aprobar dicha dispensa o alteración, el CEI debe determinar y documentar que:

- Se trata de un proyecto de investigación o demostración que será realizado o estará sujeto a la aprobación de las autoridades gubernamentales locales y está diseñado para estudiar, evaluar o examinar: (a) programas de beneficio o servicio público; (b) procedimientos para obtener beneficios o servicios bajo esos programas; (c) posibles cambios o alternativas para esos programas o procedimientos; o (d) posibles cambios en los métodos o niveles de pago para los beneficios o servicios bajo esos programas; y
- La investigación no se podría realizar de manera práctica sin la dispensa o alteración.

Para las investigaciones reguladas por la FDA, también se permite que el CEI dispense el requisito de la documentación del consentimiento informado con hallazgos documentados en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Si se determina que la investigación representa un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes y no involucra procedimientos para los cuales se requiere normalmente el consentimiento informado fuera del contexto de la investigación; o
- Si el CEI determina que se cumplen los requisitos para la dispensa del consentimiento informado para la investigación en situaciones de emergencia (Ver Cap. 13 de Investigaciones Reguladas por la FDA: Investigación con medicamentos, dispositivos o productos biológicos para mayor información)
- Exenciones del consentimiento para la protección de las fuerzas de salud y para el uso de dispositivos químicos, biológicos, nucleares y emergencia están incluidos.

Estos hallazgos y sus justificaciones se documentarán de manera clara en las actas del CEI cuando el CEI del NAMRU-6 autorice la dispensa.

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, para casos de ensayos clínicos, no permite la dispensa del requisito del consentimiento informado

k. Dispensa o Alteración del Requisito de Consentimiento Informado: Investigación de Riesgo Mínimo. Se permiten que el CEI apruebe un procedimiento de consentimiento que elimina o altera los elementos requeridos del consentimiento informado o dispensa el requisito de obtener el consentimiento informado en su totalidad. Para aprobar dicha dispensa o alteración, el CEI debe determinar y documentar lo siguiente:

- La investigación involucra un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes;
- La dispensa o alteración no afectará de manera negativa los derechos y el bienestar de los participantes;
- La investigación no se podría realizar de manera práctica sin la dispensa o alteración; y

- Cuando sea adecuado, los participantes recibirán información adicional pertinente después de su participación.

Estos hallazgos y sus justificaciones se documentarán de manera clara en las actas del CEI cuando el CEI del NAMRU-6 autorice esta dispensa.

I. Dispensa de la Documentación del Consentimiento. Se permite que el CEI otorgue una dispensa del requisito de obtener el consentimiento informado por escrito. Para aprobar dicha dispensa, el CEI debe determinar y documentar cualquiera de las siguientes condiciones:

- El único registro que vincula al participante con la investigación sería el consentimiento informado y el riesgo principal sería el daño potencial que se produciría como resultado de la violación de la confidencialidad. En este caso, se preguntará a cada participante si desea que los documentos vinculen al participante con la investigación y se procederá de acuerdo con los deseos del participante; o
- La investigación representa un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes e involucra procedimientos o actividades para los cuales normalmente no se requiere el consentimiento escrito fuera del contexto de la investigación. Cuando se dispensa el requisito de la documentación, el CEI puede solicitar que el Investigador Principal proporcione a los participantes información escrita sobre los términos de la investigación.

Estos hallazgos y sus justificaciones se documentarán de manera clara en las actas del CEI cuando el CEI del NAMRU-6 proporcione dicha dispensa. Esta dispensa no se aplica a las investigaciones reguladas por la FDA y el CEI del NAMRU-6 no aprobará dichas alteraciones o dispensas para investigaciones reguladas por la FDA.

Para ensayos clínicos, el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no permite la dispensa de la documentación del consentimiento.

Capítulo 13

Investigaciones Reguladas por la FDA: Investigaciones que Involucran Medicamentos, Dispositivos o Productos Biológicos

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés) es un componente del Ministerio de Salud de los Estados Unidos (DHHS, siglas en inglés). La misión de la FDA es promover y proteger la salud pública ayudando a que productos seguros y eficaces lleguen al mercado y luego monitoreando estos productos para que continúen siendo seguros durante su uso.

La FDA regula las investigaciones clínicas realizadas con medicamentos, productos biológicos, dispositivos, diagnósticos y, en algunos casos, suplementos dietéticos y aditivos para alimentos, a partir de ahora denominados “artículos en prueba regulados por la FDA.” Todas esas investigaciones se deben realizar de acuerdo con los requisitos de la FDA para el consentimiento informado y la revisión del CEI, sin importar la fuente de financiamiento o el patrocinador.

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos regula todos los ensayos clínicos a realizarse en el Perú y la OGITT es el ente rector.

Debido a que el tipo de investigaciones en las que los investigadores del NAMRU-6 están involucrados continúa ampliándose, este capítulo también incluye información para los miembros del CEI sobre una variedad de estudios sobre nuevos medicamentos y dispositivos en investigación así como también información sobre las excepciones y exenciones de la FDA disponibles.

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no ha incluido un capítulo sobre el uso de artículos en prueba en situaciones de emergencia.

a. Requisitos de la FDA con relación a los Requisitos del Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el Reglamento del Ministerio de Defensa y el Ministerio de Salud de los Estados Unidos. Los requisitos relacionados con la protección de los participantes humanos en la FDA con los otros reglamentos son casi los mismos con diferencias importantes:

La FDA y el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos definen al “participante humano” como una persona que es o se convierte en participante de una investigación, ya sea como receptor del artículo en prueba o como un control; el participante puede ser una persona sana o un paciente.

La FDA define a la “investigación clínica” como cualquier ensayo que involucra un artículo en prueba o uno o más participantes humanos y debe cumplir los requisitos de la presentación previa a la FDA o no necesita cumplir los requisitos de la presentación previa a la FDA, pero cuyos resultados deben ser enviados luego a la FDA o sometidos a inspección por parte de la FDA como parte de una solicitud para un permiso de investigación o de marqueteo; los términos investigación, investigación clínica, estudio clínico y estudio se consideran sinónimos. El

Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos define a la Investigación Clínica o Ensayo Clínico a toda investigación que se efectúe con seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos; detectar las reacciones adversas; estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios productos en investigación con el fin de determinar su eficacia y/o seguridad.

Los reglamentos de la FDA no contienen el requisito del Registro. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos exige el registro del CEI, del CRO y del ensayo en sí.

Las condiciones para la exoneración, excepción y dispensa de la revisión por el CEI y el requisito del consentimiento informado difieren entre la FDA, el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos y los reglamentos del Ministerio de Defensa y Ministerio de Salud de los EE.UU. Para las investigaciones clínicas que se realicen en el Peru, imperan los criterios establecidos por el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos.

Los reglamentos de la FDA requieren determinaciones específicas para la revisión de los estudios de dispositivos (ver abajo) por parte del CEI. Estos requisitos se encuentran normados por el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos.

Los reglamentos de la FDA incluyen requisitos específicos para el reporte de eventos adversos que son similares a los del Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos y no se encuentran en los reglamentos del Ministerio de Defensa y de Salud de los Estados Unidos.

Se requiere la inclusión de protecciones adicionales específicas para mujeres embarazadas, fetos y fertilización humana in vitro; reos; y niños que no están incluidas en los requisitos de la Regla Común. En abril del 2001, la FDA publicó reglamentos para proteger a los niños que participan en investigaciones. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos requiere protecciones específicas para cada una de estas poblaciones.

El Departamento de Defensa considera que el uso de la investigación de nuevos fármacos, productos biológicos y dispositivos para efectos de la Fuerza de Protección de la Salud en un caso de ensayos clínicos con los ciudadanos de EE.UU. como actividades no relacionadas con la investigación.

b. Nuevo Medicamento en Investigación (IND) y Exoneración de Dispositivo en Investigación (IDE). Los nuevos productos médicos que aún no han sido aprobados por la FDA para ser comercializados requieren un trato especial de tal manera que puedan ser enviados de manera legal con la finalidad de realizar investigaciones clínicas para establecer su seguridad y eficacia. Las Nuevas Solicitudes son enviadas a la FDA para la aprobación de una investigación que involucra un nuevo medicamento, dispositivo o producto biológico en investigación de la siguiente manera:

- 1. Una solicitud de un Nuevo Medicamento en Investigación (IND) se presenta de tal manera que se pueda realizar una investigación en apoyo de una posible Solicitud de un Nuevo Medicamento en Investigación. Un nuevo**

medicamento en investigación (o medicamento en investigación) es un nuevo medicamento o un medicamento biológico utilizado en la investigación clínica. Un medicamento en investigación debe tener un número de IND antes de que pueda ser enviado.

2. **Una Exoneración de Dispositivo en Investigación (IDE)** apoya la investigación que se realizará para una solicitud de Solicitud Previa a la Comercialización. Aquellos dispositivos que son sustancialmente equivalentes a otros dispositivos que se encuentran ya en el mercado de manera legal se llaman dispositivos 510(k) y pueden ser comercializados sin necesidad de realizar pruebas clínicas. No todos los dispositivos en investigación necesitan un IDE.
3. **Una Solicitud de Licencia para Productos Biológicos** se envía la FDA a fin de recibir aprobación para realizar investigación con productos biológicos en soporte de una Licencia para Productos Biológicos. Los productos biológicos incluyen virus, suero terapéutico, toxina, anti toxina o producto análogo para la prevención, tratamiento o cura de enfermedades o lesiones en humanos.

Con solamente unas pocas excepciones, la mayoría de las investigaciones clínicas realizadas con artículos en prueba regulados por la FDA con IND o IDE necesitarán una revisión inicial del CEI en pleno.

c. **Responsabilidades del Investigador.** Bajo los reglamentos de la FDA y del Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el investigador de un ensayo clínico es responsable de la conducción del estudio y de liderar al equipo de personas que coordina el estudio. Cada investigador clínico debe aceptar responsabilidades específicas que incluyen:

- Obtener la aprobación del CEI;
- Obtener el consentimiento informado de todos los participantes;
- Seguir el plan de la investigación;
- Cumplir con todas los reglamentos;
- Proteger los derechos, bienestar y seguridad de los participantes;
- Supervisar el uso y disposición del artículo en prueba;
- Mantener registros exactos, actuales y completos; y
- Divulgar información financiera relevante.

1. **Requisito del Investigador de Reportar al Patrocinador.** Los reglamentos de la FDA para un IND requieren que el investigador reporte lo antes posible al Patrocinador sobre cualquier “efecto adverso que se pueda considerar de manera razonable que ha sido causado, o probablemente causado, por el medicamento. Si el efecto adverso es alarmante, el investigador debe reportarlo inmediatamente”. Los reglamentos de la FDA para un IDE

requieren que el investigador informe al patrocinador sobre cualquier efecto adverso producido por el dispositivo en un plazo de 10 días.

2. Informe del Investigador al CEI.

- **Notificación al Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI en un plazo de 24 horas.** El Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI del NAMRU-6 deben ser notificados sobre cualquier problema no anticipado relacionado con los participantes u otras personas o sobre eventos adversos serios en un plazo de 24 horas de haber conocido el evento o problema.
- **Informe al CEI en un plazo de 5 días laborables.** El CEI del NAMRU-6 debe recibir el informe completo utilizando el Formato 3 del CEI, “Informe de Eventos Adversos o Problemas No Anticipados”, el Informe de Seguridad, el Informe de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB) u otro informe por parte del investigador lo antes posible, es decir, en un plazo de 5 días laborables después de haber conocido el evento o problema.

3. Deber del Investigador de Reportar al CEI Problemas No Anticipados.

Los investigadores tienen el deber de reportar al CEI sobre cualquier problema no anticipado que involucre riesgos para los participantes u otras personas que se produzcan en investigaciones realizadas en las instalaciones del NAMRU-6 o realizadas por empleados o agentes del NAMRU-6.

Nota: “Un problema no anticipado” significa cualquier evento relacionado con la investigación que involucre riesgo para cualquier persona relacionada con la investigación de alguna manera (incluyendo investigadores y asistentes de la investigación) que no está incluido en el protocolo o el consentimiento informado. No solamente incluye eventos adversos no anticipados, sino también otros problemas no anticipados (violación de la confidencialidad, mal funcionamiento de equipos que podrían causar lesiones en el investigador, pérdida de datos que provoque la necesidad de enrolar participantes adicionales, exponiendo a estos participantes adicionales a los riesgos de la investigación).

4. Deber del Investigador de Reportar al CEI Eventos Adversos Serios.

Los investigadores tienen el deber de reportar al CEI **sobre cualquier evento adverso serio** que ocurra en la investigación realizada en las instalaciones del NAMRU-6 o realizada por empleados o agentes del NAMRU-6.

Un **evento adverso serio** se define como cualquier experiencia adversa que da como resultados cualquiera de las siguientes situaciones: muerte, una experiencia que ponga en riesgo la vida de la persona, hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, una discapacidad/incapacidad persistente o importante o una anomalía/defecto de nacimiento congénito.

5. Deber del Investigador de Reportar al CEI Otros Eventos Adversos.

Los investigadores tienen el deber de reportar al CEI sobre cualquier evento adverso que ocurra en la investigación realizada en las instalaciones del

NAMRU-6 o realizada por empleados o agentes del NAMRU-6 **que es reportado al patrocinador de la investigación, a la OGITT o a la FDA.**

- 6. Deber del Investigador de Enviar Comunicaciones o Informes de Monitoreo o Auditoria.** Los investigadores tienen el deber de enviar al CEI los informes o comunicaciones sobre el monitoreo o auditoria de sus actividades o lugares de investigación realizados por los patrocinadores, grupos de colaboradores de la investigación, agencias federales u otras entidades externas en un plazo de 5 días laborables después de haberlos recibido.
- 7. Deber del Investigador de Enviar los Informes de Seguridad del Patrocinador.** Los investigadores tienen el deber de enviar al CEI los informes de seguridad (u otras información relacionada con eventos adversos) preparados por el patrocinador en un plazo de 5 días después de haberlos recibido.
- 8. Deber del Investigador de Enviar los Informes de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB, siglas en inglés).** Los investigadores deben enviar al CEI los informes de la DSMB en un plazo de 5 días laborables después de haberlos recibido. Cuando se utilizan Juntas de Monitoreo de Datos y Seguridad, el CEI que realiza la revisión periódica de la investigación puede utilizar una declaración actual de la junta DSMB indicando que ha revisado los eventos adversos de todo el estudio, los hallazgos internos y cualquier literatura reciente que pueda ser relevante para la investigación, en lugar de solicitar que toda esta información sea enviada directamente al CEI. Por supuesto, el CEI debe seguir recibiendo y revisando los informes de los problemas no anticipados locales que involucren riesgos para los participantes u otras personas y cualquier otra información necesaria para que su revisión periódica sea completa y adecuada.
- 9. Deber del Investigador de Informar al CEI sobre el Incumplimiento Grave o Continuo.** Todos los empleados y agentes del NAMRU-6, involucrados o no en la investigación, tienen el deber de informar al CEI sobre cualquier incumplimiento grave o continuo que conozcan de los reglamentos que regulan el uso de participante humanos en investigación o las determinaciones del CEI.

El **incumplimiento grave** se define como un incumplimiento que involucra un riesgo de lesión o incomodidad mayor que el mínimo para los participantes u otras personas involucradas en la investigación. El **incumplimiento continuo** se define como la violación de los reglamentos o las determinaciones del CEI durante un periodo de tiempo prolongado.

d. Responsabilidades del Patrocinador. El patrocinador de una investigación clínica inicia y cuenta con la autorización de un IND o IDE para una investigación clínica pero es posible que en realidad él no realice la investigación. A pesar que el patrocinador es por lo general una compañía farmacéutica, de biotecnología o dispositivos médicos, para el NAMRU-6 únicamente el Comandante del NAMRU-6 puede ser el patrocinador de una investigación.

Las responsabilidades de los patrocinadores y patrocinadores-investigadores incluyen lo siguiente:

- Mantener la Licencia del IND, IDE o Producto Biológico
- Contar con investigadores y monitores calificados
- Proporcionar información necesaria y capacitación para los Investigadores
- Monitorear la investigación
- Controlar el agente en investigación
- Reportar los eventos adversos significativos a la OGITT y a la FDA/Investigadores
- Mantener y conservar registros exactos

1. Reportes del Patrocinador a la OGITT, la FDA y a los Investigadores (INDs).

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos requieren que el Patrocinador notifique a la OGITT y a la FDA y a todos los investigadores que participan en el estudio sobre cualquier experiencia adversa asociada con el uso de un medicamento o producto biológico que sea grave y no anticipado lo más pronto posible, pero en ningún caso más allá de los 15 días calendario después que el patrocinador haya determinado que dicho evento se debe reportar. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos requiere el reporte en un plazo de 7 días de sucedido y empleando un formato pre-establecido. La FDA debe ser notificada por teléfono, fax o por escrito lo más pronto posible pero en ningún caso después de siete días calendario de haber recibido la información sobre cualquier experiencia no anticipada fatal o que ponga en riesgo la vida de los participantes.

Una “experiencia adversa grave producida por un medicamento” se define como “cualquier experiencia adversa producida por un medicamento que ocurre en cualquier dosis y produce cualquiera de los siguientes resultados: muerte, una experiencia adversa producida por el medicamento que pone en riesgo la vida, hospitalización o prolongación de la hospitalización ya existente, una discapacidad/incapacidad persistente o significativa o una anomalía/defecto de nacimiento congénito”.

- 2. El Patrocinador debe Reportar a la OGITT, a la FDA, al Investigador y al CEI (IDEs).** Los reglamentos de la FDA para IDEs requieren que el Patrocinador evalúe el evento y reporte a la FDA los efectos serios, no anticipados y adversos producidos por el dispositivo, a todos los investigadores que participan en el estudio y al CEI en un plazo de 10 días laborables después de haber recibido la información.

e. Revisión de Dispositivos Médicos por parte del CEI.

- 1. Determinación de Riesgo Significativo vs. No-Significativo.** No se requiere una determinación de Riesgo Significativo (RS) o Riesgo No-Significativo

(RNS) para cada estudio de dispositivo médico. Esta determinación se requiere únicamente después de que el CEI ha determinado que a) el estudio está sujeto a regulaciones de la FDA, b) el dispositivo no va a ser utilizado de acuerdo a su etiqueta aprobada (si la tuviera), y c) que el estudio no está completamente exonerado de los requisitos de un IDE. Si la FDA ya ha realizado la determinación, por ejemplo si el estudio ya ha sido aprobado por el FDA y el IDE entonces el CEI no debe hacer la determinación de riesgo. Siguiendo los reglamentos del FDA, cuando se hace una determinación de riesgo, el CEI necesita para considerar el uso de este dispositivo y el procedimiento y pruebas involucradas, no involucra riesgos.

a) Un Estudio con un Dispositivo de Riesgo Significativo (RS) significa un dispositivo en investigación que: (1) tiene como objetivo servir como implante y representa un posibilidad de riesgo grave para la salud, seguridad o bienestar de un participante; (2) se utiliza para apoyar o mantener la vida de una persona y representa una posibilidad de riesgo grave para la salud, seguridad o bienestar de un participante; (3) es muy importante para diagnosticar, curar, aliviar o tratar una enfermedad o previene de alguna manera un daño para la salud humana y representa una posibilidad de riesgo grave para la salud, seguridad o bienestar de un participante, o (4) Representa de alguna manera una posibilidad de riesgo grave para la salud, seguridad o bienestar de un participante .

La FDA considera que los estudios de todos los dispositivos de Riesgo Significativo presentan un riesgo mayor que el mínimo, por lo tanto, es necesario que el CEI en pleno revise todos los estudios que involucran este tipo de dispositivos. Nota: Es sumamente importante notar que los términos “riesgo no significativo” y “riesgo mínimo” se definen por separado y no son sinónimos.

Si el CEI lo determina o está de acuerdo con la evaluación del patrocinador que el estudio de un dispositivo involucra un Riesgo Significativo, entonces se regiría por los reglamentos del IDE. La determinación de la clase de riesgo del dispositivo se debe hacer en base al uso propuesto del dispositivo en la investigación. El CEI puede revisar cualquiera de los siguientes materiales:

- Una descripción del dispositivo;
- Reportes de investigaciones previas realizadas con el dispositivo;
- El plan de investigación propuesto;
- Una descripción de los criterios de selección de los participantes;
- Procedimientos de Monitoreo; y
- La evaluación de riesgo del patrocinador y los fundamentos utilizados para la determinación del riesgo por parte del patrocinador;

- El CEI también puede solicitar información adicional en caso de ser necesario al patrocinador o investigador o solicitar que la FDA proporcione la evaluación del riesgo;

b) Un estudio de un Dispositivo de Riesgo No Significativo (RNS) es un estudio que no cumple la definición de un estudio de Riesgo Significativo. Un estudio de un dispositivo que se considera que involucra un Riesgo No Significativo puede iniciarse inmediatamente después de la aprobación del CEI ya que no requeriría la presentación de una solicitud ante la FDA. Sin embargo, un dispositivo designado como de riesgo no significativo está sujeto a los requisitos abreviados de IDE estipulados.

- **Dispositivos 510 (k).** Un Dispositivo 510(k) es un nuevo dispositivo que la FDA está de acuerdo que es en esencia equivalente a un dispositivo ya existente en el mercado. Los dispositivos 510(k) se pueden comercializar sin necesidad de un ensayo clínico. Sin embargo, si es necesario presentar datos clínicos para demostrar su equivalencia, se deberá realizar cualquier estudio clínico de acuerdo con los requisitos del IDE y los reglamentos para la revisión del CEI y el consentimiento informado. Debido a que los dispositivos 510(k) en investigación clínica se rigen por los reglamentos del IDE, el reporte de efectos adversos o no anticipados producidos por los dispositivos 510(k) siguen los mismos requisitos (ver abajo).
- **Dispositivos para Radiología y Materiales Radioactivos.** El Instituto Peruano de Energía Nuclear en el Perú es responsable de regular los dispositivos para radiología y materiales radioactivos utilizados en la atención de la salud y la investigación.

f. Uso “fuera de las indicaciones aprobadas en la etiqueta” (no aprobado) de Productos Regulados por la FDA en la Atención Médica en contraste con Investigación. El uso “fuera de las indicaciones autorizadas en la etiqueta” o no aprobado es cuando el producto es utilizado de una manera o con una población diferente de aquella para la cual fue aprobado.

La buena práctica médica y los mejores intereses del paciente requieren que los médicos utilicen medicamentos, productos biológicos y dispositivos legalmente disponibles y comercializados de acuerdo con su mejor conocimientos y opinión. Si los médicos utilizan un producto para una indicación que no está incluida en la etiqueta aprobada (una indicación no aprobada en la etiqueta), ellos tienen la responsabilidad de estar bien informados sobre el producto, de apoyar su uso con fundamentos científicos firmes y con evidencia médica adecuada y de mantener los registros sobre el uso y efectos del producto.

Las definiciones de la FDA en investigación en los reglamentos del IND son como sigue: “Investigación clínica” significa cualquier experimento en el cual un medicamento sea administrado o suministrado a o utilizado en, uno o más participantes humanos. Para este propósito de esta parte, un experimento es alguna utilización de un medicamento excepto para el uso de un medicamento marketeado en el curso de la práctica médica. Si es que esta bajo las regulaciones del FDA y IND,

es posible para un medicamento sea entregado a una persona para ser considerado en esta investigación.

El uso fuera de las indicaciones autorizadas de un medicamento comercializado o producto biológico en una investigación sí requiere la revisión del CEI, uso del consentimiento informado y, en algunas circunstancias, puede requerir un IND. Para que esté exonerado de los reglamentos del IND, se debe aplicar todo lo siguiente (obsérvese que se incluye el requisito de la revisión del CEI y el consentimiento informado):

- La investigación no tiene como objetivo apoyar una nueva indicación de uso ni otro cambio significativo establecido en la etiqueta del medicamento;
- La investigación no tiene como objetivo apoyar un cambio significativo en la publicidad del producto;
- La investigación no involucra una ruta de administración o nivel de dosis o uso en una población de pacientes u otro factor que aumente los riesgos de manera significativa (o disminuya la capacidad de aceptación de los riesgos) asociados con el uso del medicamento;
- La investigación se realiza de acuerdo con los requisitos de revisión del CEI y del consentimiento informado; y
- La investigación se realiza de acuerdo con los reglamentos de la FDA sobre promoción de medicamentos en investigación.

El uso “fuera de las indicaciones autorizadas” de un producto comercializado en una investigación cuyo objetivo es apoyar **una nueva indicación de uso, cambio de etiqueta o publicidad** requiere la revisión del CEI, consentimiento informado y presentación de un IND y se registrará por el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos dentro del Perú.

El uso “fuera de las indicaciones autorizadas” de un producto comercializado en una investigación que involucra una ruta de administración o nivel de dosis o uso en una población de pacientes en particular u otro factor que aumenta de manera significativa los riesgos (o disminuye la capacidad de aceptación de los riesgos) asociados con su uso requiere la revisión del CEI, del consentimiento informado y es posible que también requiera la presentación de un IND y se registrará por el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos dentro del Perú.

g. Acceso Ampliado a Medicamentos en Investigación. Los productos en investigación a veces se utilizan para el tratamiento de enfermedades graves o que ponen en riesgo la vida de una sola persona o de un grupo de personas. Los procedimientos desarrollados para un Nuevo Medicamento en Investigación (IND) utilizados con estos fines reflejan el reconocimiento que, cuando no existe un tratamiento alternativo satisfactorio, los participantes por lo general están dispuestos a aceptar riesgos mayores de los artículos experimentales que pueden tratar enfermedades debilitantes o que ponen en riesgo la vida de las personas. Los siguientes mecanismos amplían el acceso a agentes terapéuticos prometedores sin

comprometer la protección proporcionada a los participantes humanos o la minuciosidad e integridad científica del desarrollo del producto y la aprobación de comercialización.

1. **IND para Tratamiento.** El IND para tratamiento es un mecanismo para proporcionar a participantes elegibles medicamentos en investigación para el tratamiento de enfermedades graves y que ponen en riesgo su vida y para las cuales no existen tratamientos alternativos satisfactorios. Un IND para tratamiento puede ser proporcionado después de haber colectado suficiente información para demostrar que el medicamento “puede ser efectivo” y que no representa riesgos no razonables. Debido a que se colectan datos sobre la seguridad y efectos colaterales, el IND para tratamiento también sirve para ampliar el cuerpo de conocimiento sobre el medicamento. Los estudios de INDs para tratamiento requieren la revisión prospectiva del CEI y del consentimiento informado. Se deben cumplir cuatro requisitos antes de aprobar un IND para tratamiento:
 - El medicamento debe tener como objetivo tratar una enfermedad grave o que pone en riesgo la vida de la persona de manera inmediata;
 - No deben existir tratamientos alternativos satisfactorios disponibles;
 - El medicamento ya debe estar en investigación o los ensayos del medicamento ya deben haber finalizado; *y*
 - El patrocinador del ensayo debe estar buscando de manera activa la aprobación para la comercialización.
2. **IND para el Tratamiento de un Solo Paciente.** El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no hace mención del IND para tratamientos de un solo paciente. Desde el punto de vista operacional, el IND para un Solo Paciente debe cumplir los mismo requisitos que el IND estándar y requiere la revisión y aprobación del CEI y del consentimiento informado.
3. **IND para el Tratamiento con Grupo C.** Los medicamentos del Grupo C son medicamentos de estudio de Fase III que han demostrado evidencia de efectividad en un tipo específico de tumor. Los medicamentos del Grupo C son distribuidos por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI, siglas en inglés) con un Protocolo de Pautas y un documento de consentimiento informado. Se requiere del consentimiento informado y a pesar que la FDA y el NCI permiten el uso de medicamentos del Grupo C sin la revisión de un CEI local, la política del NAMRU-6 normalmente requiere la revisión y aprobación del CEI del NAMRU-6. Los Investigadores que están considerando el uso de medicamentos del Grupo C deben comunicarse con el Presidente del CEI para solicitar mayor información. Obsérvese que el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto.
4. **Medicamentos Huérfanos.** El término "medicamento huérfano" se refiere a un producto que trata una enfermedad rara que afecta a menos de 200,000

personas. El uso para tratamiento de los medicamentos huérfanos requiere la revisión y aprobación prospectiva del CEI y del consentimiento informado. Obsérvese que el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto.

5. **Estudios de Camino Paralelo.** La FDA también permite un acceso más amplio a nuevos medicamentos prometedores para enfermedades relacionadas con el VIH/SIDA bajo un protocolo “de acceso separado” que “es paralelo” a los ensayos clínicos controlados que son esenciales para establecer la seguridad y efectividad de nuevos medicamentos. Estos estudios denominados de “camino paralelo” requieren la revisión prospectiva del CEI y del consentimiento informado. Obsérvese que el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto.
6. **Protocolo de Etiqueta Abierta o IND de Protocolo Abierto.** Estos por lo general son estudios no controlados, que se realizan para obtener datos de seguridad adicionales (estudios de Fase III). Generalmente se utilizan cuando el ensayo controlado ha terminado y se continúa con el tratamiento de tal manera que los participantes y los controles pueden continuar recibiendo los beneficios del medicamento en investigación hasta que se obtenga la aprobación para su comercialización. Estos estudios requieren la revisión prospectiva del CEI y del consentimiento informado.

h. Acceso Ampliado a Dispositivos de Investigación. Según el Reglamento de la FDA, un dispositivo médico que no ha sido aprobado por lo general se puede utilizar con participantes humanos únicamente cuando el dispositivo se encuentra bajo investigación clínica y cuando es utilizado por investigadores que participan en el ensayo clínico. Sin embargo, se reconoce que pueden existir circunstancias en las que un proveedor de salud puede desear utilizar un dispositivo no aprobado para salvar la vida de un paciente, para prevenir la morbilidad irreversible o para ayudar a un paciente que sufre de una enfermedad o condición grave para la cual no existe una terapia alternativa. La FDA utiliza cuatro mecanismos para hacer que los dispositivos no aprobados estén disponibles para pacientes/médicos que enfrentan circunstancias como las descritas anteriormente. El patrocinador debe estar de acuerdo y la FDA debe aprobar el uso. En muchas circunstancias estos estudios requieren la revisión del CEI y el consentimiento informado.

1. **Uso para Tratamiento/IDE.** El uso para tratamiento de un dispositivo en investigación facilita la disponibilidad de nuevos dispositivos prometedores para pacientes gravemente enfermos tan pronto como sea posible antes que se inicie su comercialización general. Dicho uso permite un amplio acceso al dispositivo dependiendo de la necesidad del paciente. Es necesario la revisión del CEI y el consentimiento informado. Dicho uso puede ocurrir cuando:
 - El paciente sufre de una enfermedad grave o que pone en peligro su vida de manera inmediata;
 - No existe una alternativa comparable o satisfactoria disponible;

- El dispositivo se encuentra en investigación en un ensayo controlado para el mismo uso (o dichos ensayos ya han concluido);
- El patrocinador está solicitando la aprobación/autorización de comercialización;
- El patrocinador ha presentado un IDE y la FDA lo ha aprobado.

2. Acceso de un Solo Paciente/Grupo Reducido a los Dispositivos en Investigación. Permite el acceso a un dispositivo cuando el paciente no es elegible para un ensayo clínico en curso. El participante debe tener una condición/enfermedad grave, sin ninguna alternativa de intervención disponible. Bajo algunas circunstancias, la FDA puede otorgar autorización incluso si no existe un IDE pre-existente. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto.

3. Acceso Continuo a los Dispositivos en Investigación. Permite el acceso a un dispositivo mientras se prepara y revisa una solicitud de comercialización y se puede utilizar para coleccionar evidencia adicional sobre la seguridad y efectividad, así como también para tratar nuevas preguntas sobre el dispositivo en investigación, como reclamos sobre los que se indica en la etiqueta. Debe existir una necesidad de salud pública del dispositivo, así como también evidencia preliminar que establezca que el dispositivo es efectivo. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto.

4. Acceso bajo un protocolo formal. Acceso en una proporción controlada de enrolamiento y sin preocupaciones importantes sobre la seguridad identificadas para la indicación propuesta. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto.

i. Investigación de Transferencia Genética. La transferencia genética involucra la administración de material genético con la finalidad de alterar las propiedades biológicas de las células vivas para uso terapéutico. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto.

j. Uso de un Artículo Experimental en Situaciones de Emergencia sin Revisión del CEI. El Reglamento de los EE.UU permite utilizar situaciones de emergencia en investigación de medicamentos, dispositivos o biológicos en un tiempo básico por institución sin la aprobación ni revisión del CEI. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este tipo de productos experimentales. Los siguientes párrafos no se aplican para el Perú:

- 1. Uso de medicamentos en emergencia.** El uso de emergencia de una nueva medicación ocurre en investigación cuando la situación de emergencia no permite tiempo para el envío al IND. El uso de medicamentos requiere un requerimiento a la FDA a autorizar el envío de la medicación para el uso en emergencia. Dicha autorización es condicional a que el patrocinador haga un envío apropiado al IND tan pronto como sea practicado. El uso de un medicamento de investigación en emergencia podría tener lugar sin

que haya pasado por la revisión y aprobación del CEI, entregando ese uso el reporte al CEI por lo menos dentro de los 5 días hábiles. El consentimiento informado es requerido sin que la situación de peligro de vida, el criterio se conoce y el CEI es notificado dentro de los 5 días laborables.

2. **Uso de dispositivos en emergencia.** El uso de emergencia de un dispositivo no aprobado puede ocurrir en una situación de emergencia cuando (i) un IDE para el dispositivo no existe, (ii) un médico quiere utilizar el dispositivo en una forma no apropiada bajo los existentes en el IDE, o (iii) cuando un médico no es un investigador que este bajo los existentes en el IDE. El dispositivo necesitaría ser utilizado si es que (i) el paciente tiene una condición de vida o muerte y necesita un tratamiento inmediato, (ii) si es que no hay un tratamiento general como alternativa aceptable y (iii) si es que no existe mucho tiempo para esperar la aprobación del FDA. En estos de usos de medicamentos se requiere un seguimiento muy constante para la protección de los pacientes tanto como sea posible: (i) consentimiento informado (ii) clearance de la institución; (iii) concurrencia del Presidente del CEI (esta concurrencia no constituye una aprobación del CEI); (iv) un asentimiento independiente de un médico no involucrado; y (v) la autorización del patrocinador IDE (si existe en IDE). El seguimiento de estos reportes podrían proporcionar al patrocinador si es que existiera en el IDE, or al FDA de no existir en el IDE. Como uso límite de pocos pacientes.

Si de todo lo posible, el investigador consulta al Presidente del CEI como guía cuando se considera una emergencia para el uso de medicamentos o dispositivos médicos.

Se deben cumplir las siguientes condiciones para este tipo de uso en situaciones de emergencia:

- Un participante humano se encuentra en una situación que pone en riesgo su vida
- No existe un tratamiento estándar aceptable disponible
- No existe suficiente tiempo para obtener la aprobación del CEI
- El uso en situaciones de emergencia se debe reportar al CEI dentro de 5 días laborables. Este reporte no se debe considerar como una aprobación del CEI para este uso en situaciones de emergencia.
- Por lo general, el investigador debe obtener el consentimiento informado del participante para dicho uso en situaciones de emergencia, excepto en los casos que se describen a continuación

k. Uso de un Artículo en Prueba en Situaciones de Emergencia sin el Consentimiento Informado. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este aspecto. Los siguientes párrafos no se aplican al Perú. Se permite el uso en situaciones de emergencia de un medicamento, dispositivo o producto

biológico en prueba sin el consentimiento informado cuando el investigador y un médico independiente que no participa de ninguna manera en la investigación clínica certifican por escrito todas las siguientes cuatro condiciones específicas:

- El participante se encuentra en una situación que pone en riesgo su vida y necesita el uso del artículo en prueba
- No se puede obtener el consentimiento informado debido a que no se puede comunicar u obtener el consentimiento informado legal y vigente del participante
- No hay tiempo suficiente para obtener el consentimiento del representante legal autorizado del participante
- No existe un método alternativo disponible de terapia reconocido de manera general que proporcione una posibilidad similar o igual de salvar la vida del participante

Si no existe tiempo suficiente para obtener la determinación del médico independiente antes de utilizar el artículo en prueba, las acciones del investigador deben ser revisadas y evaluadas por escrito por un médico independiente dentro de los 5 días laborables. El uso en situaciones de emergencia debe ser reportado al CEI dentro de 5 días laborables. Este reporte no se debe considerar como una aprobación del CEI para el uso en situaciones de emergencia. Nota: Este uso sin la aprobación prospectiva del CEI no es investigación sino tratamiento médico y los datos obtenidos no pueden ser considerados como investigación.

Los reglamentos de la FDA no permiten una dispensa del consentimiento para el uso de restos de muestras anónimas en pruebas de dispositivos y estos reglamentos tampoco incluyen la Categoría de Exoneración. En lugar de esto, la FDA ha comunicado que no impondrá los requisitos del consentimiento informado para la evaluación de dispositivos in vitro que cumplen ciertas condiciones (ver <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1588.pdf>)

1. Uso “Compasivo” o “Humanitario” de un Artículo en Prueba. El Reglamento de Ensayos Clínicos detalla el “uso compasivo” en el Título X, Artículos 115-117. Para los estudios que involucran medicamentos en investigación, el “Uso Compasivo” por lo general se refiere al uso en situaciones de emergencia que se discute arriba.

Para los estudios que involucran dispositivos en investigación, el uso compasivo puede ocurrir cuando un dispositivo que está siendo evaluado en un ensayo clínico es la única opción disponible para un paciente con una condición médica grave y que no califica para el ensayo. Dichos usos requieren la aprobación previa de la FDA para una desviación del protocolo. Se debe obtener la aprobación previa de la FDA para el uso compasivo antes de utilizar el dispositivo.

A veces, el uso compasivo puede suceder incluso si no existe un IDE para el dispositivo. En este caso, el médico presentaría la solicitud para el uso compasivo

directamente a la FDA.

Según el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el uso compasivo requiere del consentimiento informado del paciente o su representante, un informe clínico del médico tratante, la conformidad del Director del Hospital y la autorización de la DIGEMID.

El uso compasivo de un dispositivo no aprobado también requiere de todas las siguientes protecciones en el grado que sean posibles: (i) consentimiento informado; (ii) autorización de la institución; (iii) aprobación del Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI (que no constituye aprobación del CEI; (iv) una evaluación independiente de un médico no involucrado; y (v) autorización del patrocinador del IDE. Se deben proporcionar los reportes de seguimiento al Patrocinador. Dicho uso puede involucrar un paciente individual o un grupo pequeño de pacientes.

Si es posible, los investigadores deben consultar con el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI para solicitar información cuando se considera dicho “uso compasivo.”

Nota: Las situaciones de “Uso Compasivo” arriba mencionadas no se deben confundir con la Exoneración de Dispositivos para Uso Humanitario (HUD, siglas en inglés) (ver abajo).

m. Exoneraciones de Dispositivos para Uso Humanitario. Un Dispositivo para Uso Humanitario (HUD, siglas en inglés) es un dispositivo que tiene como objetivo beneficiar a los pacientes mediante el tratamiento o diagnóstico de una enfermedad o condición médica que afecta a menos de 4,000 personas en los Estados Unidos por año. La FDA desarrolló este reglamento para proporcionar un incentivo para el desarrollo de dispositivos para uso en el tratamiento o diagnóstico de enfermedades que afectan a estas poblaciones. El reglamento requiere la presentación de una solicitud de exoneración de dispositivos humanitarios (HDE, siglas en inglés). No es necesario que la solicitud para un HDE contenga los resultados de las investigaciones clínicas científicamente válidas que demuestren que el dispositivo es efectivo para su propósito específico. Sin embargo, la solicitud debe incluir suficiente información para que la FDA determine que el dispositivo no representa un riesgo no razonable o significativo de enfermedad o lesión y que el probable beneficio para la salud supera el riesgo de lesión o enfermedad debido a su uso. La etiqueta de un HUD debe indicar que el dispositivo es para uso humanitario y que, a pesar que ha sido autorizado por Ley Federal, no se ha demostrado la efectividad de dicho dispositivo para la indicación específica.

Un HDE aprobado autoriza la comercialización del HUD. Sin embargo, un HUD puede ser utilizado únicamente después de haber obtenido la aprobación del CEI en pleno para su uso en la institución para la indicación aprobada por la FDA. Después de haber otorgado la aprobación inicial, el CEI puede utilizar procedimientos expeditivos para realizar la revisión periódica. No se requiere el consentimiento informado de los participantes debido a que el HDE autoriza la comercialización, de tal manera que el uso del HUD no constituye una investigación.

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos no contempla este tipo de exoneraciones. Los anteriores párrafos no se aplican para el Perú.

n. Investigación Planificada en Situaciones de Emergencia. Una exoneración de los reglamentos de la FDA permite la investigación planificada en salas de emergencias sin el consentimiento informado de los participantes. Los requisitos para este tipo de investigación son extremadamente complejos y requieren una exhaustiva consulta con la comunidad donde se realizará la investigación, los entes regulatorios y con la FDA. Los Investigadores deben comunicarse con el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI con mucha anticipación si desean realizar este tipo de investigación.

Capítulo 14

Investigación Social y del Comportamiento

La investigación social y del comportamiento a menudo involucra encuestas, estudios observacionales, entrevistas a personas o diseños experimentales que incluyen la exposición a algún tipo de estímulo o intervención. En este capítulo se discute cuándo es adecuada una exoneración y la revisión expedita para este tipo de investigación.

a. **Daños Sociales y Sicológicos.** Al evaluar una investigación social y del comportamiento, el CEI del NAMRU-6 examina con mucho cuidado esta investigación a fin de determinar la probabilidad de riesgo de daño para los participantes. El CEI debe considerar la posibilidad de que los participantes experimenten estrés, ansiedad, culpa o trauma que pueda ocasionar un daño psicológico verdadero. El CEI también debe considerar los riesgos de responsabilidad penal o civil u otros riesgos que puedan ocasionar daños sociales graves, como por ejemplo daño a la estabilidad financiera, a la capacidad de encontrar un puesto de trabajo o de contratar un seguro o daño a la reputación; estigmatización; y daño a las relaciones sociales y familiares.

Si se colecta información de personas vivas además de los participantes principales que son el “objetivo”, el CEI también debe considerar el riesgo de daño para aquellas personas que “no son el objetivo”. El CEI puede solicitar protecciones adicionales, rediseño del estudio o el consentimiento informado de los participantes que “no son el objetivo” (a menos que se pueda dispensar el requisito del consentimiento informado). (Ver también el Capítulo 6)

Para mitigar dichos riesgos, el CEI del NAMRU-6 revisa la propuesta de las medidas de protección adecuadas, la información adecuada de los riesgos en el consentimiento informado y los mecanismos para proteger la confidencialidad y privacidad de las personas que participan o que se ven afectadas por la investigación.

b. **Privacidad y Confidencialidad.** El uso de información confidencial es un elemento esencial de la mayoría de investigaciones sociales y del comportamiento. Es importante asegurar que los métodos utilizados para identificar a los participantes potenciales de la investigación o para colectar información sobre los participantes no invada la privacidad de las personas. En general, no se puede obtener información identificable a partir de registros privados (no-públicos) sin la aprobación del CEI y el consentimiento informado del participante. Este es el caso incluso para aquellas actividades cuyo objetivo es identificar a participantes potenciales a quienes luego se les solicitará participar en la investigación. Sin embargo, existen circunstancias que están exoneradas de los reglamentos y en las que el CEI puede aprobar una dispensa de los requisitos usuales del consentimiento informado. Estos temas han sido discutidos previamente en los Capítulos 9 y 11 y también se discutirá brevemente en las siguientes secciones de este capítulo.

También es importante asegurar que se tomen las medidas adecuadas para proteger

la información privada identificable de cada persona una vez que ha sido colectada a fin de evitar la violación de la confidencialidad que podría conllevar a la pérdida de privacidad y la posibilidad de causar daño a los participantes.

Salvaguardando la Confidencialidad. Cuando se registra información vinculada a los participantes como parte del diseño de la investigación, el CEI del NAMRU-6 se asegurará de tomar las medidas adecuadas para salvaguardar la confidencialidad de la información. Mientras más sensible sea la información colectada, es más importante para el investigador y el CEI conocer las técnicas para proteger la confidencialidad.

Los comités de ética que revisan una investigación donde la confidencialidad de los datos es muy importante deben contar por lo menos con un miembro (o consultor) que conozca las fortalezas y debilidades de los diferentes mecanismos disponibles para proteger la confidencialidad de los participantes.

Al revisar una investigación que involucra una encuesta y entrevista, el CEI deberá conocer las cláusulas regulatorias para dispensar la documentación del consentimiento cuando un formato de consentimiento firmado constituye el único vínculo entre la investigación y los participantes y puede constituir en sí un riesgo para los participantes (Capítulo 11). A pesar de que , cuando se revisen las encuestas realizadas por el personal de la Marina de los EE.UU., u otros que sean ejecutados enteramente bajo el comando, el CEI debe requerir que la Marina revise y apruebe dichas encuestas antes de que sean aprobadas según el reglamento de setiembre del 2008.

Entre los métodos disponibles para asegurar la confidencialidad se encuentran: codificación de los registros, técnicas estadísticas y métodos físicos o computarizados para mantener la seguridad de los datos almacenados.

Las normas requieren que los participantes estén informados hasta qué punto se mantendrá la confidencialidad de los registros de la investigación.

c . **Revisión Expedita.** El CEI puede revisar con un procedimiento expedito las investigaciones del comportamiento y ciencias sociales que representan un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes y encajan en una (o más) de nueve categorías (ver Capítulo 10).

Las categorías discutidas a continuación se aplican de manera particular a las investigaciones sociales y del comportamiento e incluyen investigaciones que involucran niños así como también adultos.

1. **Revisión Expedita de Investigaciones que Involucran Datos y Documentos Existentes.** Las investigaciones con riesgo mínimo que involucran materiales (incluyendo datos, documentos, registros o muestras) que han sido colectados o serán colectados únicamente con fines no-investigacionales pueden ser revisadas utilizando procedimientos expeditos. El propósito es definir dos categorías, cada una adecuada para la revisión expedita.

- Investigación que involucra materiales que ya han sido colectados (para cualquier fin previo de investigación o no-investigación) al momento que se propone la investigación.
 - Investigación que involucra materiales que serán colectados en el futuro con un fin no investigacional.
2. **Revisión Expedita de Investigaciones que Involucran Datos de Registro de Voz, Video, Digital o Imagen con Fines de Investigación.** El CEI del NAMRU-6 puede utilizar procedimientos expeditos para revisar aquellas investigaciones que involucran la colecta de datos de registros de voz, video, digital, o imagen con fines de investigación.
3. **Revisión Expedita de Investigaciones que Involucran Características o Comportamiento Individuales o Grupales o Investigaciones que Utilizan Metodologías de Encuestas, Entrevistas, Historia Oral, Grupos Focales, Evaluación de Programas, Evaluación de Factores Humanos o Control de Calidad.** El CEI del NAMRU-6 puede utilizar procedimientos expeditos para revisar:
- Investigaciones sobre características o comportamiento individual o grupal, o
 - Investigaciones que utilizan metodologías de encuesta, entrevista, historia oral, grupos focales, evaluación de programas, evaluación de factores humanos o control de la calidad.

Esta categoría cubre una amplia variedad de investigaciones sociales y de comportamiento no exentas cuando representan un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, investigaciones sobre la percepción, conocimiento, motivación, identificación, lenguaje, comunicación, creencias o prácticas culturales.

e. **Investigaciones que Involucran Engaño o Retención de la Información.** Los CEIs que revisan investigaciones que involucran la divulgación parcial o el engaño completo deben aplicar tanto el sentido común como la sensibilidad durante la revisión. La investigación con engaño involucra investigaciones psicológicas donde al participante no se le informa, o se le engaña, sobre los verdaderos propósitos de la investigación, como por ejemplo en algunos estudios de procesos grupales, influencias contextuales sobre el conocimiento, etc.

En los casos que involucren un engaño, el CEI debe asegurarse que este engaño es necesario y que, cuando sea adecuado, los participantes serán informados al respecto. (Esta información puede ser inadecuada, por ejemplo, si proporcionar esta información representaría un riesgo no razonable de daño sin un beneficio correspondiente) Asimismo, el CEI debe asegurarse que la población de participantes propuesta sea la adecuada.

El engaño se puede permitir únicamente cuando el CEI documente que se justifica una dispensa de los requisitos usuales del consentimiento informado. De manera

específica, el CEI del NAMRU-6 debe determinar y documentar que se hayan cumplido los cuatros siguientes criterios:

- La investigación representa un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes.
- La dispensa o alteración no afectará de manera negativa los derechos y el bienestar de los participantes.
- La investigación no se puede realizar de manera práctica sin la dispensa o alteración.
- Cuando sea adecuado, los participantes deben recibir información adicional pertinente después de su participación.

Al tomar la determinación de aprobar el uso de un engaño mediante la dispensa del consentimiento informado, el CEI debe considerar cada uno de los criterios de manera individual y documentarlos de manera específica (en las actas de sus reuniones y/o el archivo de protocolos del CEI) cómo la investigación propuesta cumple ese criterio. ***Nota: No existe ninguna cláusula que permita el uso del engaño en investigaciones con un riesgo mayor que el mínimo para los participantes.***

Capítulo 15

Investigación que Combina Elementos Biomédicos, Sociales y del Comportamiento

Muchos estudios combinan características de investigaciones sociales y del comportamiento con características de investigaciones biomédicas. Existen muchas combinaciones interdisciplinarias de investigación del comportamiento e investigación médica. Por lo general utilizan o crean bancos de tejidos, de muestras o bancos de datos.

a. **Uso Prospectivo de Materiales Existentes.** Los estudios prospectivos son diseñados para observar resultados o eventos (enfermedades, resultados del comportamiento o respuestas fisiológicas) que ocurren después de identificar el grupo de participantes que son el objetivo, de proponer el estudio y de iniciar la investigación.

El CEI puede utilizar procedimientos expeditos (ver Capítulos 10 y 14) para revisar la investigación que propone utilizar materiales (datos, documentos, registros o muestras) que serán recolectados en el futuro (después que la investigación ha sido propuesta e iniciada) con fines que no son de investigación (observaciones clínicas, tratamiento médico o diagnóstico que ocurre en un contexto que no pertenece a la investigación).

b. **Uso Retrospectivo de Materiales Existentes.** Los estudios retrospectivos involucran una investigación realizada mediante la revisión de materiales (datos, documentos, registros o muestras) colectados en el pasado (registros médicos, registros educativos o registros laborales) y que existen en el momento que se propone e inicia la investigación.

El CEI puede revisar dicha investigación utilizando procedimientos expeditos, siempre y cuando la investigación involucre un riesgo no mayor que el mínimo para los participantes (ver Capítulo 10).

Sin embargo, los estudios retrospectivos que utilizan materiales existentes a veces implican un riesgo significativo y mayor que el mínimo y requieren la revisión del CEI en pleno (cuando la investigación revela información sobre el uso ilegal de drogas que no había sido revelada anteriormente y durante la revisión expedita surgieron preocupaciones acerca de la invasión de la privacidad del participante y/o la idoneidad de las medidas de protección de la confidencialidad propuestas por los investigadores).

c. **Investigaciones que Utilizan Grandes Conjuntos de Datos Existentes.** La investigación biosocial y de bio-comportamiento a menudo involucra el uso de grandes conjuntos de datos ya existentes.

Cuando estos conjuntos de datos están disponibles para el público (disponibles para el público en general, con o sin costo), su uso está exonerado incluso si contienen información sensible e identificable (ver Capítulo 9). Por supuesto, el uso de datos

disponibles al público también estará exonerado si la información no es sensible o no es identificable.

El uso de grandes conjuntos de datos ya existentes requiere la revisión del CEI cuando contienen información privada identificable sobre personas. En esos casos, el CEI debe determinar si la información puede ser utilizada sin el consentimiento informado adicional de los participantes.

Al tomar esta determinación, el CEI debe primero examinar las condiciones del consentimiento informado bajo las cuales se obtuvieron originalmente los datos. Es posible que la investigación propuesta se pueda autorizar bajo los términos originales del consentimiento.

Si este no es el caso, entonces el CEI debe considerar si se puede autorizar la dispensa de los requisitos usuales del consentimiento informado. Muchas veces, una dispensa del consentimiento será apropiada.

En otros casos, el CEI puede determinar que la investigación se puede realizar únicamente si el investigador obtiene y utiliza datos “anónimos”. Bajo este escenario, los códigos u otros identificadores son retirados de manera permanente de los datos antes de que sean enviados al investigador y este retiro se realiza de tal manera que ni el investigador ni la fuente que mantiene los datos puede re-establecer las identidades de los participantes.

Una alternativa a los datos anónimos es mantener los conjuntos de datos como un banco de datos.

d. Investigaciones Utilizando Bancos de Datos o de Tejidos (también denominados Depósitos). Los bancos de datos de seres humanos colectan, almacenan y distribuyen información identificable sobre personas individuales con fines de investigación. Los bancos de tejidos humanos colectan, almacenan y distribuyen materiales de tejido humano identificable con fines de investigación.

Las actividades del Banco de Tejidos involucran tres componentes: (a) los recolectores de datos o muestras de tejidos; (b) el centro de almacenamiento y manejo de datos del banco/depósito; y (c) los investigadores receptores. Bajo un acuerdo de depósito, el CEI supervisa de manera formal todos los elementos de la actividad del depositario, estableciendo las condiciones para la colecta, almacenamiento seguro, mantenimiento y distribución adecuada de los datos y/o tejidos con los investigadores externos. De manera específica, el CEI determina los parámetros para compartir los datos y/o tejidos (que se pueden identificar dentro del banco) de tal manera que se puede o no requerir el consentimiento informado adicional de los participantes.

Por lo general, estos parámetros involucran acuerdos formales y por escrito donde se establecen las siguientes condiciones:

- El banco/depósito no revelará ningún identificador al investigador.

- El investigador no intentará re-crear los identificadores, identificar a los participantes o contactarlos.
- El investigador utilizará los datos únicamente para los fines y la investigación específicos.

El investigador cumplirá con cualquier condición que el CEI del depositario determine que es apropiada para la protección de los participantes. Cualquier información adicional sobre la operación de los bancos de datos se puede encontrar en la lista de referencias.

Capítulo 16

Consideraciones del CEI sobre el Diseño del Estudio

a. **Investigaciones que Involucran Conjuntos de Datos y Bancos de Datos o Muestras.** Cuando los conjuntos de datos se encuentran disponibles para el público (disponibles para el público en general, con o sin costo), su uso está exonerado, incluso si contienen información sensible e identificable. Por supuesto, el uso de datos a partir de conjuntos de datos disponibles para el público sigue siendo exonerado si la información no es sensible o no es identificable.

El uso de conjuntos de datos existentes requiere la revisión del CEI cuando contienen información privada identificable sobre personas vivas. En tales casos, el CEI debe determinar si la información puede ser utilizada sin el consentimiento informado adicional de los participantes.

Al tomar esta determinación, el CEI del NAMRU-6 primero evaluará las condiciones del consentimiento informado bajo las cuales se obtuvieron originalmente los datos. Es posible que la investigación propuesta obtenga autorización bajo los términos originales del consentimiento. Si este no es el caso, entonces el CEI considerará si se puede autorizar la dispensa de los requisitos usuales del consentimiento informado. Muchas veces, una dispensa del consentimiento será lo adecuado.

En otros casos, el CEI puede determinar que la investigación se puede realizar únicamente si el investigador obtiene y utiliza datos “anónimos”. En estas circunstancias, se retiran los códigos u otros identificadores del conjunto de datos de manera permanente antes que éstos sean enviados al investigador. Esto se realiza de tal manera que ni el investigador ni la fuente que mantiene el conjunto de datos puede re-establecer las identidades de los participantes. Una alternativa a la anonimización de los datos es mantener el conjunto de datos como un banco de datos.

Las actividades del depósito o banco involucran tres componentes: (i) los **colectores** de los datos o muestras de tejidos; (ii) el centro de **almacenamiento** y manejo de datos del banco/ depósito; y (iii) los investigadores **receptores**.

Bajo un acuerdo de depósito, el CEI supervisa de manera formal todos los elementos de la actividad del depósito, estableciendo las condiciones para la colecta, almacenamiento, mantenimiento seguro y distribución adecuada de los datos y/o tejidos con los investigadores externos. De manera específica, el CEI determina los parámetros para la distribución de los datos y/o tejidos (que se pueden identificar dentro del depósito) de tal manera que no se requiere el consentimiento informado adicional de los participantes.

Por lo general, estos parámetros involucran acuerdos formales y escritos que estipulan las siguientes condiciones:

- El depósito no revelará ningún identificador al investigador.
- El investigador no intentará re-crear los identificadores, identificar a los participantes o contactarlos.
- El investigador utilizará los datos únicamente para los fines y la investigación específicos.
- El investigador cumplirá con cualquier condición que el CEI del depósito determine que es apropiada para la protección de los participantes.

b. Investigación Epidemiológica. La investigación epidemiológica por lo general utiliza información privada, sensible e identificable de manera individual (a menudo obtenida a partir de registros médicos u otros registros privados), y vincula esta información con información adicional obtenida de otros registros públicos o privados, como por ejemplo registros laborales, de seguros o policiales. La investigación epidemiológica también puede combinar investigación histórica con investigación con encuestas o entrevistas.

Los estudios epidemiológicos a menudo presentan problemas significativos relacionados con la privacidad y confidencialidad.

El CEI debe considerar primero los aspectos de la privacidad y debe asegurarse que la investigación no constituye una invasión injustificada de la privacidad de los participantes. Al hacer eso, el CEI debe determinar si el investigador puede tener acceso legítimo a cualquier información identificable que se utilizará. Por ejemplo, si se utilizará información del registro nacional de enfermedades, el CEI necesitará examinar la ley estatal relacionada con la revelación legítima de dicha información para la investigación.

Una vez que se hayan resuelto las preocupaciones del CEI relacionadas con la privacidad, éste examinará los mecanismos para mantener la confidencialidad de los datos colectados. El CEI buscará establecer que las medidas de protección de la confidencialidad sean adecuadas de acuerdo con la naturaleza y sensibilidad de la información que se ha recolectado.

Debido a que la investigación epidemiológica por lo general requiere un gran número de participantes, los investigadores deben considerar solicitar una dispensa del CEI de los requisitos usuales del consentimiento informado. Para aprobar dicha dispensa en la investigación epidemiológica, el CEI debe determinar y documentar que se hayan cumplido los criterios para la dispensa del consentimiento informado; de manera específica que: (a) la investigación no representa un riesgo mayor que el mínimo para los participantes; (b) la dispensa no afectará de manera negativa los derechos y el bienestar de los participantes; (c) la investigación no podría realizarse de manera práctica sin la dispensa, y (d) cuando sea adecuado, los participantes recibirán información adicional pertinente después de su participación.

c. Aspectos de la Investigación Genética. La información obtenida a través de la investigación genética puede tener serias repercusiones para el participante o la familia del participante. Los estudios genéticos que generan información sobre los

riesgos de la salud personal de los participantes pueden provocar ansiedad y confusión, dañar las relaciones familiares y comprometer las oportunidades del participante de contratar un seguro u obtener un empleo. Para muchos estudios de investigación genética, estos riesgos psicológicos pueden ser lo suficientemente significativos como para merecer una revisión y discusión cuidadosa por parte del CEI. Estos estudios genéticos que se limitan a la recolección de información sobre la historia familiar y la toma de muestras de sangre no deben ser clasificados de manera automática como estudios de “riesgo mínimo” que califican para la revisión expedita por parte del CEI. La adición del análisis genético puede alterar radicalmente el nivel de riesgo.

La protección de la información privada recolectada para investigación genética y/o obtenida de estudio genéticos es una preocupación mayor. El CEI debe esperar que el investigador describa en detalle cómo se protegerá la privacidad del participante y cómo se mantendrá la confidencialidad de la información obtenida.

Los estudios genéticos que se limitan a la recolección de información sobre la historia familiar y la toma de muestras de sangre no se deben clasificar de manera automática como estudios de “riesgo mínimo” que califican para revisión expedita por parte del CEI. Debido a que éste es un campo en desarrollo, existen algunos aspectos para los cuales no se puede proporcionar una guía clara en estos momentos, ya sea que no se conoce lo suficiente sobre los riesgos de la investigación o porque no existe todavía un consenso sobre la resolución adecuada del problema.

Las “Terceras personas,” de quienes se recolecta información identificable y privada durante el curso de la investigación, son participantes humanos. La confidencialidad es uno de los principales aspectos para determinar si existe riesgo mínimo. El CEI puede considerar si se puede dispensar el consentimiento informado de terceras personas y si así fuera, se debe documentar los criterios específicos para dicha dispensa en las actas del CEI.

d. Investigación sobre la Historia Familiar. La investigación sobre la historia familiar es una técnica común utilizada en investigaciones bio-sociales y de bio-comportamiento. La investigación sobre la historia familiar involucra por lo general obtener información de un miembro de la familia (denominado “caso índice”) sobre otros miembros de la familia (terceras personas).

Por lo tanto, los miembros de la familia identificados y descritos por el “caso índice” pueden ser participantes humanos de acuerdo con los reglamentos si los investigadores obtienen información privada identificable sobre ellos.

El CEI debe determinar si los miembros de una familia (terceras personas) son participantes humanos en dicha investigación, y si es así, considerar los posibles riesgos involucrados y determinar si se requiere su consentimiento informado o si se puede dispensar. No existe un consenso total en las pautas disponibles sobre este aspecto. Se ha sugerido que las “terceras personas” de quienes se obtiene información identificable y privada durante la investigación se consideren como participantes humanos. La confidencialidad es uno de los principales aspectos para determinar si existe un riesgo mínimo. El CEI puede considerar si se puede dispensar el consentimiento informado de terceras y si así fuera, documentarlo en

las actas del CEI. En la mayoría de los casos resulta apropiada la dispensa del consentimiento.

e. Aspectos sobre Pruebas de Seropositividad. La seropositividad es un término para indicar la reacción positiva al suero. Esto se utiliza por lo general para referirse a la prueba para determinar la presencia de anticuerpos en una muestra de sangre. Pueden existir factores adicionales que el CEI debe considerar cuando revisa dicha investigación, especialmente en los casos donde una prueba positiva para un agente u organismo infeccioso tendría una importancia clínica para el participante.

1. **Prueba de VIH.** Las siguientes consideraciones para la investigación con pruebas para detectar la infección de VIH en los participantes y cuyos resultados se pueden asociar con identificadores personales, es decir, no son anónimos:
 - Los participantes de la investigación deben ser informados previamente que se les harán pruebas para detectar la infección de VIH y que esta información será reportada a ellos y a las autoridades militares o civiles adecuadas si la ley o los reglamentos así lo requieren. Estas declaraciones deben ser incorporadas en el proceso de consentimiento informado.
 - Los participantes de la investigación deben ser informados que los investigadores tienen la obligación de poner los resultados de las pruebas a disposición de los participantes de la investigación. Si un participante de la investigación no desea conocer sus resultados, su única alternativa es no participar en el estudio.
 - Si a un participante de la investigación se le informa que el resultado de su prueba de VIH es positiva, los investigadores tienen la obligación de asegurar que éste tenga la oportunidad de recibir consejería adecuada sobre la enfermedad y su infectividad.
 - Esto requiere que el investigador del NAMRU-6 participe en el proceso para verificar que los participantes del estudio estén recibiendo adecuada información y consejería.
 - Una de las mayores posibilidades de causar daño a un participante de la investigación es la revelación de información confidencial sobre los resultados positivos de su prueba de VIH. Es muy importante considerar medidas para proteger los datos y la confidencialidad en investigaciones que involucran a participantes con VIH. Estas consideraciones y salvaguardas deben incluirse en su totalidad en el protocolo y el documento de consentimiento.
2. **Pruebas para Detectar otros Organismos o Agentes Infecciosos.** Al realizar pruebas para detectar la presencia de otros organismos o agentes infecciosos (como por ejemplo HTLV-1, Hepatitis B o C), los investigadores y miembros del CEI deben considerar adecuar las salvaguardas antes mencionadas para proteger de la mejor manera el bienestar y protección de los participantes.

Por ejemplo, si se realiza una prueba para detectar la exposición a la malaria, sería adecuado referir al participante a un médico para que reciba tratamiento en lugar de referirlo a un consejero.

- f. Investigación con Sustancias Potencialmente Adictivas. La investigación con sustancias potencialmente adictivas por lo general involucra el uso de lo que se podría denominar “sustancias ilícitas”. Estas son sustancias farmacológicas que tienen el potencial de crear una dependencia de abuso. Estas sustancias pueden incluir drogas legales e ilegales. El CEI debe considerar los siguientes aspectos al revisar una investigación con sustancias potencialmente adictivas:
- Cuando se propone este tipo de investigación, el CEI debe considerar la capacidad de los participantes de proporcionar consentimiento informado continuo, asegurando que los participantes sean competentes y no estén siendo coercionados.
 - Si dicha investigación involucra participantes que se encuentran confinados en una institución, la capacidad del participante de ejercer autonomía se podría ver afectada.
 - El CEI también debe considerar los requisitos de la selección equitativa de los participantes y las protecciones para mantener la confidencialidad, ya que dicha población puede estar en riesgo de ser discriminada o ser elegida en exceso.
 - El CEI debe ser sensible al contexto ético de la investigación, es decir que pueden haber dilemas morales asociados con el uso de placebos o en casos donde se presenta alcohol y/o drogas a personas adictas.
 - Es muy importante que el CEI se centre en las consideraciones de riesgo y beneficio de dicha investigación.

Capítulo 17

Grupos de Participantes Potencialmente Vulnerables

El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, la Declaración de Helsinki, el Reglamento del Ministerio Defensa de los Estados Unidos y el Reglamento de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) requieren que el CEI ponga especial atención en la protección del bienestar de los participantes potencialmente vulnerables, como niños, prisioneros, mujeres embarazadas, personas con discapacidad mental o personas con desventajas económicas o educativas.

Asimismo, requiere que el CEI cuente con una adecuada representación dentro de sus miembros para evaluar de manera satisfactoria las investigaciones específicas que involucran a estas poblaciones vulnerables.

a. Elementos que se Deben Considerar al Revisar una Investigación con Participantes Vulnerables. El CEI debe poner especial atención a ciertos elementos específicos del plan de investigación al revisar una investigación con participantes vulnerables.

- Los aspectos estratégicos incluyen los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar y enrolar a los participantes; el consentimiento informado y la disposición de participar de manera voluntaria; la coerción y la influencia indebida; y la confidencialidad de la información.
- El CEI debe considerar con mucho cuidado las características grupales, como por ejemplo las condiciones económicas, sociales, físicas y ambientales a fin de asegurar que la investigación incorpore salvaguardas adicionales para los participantes vulnerables.
- No se debe permitir que los investigadores seleccionen en demasía o excluyan ciertos grupos en base a las limitaciones o complejidades percibidas asociadas con estos grupos. Por ejemplo, no es adecuado utilizar prisioneros como participantes de una investigación simplemente porque son una población “cautiva” de la cual se puede disponer de manera inmediata.
- El CEI debe conocer las leyes locales vigentes que tratan sobre las capacidades de toma de decisiones de las poblaciones potencialmente vulnerables, abordando temas relacionados con la capacidad de dar consentimiento para participar en una investigación, menores emancipados, representantes legales autorizados, mayoría de edad para dar consentimiento y dispensa del permiso de los padres para participar en la investigación.
- De la misma manera como cuando se proporciona atención médica, los estudios de investigación que proponen incluir cualquier población potencialmente vulnerable deben contar con los procedimientos adecuados para evaluar y asegurar la capacidad, comprensión y el consentimiento informado o asentimiento de los participantes. Al evaluar la decisión de

aprobar o desaprobar la investigación que involucra a participantes vulnerables, el CEI debe asegurarse que dichos procedimientos sean parte de la investigación. En algunos casos, puede ser posible que los investigadores traten de mejorar la comprensión de los participantes potenciales. Algunos ejemplos incluyen solicitar a alguien que no está involucrado en la investigación que obtenga el consentimiento, la inclusión de un monitor del consentimiento, un defensor de los participantes humanos en investigación, un intérprete para los participantes con discapacidad auditiva, la traducción de los formatos de consentimiento informado a un idioma que los participantes puedan comprender, y leer el consentimiento a los participantes lentamente y asegurar la comprensión párrafo por párrafo.

- El CEI puede solicitar salvaguardas adicionales para proteger a las poblaciones potencialmente vulnerables. Por ejemplo, puede solicitar que el investigador envíe los formatos de consentimiento informado firmados al CEI, que alguien del CEI supervise el proceso de consentimiento o que se establezca un periodo de espera entre el contacto inicial y el enrolamiento para permitir la discusión en familia y la formulación de preguntas.

b. Investigación con Mujeres Embarazadas, Fetos y Neonatos Humanos. Reglamentos nacionales e internacionales detallan las protecciones especiales para la investigación con mujeres embarazadas, fetos y neonatos humanos. Bajo estos reglamentos, se requiere que el CEI documente los hallazgos específicos a fin de minimizar el riesgo o daño potencial para los fetos y también se debe poner atención adicional a las condiciones para obtener el consentimiento informado. En general, se requiere que la investigación con mujeres embarazadas y fetos involucre el menor riesgo posible.

Por otro lado, la exclusión unilateral de mujeres no embarazadas con capacidad reproductiva de la investigación, con la finalidad de evitar un riesgo, no debe ser permitida por el CEI. La exclusión requiere una justificación científica convincente. En aquellos casos donde existe dicha justificación, también puede ser adecuado excluir a hombres con capacidad reproductiva.

Los reglamentos establecen categorías específicas, cada una con sus propios requisitos y determinaciones del CEI, para la investigación con mujeres embarazadas, fetos y neonatos humanos. La Tabla 17.1 resume estos requisitos.

Las determinaciones del CEI sobre la categoría aplicable y los hallazgos específicos del protocolo relacionados con los requisitos específicos de la categoría relevante se documentarán de manera clara en las actas de la reunión del CEI y/o otros registros del CEI.

Tabla 17.1 Resumen de los Requisitos para la Investigación con Mujeres Embarazadas, Fetos y Neonatos	
Categoría	Requisitos
■ Mujeres Embarazadas o Fetos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cuando sea adecuado, los datos pre-clínicos deben identificar los riesgos potenciales ■ El beneficio directo para la mujer embarazada o feto o el riesgo para el feto no debe ser mayor que el riesgo mínimo ■ El menor riesgo posible para lograr los objetivos de la investigación ■ Las personas que dan su consentimiento están totalmente bien informadas ■ Consentimiento de la mujer embarazada si existe un beneficio directo para ella o si el riesgo para el feto no es mayor que el mínimo ■ Consentimiento de la mujer embarazada y del padre si la investigación ofrece beneficio directo únicamente para el feto ■ Para las niñas embarazadas, permiso de los padres y asentimiento de las menores ■ No se debe inducir a poner fin al embarazo ■ Los investigadores no deben intervenir en las decisiones para poner fin al embarazo ■ Los investigadores no deben intervenir en la determinación de viabilidad
■ Neonatos de Viabilidad Incierta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cuando sea adecuado, los datos pre-clínicos deben identificar los riesgos potenciales ■ Las personas que dan su consentimiento están totalmente bien informadas ■ Los investigadores no intervienen en la determinación de viabilidad ■ Aumenta la probabilidad de supervivencia y es muy poco probable que exista algún riesgo o no existe un riesgo adicional para el neonato y se obtendrá un importante conocimiento médico ■ Consentimiento informado de uno de los padres o representante legal autorizado
■ Neonatos no viables	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cuando sea adecuado, los datos pre-clínicos deben identificar los riesgos potenciales ■ Las personas que dan su consentimiento están totalmente bien informadas ■ Los investigadores no deben intervenir en la determinación de viabilidad ■ Funciones vitales no se mantienen de manera artificial ■ No se pone fin al funcionamiento del corazón o la respiración ■ No hay riesgos adicionales para el neonato ■ Se obtendrá un conocimiento médico importante ■ El consentimiento informado de ambos padres, a menos que uno no esté disponible ■ No existen representantes legales autorizados
■ Placenta, Fetos Muertos, Material Fetal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Referirse a la ley local vigente

▪ No aprobable de otra manera	▪ El CEI determina que es una oportunidad razonable para avanzar en la salud o el bienestar
--------------------------------------	---

c. Investigación con Prisioneros de Guerra está Prohibida. Normas institucionales del NAMRU-6 prohíben la participación de prisioneros de guerra como participantes humanos en investigación. La investigación con personas capturadas o detenidas está prohibida.

d. Investigación con Reos. Normas institucionales del NAMRU-6 requieren la inclusión de salvaguardas adicionales cuando la investigación involucra reos. Estos reglamentos detallan protecciones especiales para la investigación con reos que, debido a su estado de encarcelamiento, pueden tener una capacidad limitada para tomar decisiones verdaderamente voluntarias y no coercionadas sobre su participación como voluntarios en la investigación.

Un reo se define como cualquier persona que se encuentra confinada o detenida de manera involuntaria en una institución penal. Para considerar la investigación con prisioneros, el CEI debe tomar en cuenta lo siguiente:

- La mayoría de sus miembros no deben estar relacionados con el centro penitenciario de ninguna manera.
- Incluir un reo o un defensor de prisioneros, que pueda representar de manera adecuada los intereses de los reos, a menos que la investigación ya haya sido revisada por un CEI que haya incluido a un defensor de reos.

La Tabla 17.2 resume los requisitos específicos para hacer investigación con reos.

El CEI está sujeto a aprobación del nivel jerárquico superior para este tipo de estudios..

El CEI del NAMRU-6 aplicará los estándares mas rigurosos a todas las investigaciones con reos, sin importar su fuente de financiamiento o apoyo.

Tabla 17.2 Resumen de los Requisitos para la Investigación con Prisioneros	
Categorías Permitidas	Hallazgos Adicionales Requeridos, sin importar la Categoría
A. Estudios que involucran un riesgo o inconveniente no mayor que el mínimo de las posibles causas, efectos y procesos del encarcelamiento y el comportamiento criminal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cualquier ventaja posible para el reo, en comparación con las condiciones de vida generales, atención médica, calidad de los alimentos,, amenidades y oportunidad para ganar dinero no es tan grande como para impedir la capacidad de evaluar los riesgos en el ambiente de alternativas limitadas que es la prisión ▪ Los riesgos involucrados en la investigación están en proporción con los riesgos que aceptarían los voluntarios no encarcelados
B. Estudios que involucran un riesgo o inconveniente no mayor que el mínimo de establecimientos penal como estructuras institucionales o de reos como personas privadas de su libertad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los procedimientos para seleccionar a los participantes son equitativos para todos los prisioneros y no se permite la intervención arbitraria de las autoridades o reos del establecimiento penal ▪ A menos que el investigador proporcione al CEI una justificación por escrito para seguir otros procedimientos, los participantes del grupo control control deben ser seleccionados de manera aleatoria del grupo de prisioneros disponibles que cumplan las características necesarias para ese estudio de investigación en particular
C. Investigación sobre condiciones particulares que afectan a los reos como una clase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La información está en un lenguaje comprensible para la población de participantes ▪ Existe una garantía adecuada que las juntas que otorgan libertad condicional no tomarán en consideración la participación de un reo en la investigación para otorgar libertad condicional
D. Investigación que tiene una probabilidad razonable de beneficiar al reo. Si la investigación involucra un grupo control que posiblemente no se beneficiará de la investigación, se deberá consultar con expertos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos los participantes están claramente informados que la participación en la investigación no tendrá ningún efecto en su libertad condicional ▪ En aquellos casos en los que el CEI determine la posible necesidad de un examen o atención de seguimiento para el participante después de haber finalizado su participación, se tomen las medidas adecuadas para que se realice dicho examen o atención , tomando en cuenta las diferentes duraciones de las sentencias de cada reo e informando a los participantes al respecto.

e. **Investigación con Niños.** Se requiere la inclusión de salvaguardas adicionales cuando la investigación involucra a niños. En los reglamentos, los niños son personas que no han llegado a la edad legal para proporcionar su consentimiento para aceptar tratamientos o procedimientos de la investigación en la jurisdicción donde se realizará la investigación. El Programa de Administración de la Investigación (RAP) mantiene un fólder con referencias de las leyes vigentes y pondrá esta información a disposición de los miembros del CEI. Sin embargo, es necesario que los investigadores proporcionen dicha información, especialmente en investigaciones que se realizan en diversos países de la región. Esta información se puede obtener del Ministerio de Salud de cada país u otra agencia gubernamental que tenga acceso a dicha información.

Existen tres aspectos principales que se deben considerar al revisar una investigación que involucra la participación de niños:

1. **Análisis del Riesgo-Beneficio.** El CEI debe tomar ciertas determinaciones al revisar una investigación con niños. Los registros del CEI deben reflejar la comprensión y justificación del CEI de los riesgos y beneficios de la investigación aprobada con participación de niños. La investigación propuesta debe encajar dentro de una de las siguientes cuatro categorías:
 - Investigación con un riesgo no mayor que el mínimo.
 - Investigación con un riesgo mayor que el mínimo pero con posibilidad de beneficio directo para los participantes.
 - Investigación con un riesgo mayor que el mínimo y sin posibilidad de beneficio directo para los participantes, pero con posibilidad de generar conocimiento generalizable sobre el desorden o condición de los participantes.
 - Investigación que no sería aprobada de otra manera y que representa una oportunidad para comprender, prevenir o aliviar un problema serio que afecta la salud o bienestar de los niños.

Cada categoría estipula condiciones específicas que se deben cumplir antes que la investigación propuesta pueda ser aprobada. Estas condiciones se resumen en la Tabla 17.3.

2. **Permiso de los Padres.** Se requiere que el CEI determine las medidas adecuadas para obtener el consentimiento de cada uno de los padres o tutores del niño. Cuando se obtiene el permiso de los padres, el CEI puede determinar que el permiso de solo uno de los padres (o tutores) es suficiente para la investigación que no representa un riesgo mayor que el mínimo o cuando la investigación es de un riesgo mayor que el mínimo pero representa la posibilidad de un beneficio directo para el participante.

Para la investigación que involucra un riesgo mayor que el mínimo sin posibilidad de beneficio directo para el participante, pero con la posibilidad de obtener conocimiento generalizable sobre el desorden o condición del participante y para la investigación que no sería aprobada de otra manera y que representa una oportunidad para comprender, prevenir o aliviar un problema serio que afecta la salud o bienestar de los niños se requiere el permiso de ambos padres (o tutores) a menos que se cumplan las siguientes condiciones:

- Uno de los padres ha fallecido
- no lo conoce
- Es incompetente o

- No se encuentra disponible de manera razonable (imposibilidad fehaciente) o
- Cuando solo uno de los padres tiene la responsabilidad legal del cuidado y custodia del niño

También se permite que el CEI recomiende la aprobación de la dispensa del permiso de los padres (tutores). En aquellos casos en los que el protocolo ha sido diseñado para condiciones o para una población específica de participantes en las que el permiso de los padres o tutores no es factible a fin de proteger a los participantes (ejemplo, niños abandonados o abusado), el CEI puede dispensar el uso del consentimiento con la condición de que se sustituya por un mecanismo apropiado para proteger a los niños que participarán en el estudio y siempre y cuando esta dispensa no vaya en contra de las normas vigentes.

Para los ensayos clínicos regulados por la FDA, según lo estipulado por el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos, el CEI debe determinar que se obtenga el permiso de los padres o tutores de todos los niños. En aquellos ensayos clínicos donde se requiere el permiso de los padres o tutores, estos permisos se deben obtener a menos que se cumplan las siguientes condiciones:

- Uno de los padres ha fallecido, o existe imposibilidad fehaciente o pérdida de derechos cuando hay riesgo inminente para la salud o vida del menor
 - No lo conoce
 - Es incompetente o
 - Cuando solo uno de los padres tiene la responsabilidad legal del cuidado y custodia del niño
- 3. Asentimiento del Niño.** El CEI del NAMRU-6 debe tener mucho cuidado al aprobar una investigación cuando el niño sufre de una enfermedad que pone en riesgo su vida y tiene poca posibilidad real de obtener un beneficio terapéutico de la investigación. El CEI también debe tener cuidado al permitir que los padres decidan en contra de la voluntad del niño cuando una terapia experimental tiene poca o ninguna expectativa de beneficio. Es posible que la justificación para exponer al niño a una incomodidad extrema, con poca posibilidad de beneficio, sea tenue en el mejor de los casos.

Si se considera que es adecuado solicitar el asentimiento del niño, el CEI debe asegurar que el formato de asentimiento se adecue al niño, en cuanto a su nivel de comprensión. Especialmente en el caso de niños menores, el formato de asentimiento debe ser un documento de una sola página, con un lenguaje simple y adecuado según la edad y debe ser presentado de una manera que pueda ser entendido.

Como regla general, el CEI del NAMRU-6 solicitará el documento de

asentimiento para personas entre 8-17 años de edad utilizando un formato de asentimiento separado. En el caso de ensayos clínicos que involucran a un menor peruano, la edad para la documentación del asentimiento es 10-17 años, según lo establece el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos. El asentimiento oral debe solicitarse a participantes entre 5-7 años de edad. Se considera que los niños menores de 5 años no tienen la capacidad de asentir.

Asimismo, los reglamentos permiten que el CEI dispense del requisito de asentimiento en aquellas circunstancias en las que se puede dispensar el uso del consentimiento.

- 4. Uso de Consultores.** Al revisar una investigación que propone incluir a niños como participantes, el CEI del NAMRU-6 puede solicitar la participación de consultores como por ejemplo, pediatras, sicólogos/siquiatras de niños, etc. que pueden proporcionar una importante opinión sobre la investigación propuesta o sobre cualquier aspecto del consentimiento o asentimiento.

Tabla 17.3 Resumen de los Requisitos de la Investigación con Niños	
Categoría	Requisitos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riesgo no Mayor que el Mínimo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permiso de por lo menos uno de los padres y asentimiento del niño
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riesgo Mayor que el Mínimo y Posibilidad de Beneficio Directo para los Participantes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permiso de los padres y asentimiento del niño y ▪ Beneficio anticipado justifica el riesgo ▪ Beneficio anticipado es, por lo menos, igualmente favorable que el de los métodos alternativos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riesgo Mayor que el Mínimo y Ninguna Posibilidad de Beneficio Directo para los Participantes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permiso de ambos padres y asentimiento del niño y ▪ Únicamente un leve incremento por encima del riesgo mínimo ▪ Posibilidad de obtener conocimiento generalizable sobre el desorden o condición médica del niño que es de vital importancia para la comprensión y mejoría de la enfermedad o condición médica ▪ La intervención o procedimiento representa experiencias para el niño que son razonablemente proporcionales a su experiencia médica, dental, psicológica, social o educativa real o esperada
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No aprobable de otra manera pero representa una oportunidad para comprender, prevenir o aliviar un problema serio que afecta a los niños 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permiso de ambos padres y asentimiento del niño o ▪ El CEI determina que la investigación representa una oportunidad razonable para comprender, prevenir o aliviar de una mejor manera un problema serio que afecta la salud y el bienestar de los niños

- f. **Investigación que involucra decisiones imparciales de los participantes.** Las decisiones imparciales de personas individuales quienes tienen una capacidad disminuida por juicio o raciocinio debido a funciones siquiátricas, orgánicas, de desarrollo o cualquier otro desorden que afecte las funciones cognitivas o emocionales. Otros individuos quienes pueden ser considerados con decisiones imparciales, con limitaciones de decisión “tener la habilidad de” que son individuos bajo la influencia o la dependencia de drogas o alcohol, aquellos que sufren por enfermedades degenerativas que afectan el cerebro, pacientes con enfermedades terminales, y personas con discapacidad física severa.

No existen regulaciones específicas para investigar que involucre lo cognocitivo en personas. En todos los casos, el CEI del NAMRU-6 debe tener un cuidado especial para considerar temas como el de la selección de participantes, privacidad y confidencialidad, coerción y influencia indebida, y análisis de riesgos y beneficios. Las decisiones podrían hacerse con la mayor deferencia de las principales reglas éticas subrayadas en la investigación de participantes humanos que se visualizan en el Reporte de Belmont. La capacidad podría ser evaluada en una base individual para evitar la asunción incorrecta como una habilidad individual en la toma de decisiones. En casos donde la investigación cognocitiva es imparcial el individuo aprueba, el CEI debería requerir una salvaguarda adicional (ejemplo, sujetos envueltos en abocates, independientemente monitorizados, capacidad formal de assessment, esperando periodos) como parte del plan de investigación para proteger a los participantes.

- g. **Investigación que involucra militares en actividad.** Personal militar podría participar como investigación en participantes humanos. Sin embargo, el CEI deberá tener que considerar los problemas únicos que participan militares.

1. **Coerción e influencia indebida.** Evitando alguna aparente o real coerción al participante en una investigación con participantes, especialmente en contextos de entrenamiento, o otras situaciones asociadas.

Los reglamentos del NAMRU-6 que corresponden al nivel de riesgo de la investigación, no son superiores (supervisores civiles, oficiales, oficiales no destacados, (NCOs)) podrían ser influenciados en sus decisiones por ser subordinados (ejemplo, personal jóvenes enlistados) si es que participan en investigación con sujetos humanos. Esto requiere que en el minimorriesgo en investigación, los oficiales y los oficiales no destacados en la cadena de comando no tengan que presentarse en el momento de reclutamiento, consentimiento o enrolamiento de miembros de la unidad bajo su comando. Durante el reclutamiento los entrenamientos para una unidad donde el porcentaje de la unidad es estar reclutada para participar como un grupo, un defensor no conectado en alguna forma con el propósito de la investigación o la unidad pueda ser presentada a monitoriar lo que naturalmente por voluntad individual de participar es adecuada sin estrés y que la información que proviene acerca de la investigación es adecuada y acertada.

2. Permiso del NAMRU-6

- **Investigación que apunta a la población militar**, Cuando se recluta directamente de una unidad militar, los investigadores deben de proporcionar al CEI por escrito los permisos obtenidos a través de la unidad apropiada de acuerdo a la cadena de mando. En algunas instancias, el comando puede tener su propios Seguros. Consecuentemente, la revisión por el Comando será desidganda al CEI por si lo requiere o a unirse a la revisión de investigación mediante un acuerdo apropiado.

Adicionalmente, si la investigación involucre una encuesta para ser conducida en los EE. UU. A través de personal militar americano, se requerirá la revisión y aprobación del Comando General de Marina.

- **Personal militar involucrado en la investigación que no apunta a poblaciones militares.** Si la investigación incluye personal en actividad militar, pero la investigación no es específicamente apuntada a las unidades militares, los investigadores podrían enviarnos una copia de el formato solicitado con permisos de su supervisores.

3. Plan a ser utilizado Los investigadores deberían considerar un plan para saber como manejar a los militares quienes utilizan y saben como puede el desarrollo afectar la investigación . El CEI considerará este plan tan bueno como fuera su participación afectara la habilidad y facilidad de performance en los deberes militares

4. Reembolso: A no ser que se tenga una autorización bajo el estatuto de la regulacion, el reembolso por participación, monetaria u otra, esta prohibida. Los Investigadores y los miembros del CEI podrían consultar con RAP o el area legal del NMRC si fuera necesario.

- h. **Investigación que involucre persona o sujetos del NAMRU-6.** Personal del NAMRU-6 que participe en investigación será considerado también como persona vulnerable porque existe una potencial influencia por los investigadores a enrolar a su personal. Asimismo, el CEI debe de mantener los mismos estándares en aprobación de la investigación involucrados en estos grupos como otros sujetos vulnerables de investigación.
- i. **Participantes adultos vulnerables pontencialmente involucrados en investigación.** El contexto de la investigación es una consideración importante para el CEI el tener en mente cuando se revise una investigación que involucre a otros pontenciale participantes vulnerables. La investigación involucra vagabundos, grupos minimos de personas particulares, o lo económico o lo educacional que este en desventaja y eso signifique un cambio. Investigación involucra un seguimiento significativo en procedimiento o ofrecer compensación monetaria signficante que pueda influenciar a ciertos tipos de participantes y el CEI deberá tener dicha consideración en cuentas. Sin embargo, la investigación que involucra estos participantes es

socialmente importante por un malentendido y eventual improvisación de salud en estas poblaciones.

- j. Investigación en transplante de tejido de feto humano.** En el caso de que dicha investigación comience en el CEI del NAMRU, los miembros deberán averiguar la ley del gobierno Peruano que se encuentre disponible en RAP.
- k. Investigación que involucra cadáveres.** La investigación que involucra cadáveres de personas no esta cubierta por el reglamento de participantes humanos del NAMRU-6. Sin embargo, dicha investigación deberá ser aplicada bajos las leyes Peruanas de los Cementerios y servicios Funerarios.

Capítulo 18

Manejo de Conflictos de Interés

El personal de la investigación, los miembros del CEI, el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI, el Jefe del NAMRU-6 y los patrocinadores de la investigación pueden tener cierto tipo de conflictos de interés. Dichos conflictos de interés pueden surgir debido a la propiedad intelectual involucrada en muchos hallazgos de la investigación o las sociedades industriales-académicas, debido a los incentivos financieros que muchas compañías farmacéuticas o biotecnológicas ofrecen a los investigadores o médicos por realizar ensayos o enrolar a participantes o debido a las relaciones específicas dentro de la estructura organizacional de determinadas instituciones.

Se debe garantizar al público que será enrolado de manera voluntaria en pruebas para evaluar nuevas teorías, intervenciones y productos que sus intereses y su bienestar estarán protegidos de la mejor manera posible. El principio de justicia, tal como se describe en el Informe Belmont, requiere que los beneficios y las cargas de la investigación sean distribuidas de manera equitativa.

El NAMRU-6 apoya el principio de que toda investigación debe realizarse con el mayor grado de ética e integridad y los conflictos financieros u otros tipos de conflictos de interés no deben tener un efecto negativo en ella. Esta política sobre el conflicto de interés busca ayudar a los investigadores, los miembros del CEI y las autoridades institucionales a reducir, eliminar y manejar de manera efectiva cualquier conflicto financiero que puedan tener en la investigación que realizan, revisan o auspician.

a. Normas para el Manejo de Conflictos de Interés. El Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos y los reglamentos de los EE.UU. requieren la declaración y el manejo de los conflictos de interés financieros en la investigación y requieren que los miembros del CEI estén libres de cualquier tipo de conflicto.

b. Definición de Conflicto de Interés. El conflicto de interés puede ser definido como cualquier situación en la que las obligaciones financieras, profesionales o personales pueden comprometer o parecer que comprometen la opinión profesional de una persona al diseñar, realizar, analizar, reportar o revisar una investigación. Los incentivos financieros pueden impactar de manera negativa el enrolamiento de los participantes, la colecta, análisis e interpretación de los datos o la objetividad e integridad científicas —lo cual afecta finalmente la confianza del público en la actividad de la investigación. Investigadores, personal clave de la investigación, miembros del CEI y otro personal deben declarar todos los conflictos de interés, incluyendo cualquier interés financiero de ellos, sus cónyuges e hijos bajo su tutela.

c. Definición de Interés Financiero. Es política del NAMRU-6 solicitar que todo su personal revele cualquier Interés Financiero que pueda tener en una investigación con participantes humanos que ejecuten o que apoyen (planeamiento y diseño del estudio, realización del estudio, análisis de datos, enrolamiento de

participantes, consentimiento del participante, autoría, etc.)

El Interés Financiero significa (i) cualquier cosa con valor monetario que podría de manera razonable parecer afectar, o estar afectado por, la investigación; o (ii) cualquier cosa con valor monetario en componentes cuyo interés podría de manera razonable afectar, o estar afectado por, la investigación. Este último incluye formar parte de una sociedad o práctica grupal que podría de manera razonable afectar o estar afectadas por la investigación.

El interés financiero incluye, pero no se limita a lo siguiente:

- Salario u otros pagos por servicios (pagos u honorarios por consultoría);
- Otros tipos de pagos por parte del patrocinador de la investigación (financiamiento para otra investigación en curso o una investigación adicional, compensación bajo la forma de equipos, honorarios para una consulta en curso, etc.);
- Intereses variables (acciones, opciones sobre acciones u otros intereses sobre la propiedad); e
- Intereses sobre la Propiedad o derechos de propiedad intelectual (patentes, derechos de autor y ganancias de dichos derechos).
- El interés sobre la propiedad del investigador en el producto que se estudia, incluyendo, pero no limitado a una patente, marca, derechos de autor o acuerdo para obtener una licencia.

Sin embargo, el interés financiero no incluye lo siguiente:

- Salario, regalías u otra remuneración para fines no relacionados con la investigación realizada;
- Ganancias por seminarios, charlas o compromisos didácticos auspiciados por entidades públicas o sin fines de lucro.
- Ganancias por servicios en comités consultores o paneles de revisión en entidades públicas o sin fines de lucro.

d. Personal de la Investigación. Para los investigadores, los incentivos financieros u otros incentivos pueden impactar de manera negativa en la colecta, análisis e interpretación de los datos, la objetividad e integridad científica y la confianza del público en la investigación. Además, si el investigador también es el médico tratante, éste puede ejercer coerción o influencia indebida de manera inconsciente en sus pacientes para participar en la investigación.

1. **Divulgación de Conflictos de Interés por parte del Investigador.** Como un método para prevenir, monitorear, manejar y resolver conflictos de interés, esta institución requiere la revelación total de los conflictos de interés por parte de los investigadores. La revelación total de la información que provoca un conflicto demuestra la buena voluntad y protege la integridad de la

investigación y la reputación de la institución. Los investigadores revelarán cualquier conflicto de interés financiero importante en la Solicitud de Revisión Inicial (Formato 1 del CEI) y el Informe de Revisión Periódica (Formato 4 del CEI).

2. Plan para el Manejo de Conflictos de Interés. Cuando sea adecuado, y como lo determine el CEI del NAMRU-6 o el Jefe del NAMRU-6, se puede justificar la declaración de la información a los participantes de la investigación en el consentimiento informado. Otros ejemplos de las condiciones o restricciones que se pueden aplicar para manejar los conflictos de interés incluyen pero no se limitan a:

- Declaración pública de intereses financieros importantes incluyendo manuscritos o presentaciones orales a partir de la investigación en cuestión;
- Monitoreo de la investigación por parte de revisores independientes;
- Modificaciones del plan de investigación;
- Descalificación de la participación en toda o en una parte de la investigación financiada;
- Selección de otro investigador o personal de investigación para realizar la investigación o alguna función relacionada con la investigación.
- Desprendimiento de los intereses financieros importantes; y
- Rompimiento de las relaciones que crean conflictos reales o potenciales.

e. Presidente/Vice-Presidentes y Miembros del CEI. Normas nacionales e internacionales prohíben que los miembros, Presidente/Vice-Presidente o personal del CEI que tenga conflictos de interés participen en la revisión inicial o periódica de la investigación. Dichos conflictos deben ser revelados y el miembro, Presidente/Vice-Presidente(s) o personal del CEI no deben participar en la discusión o voto sobre dicha investigación, excepto para responder las preguntas hechas por el CEI. El Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI pueden encontrarse en cualquiera de los siguientes conflictos de interés al revisar una investigación:

- Cuando el Presidente o Vice-Presidente(s) o miembros del CEI se encuentran en la lista de investigadores o miembros del equipo de investigación.
- Cuando el Presidente o Vice-Presidente(s) o miembros del CEI están revisando un protocolo de investigación enviado por un superior inmediato.

1. Procedimientos para los Miembros del CEI. Los siguientes procedimientos rigen el manejo de los conflictos de interés cuando el CEI revisa una investigación.

- Si el miembro del CEI cree que un conflicto de interés puede tener impacto, o parece tener impacto, en las deliberaciones del CEI o la

protección de los participantes humanos, el miembro debe declarar la presencia del conflicto al CEI y ausentarse de las discusiones deliberativas del comité o durante la votación. No existen excepciones a este requisito.

- En la mayoría de los casos, no es necesario que el miembro del CEI declare al comité los detalles del conflicto de interés por el cual él o ella se ausenta de manera voluntaria de la discusión y votación y se limita a responder las preguntas hechas por el CEI. Sin embargo, pueden haber circunstancias en las que es mejor que la persona, el NAMRU-6, y/o los participantes humanos involucrados declaren de manera completa al CEI, al Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI o al Director del RAP sobre el conflicto de interés. Se espera que los miembros del CEI utilicen su mejor criterio para asegurar que todas las deliberaciones del CEI se realicen sin ningún conflicto de interés aparente o posible.
- Al inicio de cada reunión del CEI, el Presidente del CEI del NAMRU-6 revisará la agenda y solicitará el anuncio de cualquier posible conflicto de interés que no haya sido identificado tanto por ellos como por los demás miembros.
- Cuando se identifique a un miembro que tenga algún conflicto de interés (financiero o no financiero) en la investigación bajo revisión, este miembro deberá retirarse durante la votación o la revisión del protocolo en mención. Este miembro puede estar presente para responder preguntas hechas por el CEI, sin embargo cualquier otra actividad del CEI- incluyendo la discusión final sobre la determinación que se tomará en la votación del protocolo – se debe realizar sin la presencia o participación de dicho miembro que presenta el conflicto.
- Los miembros que participaron en la revisión científica de los protocolos de investigación deben declarar dicha participación durante las reuniones del CEI.
- Todas las recusaciones /ausencias de los miembros del CEI debido a conflictos de interés se deben registrar como tal en las actas oficiales. Los miembros que se retiran por esta causa no deben ser contados para lograr un quórum para la determinación del CEI sobre el protocolo afectado. Si el miembro ausente tiene un miembro alterno designado que se encuentra presente en la reunión, este miembro puede ser contado para lograr el quórum en la reunión y votará en nombre del miembro que reemplaza.
- Si la ausencia del miembro en conflicto y el miembro alterno designado da como resultado que la mayoría de los miembros del CEI ya no estén presentes en la reunión, el CEI no puede tomar ninguna acción o determinación hasta que la mayoría de los miembros se unan nuevamente a la reunión.

- Si el miembro en conflicto ausente era el único miembro no científico presente en la reunión, el CEI no puede tomar ninguna acción o determinación hasta que un miembro no científico adicional se una a la reunión.

f. Autoridades Institucionales. A fin de evitar posibles conflictos de interés entre las autoridades institucionales, el Comandante del NAMRU-6, el Director del Programa de Administración de la Investigación, etc., no deben servir como miembros del CEI. Las pautas disponibles explican que aquellas personas que administran los programas de investigación tienen acceso a un mayor conocimiento, tienen la capacidad de influir en las decisiones del programa y decisiones financieras y pueden ejercer una influencia indebida en el CEI.

Si el Comandante del NAMRU-6 es investigador en un protocolo, el CEI del NAMRU-6 debe revisar el protocolo y enviar su recomendación al nivel jerárquico superior.

Capítulo 19

Manejo de Alegatos de Incumplimiento Grave o Continuo

Todo el personal involucrado en la investigación con participantes humanos debe cumplir los reglamentos de protección de participantes humanos vigentes y los requisitos del CEI revisor. El NAMRU-6 debe mantener políticas y procedimientos para manejar los alegatos de incumplimiento grave o continuo.

a. **Responsabilidad del CEI de Revisar los Alegatos de Incumplimiento.** El CEI del NAMRU-6 tiene la responsabilidad de supervisar la participación de voluntarios humanos en la investigación realizada en el NAMRU-6 o por empleados o agentes del NAMRU-6 a fin de proteger su seguridad y bienestar. Para ejercer esta autoridad, el CEI debe revisar todos los alegatos de incumplimiento de los reglamentos para la protección de participantes humanos en investigación y los requisitos del CEI. El CEI seguirá estas políticas y procedimientos para realizar una indagación e investigación sobre los alegatos de incumplimiento

b. **Definiciones.**

1. **Incumplimiento:** alguna acción o actividad asociada con la conducta o descuido en la investigación que involucre participantes humanos que fallen en el cumplimiento del plan de la investigación como el aprobar por una designación del CEI o de las regulaciones federales o las políticas institucionales de gobierno en investigación. El incumplimiento puede ir en un rango de menor a serio, puede ser intencional o adrede, y puede ocurrir una o varias veces.

- **Incumplimiento menor:** Alguna acción u omisión en la conducta o descuido de la investigación que involucre participantes humanos que desvie de planificado a una investigación aprobada, regulaciones federales, o políticas instituciones pero por la naturaleza de la desviación, el proyecto de investigación o la población de participantes no tiene lugar o tienen el potencial para tenerlo, los participantes tiene un riesgo mayor al previsto con anticipación. Ejemplos de incumplimiento menor incluyen pero no se limitan a:
 - Cambio de personal en el estudio sin notificar al CEI.
 - Duración menor entre lo planeado y las visitas del estudio.
 - Implementación menor de la redacción de cambios en el estudio como cuestionarios sin primero obtener una aprobación del CEI.
- **Incumplimiento serio:** Alguna acción u omisión en la conducta o descuido de la investigación que involucre participantes humanos que se haya determinado que afecte los derechos y el bienestar de los participantes,

que incrementa el riesgo de los participantes, que baje el potencial de los beneficios o la integridad del compromiso o la validez de la investigación. Ejemplos, incluyen pero no se limitan a:

- Conducta no exempta en la investigación que requiera directamente interacción o intervención con los participantes humanos sin primero obtener la aprobación del CEI.
 - Enrollar participantes que no cumplan con los criterios de inclusión o exclusión en el protocolo que involucra un riesgo mayor que el mínimo y que en la opinión del Presidente del CEI designado o el Comité en Pleno, ponga al participante(s) en un riesgo mayor.
 - Fallas en la adecuada información proporcionada en el consentimiento como describía en el protocolo aprobado por CEI.
 - Supervisión inadecuado en la investigación que involucra medicamentos, dispositivos o procedimientos experimentales.
 - Fallas en el seguimiento de recomendaciones hechas por el Comité que asegura la seguridad de los participantes.
 - Fallas en el reporte apropiado de eventos adversos, problemas no anticipados o cambios en el propósito del protocolo por el Comité. O
 - Desviaciones serias del protocolo que incrementan o tienen la posibilidad de incrementar el riesgo a los participantes debido a la investigación.
- **Incumplimiento continuo:** un modelo de incumplimiento que a juicio del Presidente del CEI designado, o el Comité en Pleno, indica una falta de entendimiento o indiferencia a las regulaciones o los requerimientos institucionales que protegen los derechos y el bienestar de los participantes, comprometiendo la integridad científica del estudio como las conclusiones importantes que no pueden ser largamente alcanzadas, sugerencias de probabilidad de que un incumplimiento continua sin intervención o tienen instancias frecuentes de incumplimientos menores. Incumplimientos continuos pueden también incluir fallas a respuestas o a requerimiento del CEI para resolver un episodio de incumplimiento.

2. **Director significa el Director del Programa de Apoyo a la Investigación (RAP).** El Director tiene la responsabilidad de dirigir el caso desde el proceso de indagación hasta la decisión final adoptada para dicho caso – consultando en todo momento con el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI.
3. **Comité Ejecutivo** significa el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI y el Director del RAP.

4. **Panel de Indagación** significa el Presidente o Vice-Presidente(s) y un miembro del CEI designado por el Presidente del CEI encargados de revisar el alegato inicial, la respuesta del investigador y cualquier otro material adecuado y proporcionar una recomendación al Jefe del NAMRU-6 sobre si se aprueba la investigación.
5. **Panel de Investigación** significa un sub-comité ad hoc, nombrado por el Presidente del CEI, conformado por lo menos por tres miembros del CEI encargados de investigar el alegato de incumplimiento. A fin de asegurar la continuidad y evitar duplicar esfuerzos, el Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI también serán miembros. El Panel de Investigación proporcionará los hallazgos y recomendaciones al CEI y al Comandante del NAMRU-6.
6. **Panel de Apelaciones** significa un sub-comité ad hoc, nombrado por el Presidente o Vice—Presidente(s) del CEI, conformado por lo menos por tres miembros del CEI que no formaron parte de los paneles de indagación o investigación y está encargado de revisar la apelación hecha por el investigador y emitir una recomendación al Comandante del NAMRU-6 sobre si procede la reconsideración de la decisión.

c. **Proceso para el Manejo de Alegatos de Incumplimiento.**

1. **Presentación de un Alegato.** Existen muchas maneras de presentar alegatos de incumplimiento:

- Cualquier persona o institución puede presentar una queja por escrito o un alegato de incumplimiento al CEI. Esta queja o alegato puede hacer referencia a él/ella mismo(a) o a otros investigadores.
- El CEI en sí puede iniciar una queja en base a la información disponible (deficiencias observadas en los archivos del CEI, informes en los medios de comunicación o intelectuales sobre la investigación sujeta a la jurisdicción del CEI).
- Programas de monitoreo continuo como el programa de autorización de publicaciones del comando pueden revelar información que sugiera un incumplimiento.

Todos los alegatos de incumplimiento deben ser reportados inmediatamente al Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI.

d. **Indagación.** En la fase de indagación, se reúne información objetiva y se revisa rápidamente a fin de determinar si procede una investigación de la queja. Una indagación no es una audiencia formal o un análisis profundo del alegato; está diseñada para separar los alegatos que merecen una investigación más profunda de aquellos que son frívolos, injustificados o están relacionados con infracciones menores.

- 1. Proceso.** Siempre que se realice un alegato o queja de incumplimiento, el Director enviará el alegato al Comité Ejecutivo. El Presidente o Vice-Presidente(s) del CEI y el otro miembro del CEI realizarán la indagación inicial. El Director también enviará una notificación escrita de los alegatos al investigador y solicitará una respuesta del investigador en un plazo de 10 días laborables. Si la Queja sugiere problemas relacionados con la seguridad y bienestar de los participantes de la investigación que son aparentes después de la revisión inicial, el Director le dará también aviso al investigador de una oportunidad para abordar en su respuesta la posible suspensión sumaria del(los) proyecto(s) del investigador.

El Panel de Indagación revisará el alegato de incumplimiento, la respuesta del investigador y cualquier otra información necesaria para determinar si se justifica una investigación. Este Panel puede entrevistar al investigador y a otras personas, pero no está obligado a hacerlo. Podría ser necesario mantener segura la información o materiales críticos desde el principio de la indagación para proteger la integridad de dicha información, materiales o registros. El CEI tiene la autoridad para mantener seguros dichos materiales en cualquier momento durante una indagación o investigación.

- 2. Recomendaciones y Resultados.** Al finalizar la fase de indagación, el Panel de Indagación proporcionará recomendaciones al Comité Ejecutivo. Las posibles recomendaciones incluyen:

- Retiro del alegato o queja por considerarse injustificado;
- Delegación del tema a otra autoridad más adecuada para lograr una solución (Responsable de la Integridad de la Investigación, si el tema está relacionado con la mala conducta científica);
- Solución a través de medidas correctivas o educativas en los casos donde la violación de los reglamentos de protección de los participantes humanos es menor o inadvertida; o
- Una investigación formal del CEI cuando el alegato o queja parece fundada y es grave.

El Panel de Indagación preparará un informe para el investigador sobre el resultado. Este informe incluirá una explicación de las razones de la decisión tomada. Dependiendo de la naturaleza del alegato y el alcance de la revisión requerida, se espera que la fase de indagación se complete en 30 días. Se puede proporcionar una extensión de este período si se considera que es necesario.

- 3. Informe al Comandante del NAMRU-6 y al DON HRPP.** El Comité Ejecutivo informará los hallazgos de la fase de indagación al Comandante del NAMRU-6. El inicio de una Investigación debido al incumplimiento grave o continuo debe ser reportado inmediatamente al nivel superior utilizando el Formato 2

de la HRPP “Informe sobre la Investigación con Participantes Humanos” y a otras agencias reguladoras según se aplique.

e. Investigación. El objetivo de la investigación es analizar los alegatos reuniendo y examinando información relevante. La función del Panel de Investigación es generar un informe que resuma la información considerada, las conclusiones sobre el alcance del incumplimiento de los reglamentos y las recomendaciones de las acciones que se deben tomar. Durante una investigación, puede surgir información adicional que justifique ir mas allá de los alegatos iniciales. El investigador debe ser informado sobre el descubrimiento de alegatos nuevos y diferentes en el transcurso de la investigación.

- 1. Proceso.** Un sub-comité de 3 miembros del CEI del NAMRU-6 realizará la investigación. Estos miembros tendrán experiencia y conocimiento adecuados en el área a fin de revisar el problema. Dependiendo de la naturaleza y alcance del problema, los miembros del CEI pueden ser relevados de sus deberes regulares dentro del CEI mientras dure la investigación.

El Panel de Investigación puede utilizar cualquiera o todos los materiales e informes obtenidos durante la fase de indagación, pero estos no se limitan a las acciones o conclusiones del Panel de Indagación. El Panel de Investigación puede obtener documentos u otros registros relevantes a la investigación (registros de los investigadores, historias médicas, solicitudes de financiamiento, etc.). El Panel de Investigación puede entrevistar a cualquier persona que pueda tener información relevante sobre el problema. Este Panel puede utilizar los recursos de la institución o de consultores externos para ayudar en la revisión de temas que requieren una experiencia y conocimiento mayores o adicionales a aquellos disponibles en el Panel de Investigación.

El investigador bajo investigación tendrá la oportunidad de enviar sus comentarios por escrito y de presentarse ante el Panel de Investigación por lo menos una vez antes de que este Panel envíe su informe. El investigador puede ofrecer información relevante al Panel de Investigación y sugerir que se entreviste a otras personas.

Al finalizar su investigación, el Panel de Investigación preparará un informe con el resumen de la información que ha considerado, sus conclusiones y las acciones que recomienda. Se enviará una copia al investigador quien a su vez tendrá un plazo de 10 días laborables para enviar sus comentarios. El Panel de Investigación revisará cualquier comentario y decidirá si modifica o no el informe preliminar. Al finalizar, el Panel de Investigación distribuirá su informe según sea adecuado. Se espera que la fase de investigación finalice en un plazo de 60 días laborables con una posible extensión si se considera pertinente.

- 2. Resultados.** El Comité Ejecutivo tomará una decisión en base al informe del Panel de Investigación. Las acciones adecuadas que se tomarán incluyen, pero no se limitan a:

- Retiro de la queja por considerarse no justificada
- Medidas correctivas o educativas
- Mayor informe de las actividades de la investigación con participantes humanos por parte del investigador
- Restricciones en la práctica de la investigación como por ejemplo limitar el privilegio a proyectos con riesgo mínimo o proyectos bajo supervisión
- Suspensión de la aprobación de uno o más de los estudios del investigador
- Finalización de la aprobación de uno o más de los estudios del investigador

El Comité Ejecutivo emitirá el informe final de la investigación y el Director lo enviará al investigador. Su decisión se convierte en una decisión final en un plazo de 5 días laborables después de haber sido emitida a menos que el investigador presente una apelación por escrito dentro de ese plazo.

El Comité Ejecutivo también informará sobre su decisión al CEI y al Comandante del NAMRU-6. Se debe enviar inmediatamente un informe de seguimiento por la línea jerárquica utilizando el Formato 2 del HRPP “Informe sobre la Investigación con Participantes Humanos”.

f. Suspensiones y Reportes. En cualquier momento durante el proceso de indagación o de investigación, el CEI puede determinar la necesidad de suspender el enrolamiento de los participantes de la investigación o suspender la aprobación del estudio(s) de investigación para asegurar la protección de los participantes humanos. La autoridad de suspender la investigación recae en el CEI, su Presidente y el Jefe del NAMRU-6.

Cuando el CEI o su Presidente tomen la decisión de suspender la investigación, el Director del RAP notificará al Jefe de la Institución así como al Director del Programa del investigador. El Comandante del NAMRU-6 enviará un informe por escrito a las siguientes instituciones, según sea adecuado, tal como lo requieren los reglamentos:

- NMRC
- DON HRPP
- OGITT
- Oficina Federal para la Protección de Participantes Humanos en la Investigación (OHRP, siglas en inglés) en el caso de investigaciones financiadas por el Ministerio de Salud de los EE.UU.

- Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés) en el caso de investigaciones reguladas por la FDA
- Otros patrocinadores que estén financiando un estudio, el cual se encuentra en fase suspendida.

Los reportes serán presentados en un plazo de 5 días laborables a partir de la suspensión. Los informes de seguimiento se reportarán inmediatamente.

g. Proceso de Apelación. El objetivo de una apelación es dar la oportunidad al investigador para que solicite una reconsideración de la decisión tomada por el Comité Ejecutivo. Los fundamentos para una apelación se limitan a:

- Nueva información no disponible durante la investigación
- La sanción excede la gravedad de las violaciones
- El panel no siguió estas políticas y procedimientos

Un sub-comité ad hoc del CEI del NAMRU-6, que incluye a miembros que no han formado parte de los Paneles de Indagación o de Investigación, considerará la apelación. El Panel de Apelación revisará el documento de apelación y hará recomendaciones sobre si debe haber una reconsideración sobre cualquier aspecto de las decisiones tomadas. Al hacer esta recomendación, el Panel de Apelación puede solicitar una respuesta del Panel de Investigación.

Si el Panel de Apelación niega la apelación, la decisión previa del Comité Ejecutivo se convierte en la decisión final. Si el Panel de Apelación recomienda una reconsideración, el Comité Ejecutivo reabrirá el caso. Cuando esto sucede, el Comité Ejecutivo puede elegir convocar nuevamente al Panel de Investigación o reconsiderar el problema él solo. El Comité Ejecutivo o el Panel de Investigación ofrecerán al investigador la oportunidad de presentar la apelación en persona o vía tele conferencia.

Después de la reconsideración, el Comité Ejecutivo determinará si modifica o mantiene la decisión original que se tomó. Esta es la acción final. Compatible con la autoridad regulatoria del CEI, ninguna otra entidad dentro del Comando puede pasar por alto dicha decisión.

Se espera que la fase de reconsideración finalice en un plazo de 30 días laborables.

h. Diseminación de los Hallazgos. Cuando la decisión del Comité Ejecutivo se convierte en final, el Comité informará sobre sus hallazgos al investigador y a las autoridades institucionales y regulatorias adecuadas tal como se estipula en las normas nacionales e internacionales. Se aplicarán las mismas pautas establecidas para el reporte de las suspensiones. El CEI del NAMRU-6 no realizará ninguna revelación pública de los hallazgos.

El Comité Ejecutivo así como también los Paneles de Indagación, Investigación y Apelación tendrán acceso a los recursos y personal necesarios para realizar una revisión completa y justa de los alegatos. Se puede solicitar el apoyo de consultores internos y externos para la revisión.

i. **Conflictos de Interés.** A fin de evitar cualquier conflicto de interés, únicamente las personas que no tengan ninguna vinculación con la realización de la investigación pueden formar parte de cualquiera de los paneles.