

Universidad de Costa Rica

Facultad de Farmacia

**Informe Final de Práctica Dirigida**

Centro de práctica: Roche Servicios, S.A.

**Elaboración de recursos informativos digitales sobre investigación clínica para  
difusión a profesionales de la salud y público en general en Roche Servicios  
S.A.**

Estudiante: Ericka Arias Fonseca

A70602

Correo electrónico: emaf0409@gmail.com

Comité Asesor:

Coordinador: Dr. Jorge Andrés Pacheco Molina

Tutor de práctica: Dra. María Fernanda Manavella Suarez

Tutor académico: Dra. Milania Rocha Palma

Enero-Julio, 2019

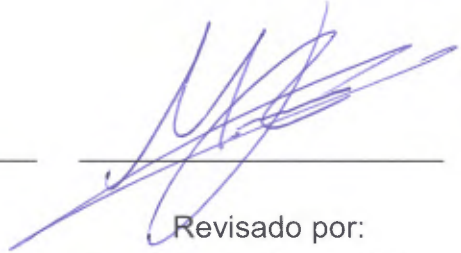
Yo, María Fernanda Manavella Suarez, como tutora principal de la investigación realizada por la estudiante Ericka Arias Fonseca, durante su pasantía por Roche Servicios, S.A., apruebo la publicación del siguiente trabajo y doy fe de que el mismo fue revisado por mi persona, y no hace pública información que pueda considerarse confidencial.



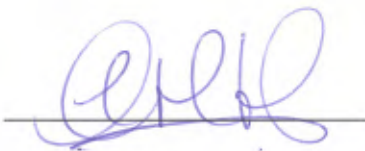
Aprobado y Revisado por:  
Dra. María F. Manavella  
Nutricionista  
Roche Servicios, S. A  
Tutor Práctico



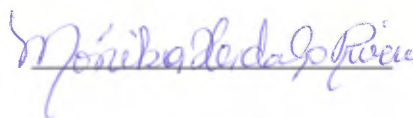
Revisado por:  
Dr. Jorge A. Pacheco  
Farmacéutico  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica  
Coordinador de la Práctica  
Dirigida



Revisado por:  
Dra. Milania Rocha Palma  
Farmacéutica  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica  
Tutor Académico



Leído por:  
Dra. Angie León  
Farmacéutica  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica



Leído por:  
Dra. Mónica Hidalgo  
Farmacéutica  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica



Elaborado por:  
Ericka M. Arias Fonseca  
Estudiante  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica  
Interna Roche Servicios,  
S.A.

## ÍNDICE

Informe Final de Práctica Dirigida .....	0
OBJETIVOS.....	4
Objetivos General .....	4
Objetivos específicos .....	4
MARCO TEÓRICO .....	5
Tabla I. Memoria de las actividades realizadas durante la práctica dirigida .....	7
Trabajo de Investigación de la Práctica Dirigida.....	14
RESUMEN .....	16
PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	18
OBJETIVOS.....	21
Objetivo general .....	21
Objetivos específicos.....	21
MARCO TEÓRICO .....	22
Historia de la Investigación Clínica .....	22
Ley N°9234, Ley Reguladora de Investigación Biomédica .....	30
Reclutamiento de pacientes en estudios clínicos .....	31
Reclutamiento de pacientes en Costa Rica.....	31
METODOLOGÍA.....	34
Boletines informativos Brain School.....	34
Contenidos propuestos para futuras publicaciones en redes sociales.....	37
Compendio de preguntas y respuestas frecuentes sobre investigación clínica ...	37
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	39
Boletines informativos Brain School.....	39

Contenidos propuestos para futuras publicaciones en redes sociales.....	75
Compendio de preguntas y respuestas frecuentes sobre investigación clínica ...	79
CONCLUSIONES.....	86
RECOMENDACIONES.....	87
BIBLIOGRAFÍA.....	88

## **OBJETIVOS**

### Objetivos General

Emplear los conocimientos y destrezas adquiridas en los años de estudio de la Licenciatura en Farmacia, durante la práctica dirigida en la compañía Roche Servicios S.A., de enero a julio del 2019.

### Objetivos específicos

1. Adquirir conocimientos, experiencia y fortalecer habilidades en el área de inicio de estudios clínicos y divulgación de los mismos.
2. Elaborar un proyecto de investigación en un tema pertinente para la compañía, que permita demostrar la capacidad crítica e investigativa en el área de Farmacia Industrial.
3. Colaborar en la resolución de problemas que se presenten durante el transcurso de la práctica dirigida, mediante pensamiento crítico, intercambio de ideas, aprendizaje autodidacta y criterios relacionados con respecto al proceder del profesional farmacéutico en la compañía Roche Servicios S.A.

## MARCO TEÓRICO

La Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica está comprometida con la formación de profesionales con altos estándares de calidad y excelencia y es líder a nivel nacional en el desarrollo de investigación y acción social en diferentes áreas, manteniendo un alto grado de compromiso con la salud de la sociedad costarricense (1).

El profesional en farmacia como especialista en medicamentos y productos de interés sanitario, está capacitado para aportar en las múltiples áreas que la profesión lo permite, siendo pieza fundamental del equipo que integre. El farmacéutico puede contribuir entre muchas otras actividades en: investigación y desarrollo, producción, control de calidad, regulación, promoción, evaluación y optimización del uso de medicamentos, productos naturales, cosméticos, dispositivos biomédicos; siempre velando por calidad y excelencia profesional y por tener una participación activa en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad (2).

Para obtener el grado de Licenciado en la Universidad de Costa Rica, es necesario cumplir con todos los requisitos que el estatuto Orgánico y los planes de estudios establecen, así como la realización de un trabajo final de graduación (3). En la Facultad de Farmacia existen 3 opciones de trabajo final de graduación: Tesis de Graduación, Proyecto de Graduación y Práctica Dirigida de Graduación. Todos los anteriores deben ser concluidos con un documento escrito y la defensa pública del mismo (3).

En este caso específico, se realizará la práctica dirigida, esta modalidad consiste en la aplicación del conocimiento teórico por parte del estudiante, en una institución pública o privada, permitiendo implementar los conocimientos adquiridos en la carrera para dar solución a problemas específicos, emplear técnicas y métodos de investigación relativos a la carrera de farmacia y demostrar la capacidad creativa e investigativa, la creatividad científica y la capacidad para la investigación (2).

La práctica dirigida en una industria farmacéutica, ya sea esta nacional o transnacional, resulta en un excelente escenario que permite, durante seis meses, implementar

aptitudes y conocimientos adquiridos en los años de estudio y también, desarrollar una visión más objetiva de lo que es el entorno laboral de un profesional en farmacia (4).

**Tabla I. Memoria de las actividades realizadas durante la práctica dirigida en Roche Servicios, S.A. de Enero a Julio del 2019**

<b>Semana / (Fecha)</b>	<b>Actividades Realizadas</b>
<p>1 (7-Ene-2019 al 11-Ene-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Conocer las instalaciones de la compañía, charlas de inducción sobre farmacovigilancia, compliance, servicios generales y tecnología de información.</li> <li>● Lectura y análisis de los Procedimientos Operativos Estandarizados (POE) más relevantes de la empresa.</li> <li>● Lectura y análisis de la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH. Ley 9234: Ley Reguladora de Investigación Biomédica y su Reglamento N° 39061-S.</li> </ul>
<p>2 (14-Ene-2019 al 18-Ene- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Entrenamientos en línea específicos del puesto de Study Start Up Specialist.</li> <li>● Entrenamiento básico de la plataforma CTMS.</li> <li>● Entrenamiento de gestión de documentos en la plataforma eTMF.</li> <li>● Lectura y Análisis de la Ley 9234: Ley Reguladora de Investigación Biomédica y su Reglamento N° 39061-S.</li> <li>● Definición del título y los objetivos del proyecto de investigación.</li> </ul>
<p>3 (21-Ene-2019 al 25-Ene- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Consulta a entes regulatorios pertinentes sobre la legislación de investigación biomédica vigente en los países de Centroamérica y el Caribe.</li> <li>● Definición del problema y justificación del proyecto de investigación.</li> </ul>



<p>5 (4-Feb-2019 al 8-Feb-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Entrenamiento del proceso del IMP (Investigational Medicinal Product).</li> <li>● Entrenamiento de “Site Management” en plataforma CTMS.</li> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Elaboración de la metodología del proyecto de investigación.</li> </ul>
<p>6 (11-Feb-2019 al 15-Feb- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lectura y análisis de los Procedimientos Operativos Estandarizados (POE) relevantes a la posición de especialista de inicio de estudios clínicos.</li> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Validación del curso de Buenas Prácticas Clínicas de la compañía.</li> <li>● Elaboración del marco teórico del proyecto de investigación.</li> </ul>
<p>7 (18-Feb-2019 al 22-Feb- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Entrenamiento de “Study” en la plataforma CTMS.</li> <li>● Validación del curso de Buenas Prácticas Clínicas de la compañía.</li> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Revisión bibliográfica sobre investigación clínica, su importancia y beneficios para los involucrados.</li> <li>● Diseño del <i>Brain School</i> N°1.</li> </ul>
<p>8 (25-Feb-2019 al 1-Mar-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lectura y análisis de los Procedimientos Operativos Estandarizados (POE) relevantes a la posición de especialista de inicio de estudios clínicos.</li> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Difusión del <i>Brain School</i> N° 1.</li> </ul>

<p>9 (4-Mar-2019 al 8-Mar-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Revisión bibliográfica sobre fases y fundamentos de la metodológicos de los estudios clínicos.</li> </ul>
<p>10 (11-Mar-2019 al 15-Mar- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Brindar soporte a usuarios del curso online de Buenas Prácticas Clínicas de la compañía.</li> <li>● Discusión y Resultados del <i>Brain School</i> N° 1.</li> </ul>
<p>11 (18-Mar-2019 al 22-Mar- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dar seguimiento a los participantes del curso de Buenas Prácticas Clínicas virtual.</li> <li>● Revisión de la adaptación de consentimientos y asentimientos informados.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos o aprobados por el CEC.</li> </ul>
<p>12 (25-Mar-2019 al 29-Mar- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Elaboración del libro de actas para el registro de las personas que finalizaron el curso de BPC y de un binder para archivar las copias con acuse de recibido de los certificados emitidos.</li> <li>● Registro de los usuarios que finalizaron el curso de BPC, elaboración y envío de los certificados.</li> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos o aprobados por el CEC.</li> </ul>
<p>13 (1-Abr-2019 al 5-Abr-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Registro de los usuarios que finalizaron el curso de BPC, elaboración y envío de los certificados.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Actualización de base de datos sobre Revisiones de Seguridad para El Salvador.</li> <li>● Diseño de <i>Brain School</i> N°2.</li> </ul>
<p>14 (8-Abr-2019 al 12-Abr-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Registro de los usuarios que finalizaron el curso de BPC, elaboración y envío de los certificados.</li> <li>● Envío de paquetes de sometimiento a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos o aprobados por el CEC.</li> <li>● Llenado de formularios para la póliza de seguro de los sitios de investigación en Costa Rica y envío al agente de seguros para su respectivo trámite.</li> <li>● Traducciones español a inglés de capacitaciones sobre BPC para ser utilizada en Trinidad y Tobago.</li> </ul>
<p>15 (15-Abr-2019 al 19-Abr- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Semana Santa</b></li> </ul>
<p>16 (22-Abr-2019 al 26-Abr- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Actualización de la base de datos de tiempos de retención de documentos esenciales de estudios clínicos para Cuba y El Salvador.</li> <li>● Envío de documentación a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos o aprobados por el CEC.</li> <li>● Elaboración de contenido sobre investigación clínica para futuras publicaciones en Redes Sociales.</li> </ul>

<p>17 (29-Abr-2019 al 3-May-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de material sometido a los Comité de Ética de distintos sitios de investigación en Centroamérica.</li> <li>● Revisión bibliográfica sobre regulaciones y tratados internacionales sobre Buenas Prácticas Clínicas.</li> <li>● Difusión del <i>Brain School</i> N° 2.</li> </ul>
<p>18 (6-May-2019 al 10-May-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de material sometido a los Comité de Ética de distintos sitios de investigación en Centroamérica.</li> <li>● Lectura de POEs relacionados con el puesto de Start Up Study Specialist.</li> <li>● Registro de los usuarios que finalizaron el curso de BPC, elaboración y envío de los certificados.</li> <li>● Diseño del <i>Brain School</i> N°3.</li> </ul>
<p>19 (13-May-2019 al 17-May- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Elaboración de un resumen de legislación panameña sobre Investigación Clínica.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos y aprobados por el Comité de Ética.</li> <li>● Envío de documentación a centros de investigación para sometimiento ante CEC.</li> <li>● Revisión bibliográfica sobre aspectos clave de los estudios clínicos: consentimiento informado, uso de placebo y seguridad del participante de estudios clínicos.</li> <li>● Revisión de la adaptación de asentimientos y consentimientos informados para estudio en Costa Rica.</li> </ul>

<p>20 (20-May-2019 al 24-May- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diseño del <i>Brain School</i> N°4.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos y aprobados por el Comité de Ética.</li> <li>● Preparación y envío de certificados de capacitación de BPC a Trinidad y Tobago.</li> <li>● Revisión de la adaptación de asentimientos y consentimientos informados para estudio en Costa Rica.</li> </ul>
<p>21 (27-May-2019 al 31-May- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Preparación de documentación necesaria para el sometimiento inicial de un estudio en Costa Rica.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos y aprobados por el Comité de Ética.</li> <li>● Revisión bibliográfica sobre los principales actores en investigación clínica y sus responsabilidades.</li> <li>● Asistencia a la capacitación de Being Agile.</li> </ul>
<p>22 (3-Jun-2019 al 7-Jun-2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diseño del <i>Brain School</i> N°5.</li> <li>● Brindar soporte a los usuarios del curso de BPC.</li> <li>● Revisión de adaptaciones de consentimientos informados.</li> <li>● Preparación y envío de material para sometimiento ante el Comité de Ética.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documento sometido en Guatemala.</li> </ul>
<p>23 (10-Jun-2019 al 14-Jun- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Realización del resumen, conclusiones y recomendaciones del TFG.</li> <li>● Revisión de adaptaciones de consentimientos informados.</li> <li>● Registrar conclusión del curso de BPC y realizar respectivos certificados de aprovechamiento.</li> <li>● Actualización en CTMS de sometimiento de material enviado.</li> <li>● Difusión del <i>Brain School</i> N°3.</li> </ul>

<p>24 (17-Jun-2019 al 21-Jun- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Actualización en CTMS de sometimiento inicial de un estudio en Costa Rica.</li> <li>● Revisión de adaptaciones de consentimientos informados.</li> <li>● Investigación sobre las regulaciones en CA&amp;C que solicitan CV del equipo de investigación y la frecuencia de actualización del mismo.</li> <li>● Revisión de FAQs sobre investigación clínica y evaluación de la calidad de la información.</li> <li>● Elaboración del compendio de preguntas frecuentes sobre investigación clínica y sus respectivas respuestas.</li> </ul>
<p>25 (25-Jun-2019 al 28-Jun- 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Revisión de adaptaciones de consentimientos informados.</li> <li>● Registrar conclusión del curso de BPC y realizar respectivos certificados de aprovechamiento.</li> <li>● Acuse de recibido, archivo y actualización en CTMS de documentos sometidos y aprobados por el Comité de Ética.</li> </ul>

# **Trabajo de Investigación de la Práctica Dirigida**

Universidad de Costa Rica

Facultad de Farmacia

Centro de Práctica: Roche Servicios, S.A.

**Elaboración de recursos informativos digitales sobre investigación clínica para  
difusión a profesionales de la salud y público en general en Roche Servicios  
S.A.**

Ericka Arias Fonseca  
A70602

Teléfono: 8350-9888  
Correo electrónico: [ericka.arias@ucr.ac.cr](mailto:ericka.arias@ucr.ac.cr)

Comité asesor:

Coordinador: Dr. Jorge Andrés Pacheco Molina  
Tutor de práctica: Dra. María Fernanda Manavella  
Tutor académico: Dra. Milania Rocha Palma

Enero-Julio, 2019



## RESUMEN

Arias Fonseca, E. Informe Final de Práctica Dirigida en Roche Servicios, S.A. con el Trabajo de Investigación titulado: Elaboración de recursos informativos digitales sobre investigación clínica para difusión a profesionales de la salud y público en general en Roche Servicios S.A., San José, Costa Rica: Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica; 2019.

Comité asesor: Manavella Suarez M, Pacheco Molina J, Rocha Palma M.

En la región de Centroamérica y el Caribe existen condiciones favorables para la implementación de estudios clínicos, entre ellas, el apego cada vez más estricto a las normas y directrices internacionales y la calidad del recurso humano. Sin embargo, existen factores que enlentecen la investigación clínica, por ejemplo, largos plazos en la aprobación regulatoria, falta de inversión económica, falta de capacitación y falta de personal que participe en investigación clínica, por mencionar algunos (5).

Resulta fundamental establecer relaciones con los médicos referidores y educarlos sobre aspectos básicos de la investigación clínica, ya que estos tienen un rol muy importante al facilitar el acceso de los pacientes a los estudios (6). Además, pocos de los miembros del equipo que trabajan en esta área, tienen capacitación previa sobre los aspectos básicos de la investigación clínica, existiendo la necesidad de programas educativos que incentiven a profesionales de la salud a participar y que mejoren la calidad de las investigaciones que se llevan a cabo (5).

Este trabajo tiene como objetivo principal la elaboración de recursos informativos digitales sobre investigación clínica, para difundirlos a profesionales de la salud y público en general, permitiéndole a la compañía Roche Servicios S.A, tener un papel activo en el proceso de capacitación sobre investigación clínica y el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

Para lograr lo anterior, se parte de una revisión bibliográfica minuciosa, sobre aspectos metodológicos de la investigación clínica y de la normativa vigente que la regula, de la

misma se recopiló y sintetizó la información que se deseaba transmitir y se planteó ser difundida de tres maneras: la primera de ellas comprende la elaboración de recursos informativos para ser compartidos a médicos especialistas por correo electrónico, para la segunda se realiza una propuesta de contenidos para la elaboración de publicaciones en redes sociales, y la última consistió en la elaboración de un compendio de preguntas y respuestas comunes, sobre investigación clínica para facilitar la rápida respuesta a posibles preguntas realizadas por el público en general.

Como resultado de la revisión se diseñaron cinco boletines informativos, que abarcaron tópicos como, estudios clínicos y su importancia, fases de los estudios clínicos, diseño metodológico, historia de la investigación clínica, leyes y regulaciones, consentimiento informado, uso de placebo, seguridad del participante y actores en investigación clínica. También se propusieron textos adaptados, para público en general, con el fin de que sean utilizados en futuras publicaciones en redes sociales y para la elaboración de respuestas a inquietudes frecuentes sobre investigación clínica.

La industria farmacéutica, mediante capacitación y educación continua de profesionales de la salud y público en general sobre temas relacionados a la investigación clínica, puede contribuir a aumentar el conocimiento sobre este tema, ayudar a esclarecer ideas erróneas que existen al respecto e impactar de forma positiva en el reclutamiento de personas que participen en los estudios clínicos.

**Palabras claves:** Estudios clínicos, ensayos clínicos, investigación clínica, buenas prácticas clínicas, seguridad, placebo, investigador, consentimiento informado.

## **PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La investigación clínica en Costa Rica estuvo paralizada desde enero del 2010 hasta abril de 2014 debido a que la Sala Constitucional dictó que la investigación clínica en seres humanos debía ser regulada por ley y no por decreto. Lo anterior provocó un clima de inseguridad jurídica que desarticuló al sector científico que se dedicaba a la investigación biomédica y frenó el impulso que llevaba el país en esta actividad (7).

Cuatro años después, en abril del 2014, se aprobó la Ley 9234, Ley Reguladora de investigación Biomédica, sentando las bases para regular la investigación con seres humanos en materia de salud, tanto en el sector público como a nivel privado (8). Con esto, Costa Rica logró incursionar nuevamente en la modernidad médica, favoreciendo a los pacientes que participan en los estudios, con medicamentos de punta que de otra forma sería imposible acceder (7).

En el desarrollo de fármacos, los estudios clínicos constituyen un paso fundamental para la evaluación de la eficacia y seguridad de nuevas intervenciones terapéuticas. Entre los beneficios de los estudios clínicos se encuentra el acceso a terapias innovadoras para pacientes en los cuales el tratamiento estándar no ha demostrado ser eficaz, así como la contribución con el avance de la ciencia, al generar valiosa información con cada uno de los estudios clínicos que se llevan a cabo (9).

En la actualidad, el desarrollo de fármacos, terapias y dispositivos biomédicos ocurre de manera acelerada y por consiguiente, aumenta la necesidad de que nuevos estudios clínicos se lleven a cabo, destacando la necesidad de una mayor participación de médicos y pacientes en investigación clínica (10). Una masa crítica de pacientes y médicos dispuestos a formar parte de los estudios clínicos permite que la infraestructura de los ensayos sea robusta y que los hallazgos científicos obtenidos puedan ser traducidos en avances clínicos (11). Además, el enfoque actual a la terapia dirigida y la medicina personalizada, requiere un mayor número de pacientes dispuestos a participar en investigación clínica debido a que los ensayos dependen cada vez más de poblaciones estratificadas (6).

Para que un estudio se realice, es indispensable el reclutamiento de un número adecuado de participantes que representen la población objetivo, si este número no se alcanza, se puede comprometer la validez de los resultados, incrementar los costos y retrasar o incluso provocar la finalización de anticipada del estudio (8). Datos demuestran que un 19% de los ensayos clínicos se cierran o terminan de forma temprana debido a que no se reclutan suficientes participantes, además, hasta un 86% de los ensayos clínicos no cumplen con las metas de reclutamiento en los periodos planificados (7).

En nuestro país, el artículo 84 de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, detalla que los médicos no pueden utilizar información de sus pacientes para poder reclutarlos como sujetos de investigación en estudios clínicos, si con ello hay un beneficio económico de por medio (3). Como es de esperar, esto limita en gran medida la cantidad de pacientes que un médico investigador puede reclutar y por lo tanto depende de otros profesionales que le refieran pacientes.

El médico “referidor” es el nexo entre los pacientes y los estudios clínicos. Estos profesionales mediante acciones como comentar a los pacientes en qué consisten los estudios clínicos o referirlos a especialistas que participan en ensayos clínicos, pueden contribuir con el aumento del número de pacientes que participan en investigación clínica. A pesar del impacto que pueden tener en esta área, los médicos a menudo tienen poca comprensión sobre el diseño de los ensayos clínicos, las fases de la investigación y los criterios para la seguridad del paciente (7).

Ante este panorama, es necesario que los médicos se involucren en mayor medida en investigación clínica y que reciban educación y capacitación sobre los fundamentos del diseño y metodología de la investigación clínica, lo cual debe ser abarcado tanto en los planes de estudio universitarios como en refuerzos a través de la educación médica continua (5). Los médicos de atención primaria deben tener una comprensión realista de los estudios clínicos porque sus opiniones pueden influir en la toma de decisiones del paciente para participar en estos (7).

La filial de Roche CA&C está comprometida en desarrollar estrategias de difusión de información sobre investigación clínica que alcance a profesionales de salud para que consideren la investigación clínica como una opción más de tratamiento para sus pacientes; y a pacientes, para que conozcan los aspectos fundamentales de la investigación clínica, de forma que puedan resolver las dudas que tengan sobre este tema y tomen decisiones informadas sobre la participación o no participación en los diversos estudios clínicos que Roche está llevando a cabo en el área. Por todo lo anterior, el presente trabajo pretende contribuir con las estrategias de difusión de información científica tanto para profesionales de la salud como para pacientes, que permitan aumentar su conocimiento en este campo.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Participar en la estrategia de difusión de información sobre investigación clínica de la filial Roche de CA&C por medio de la elaboración de material informativo y educativo digital dirigido a profesionales de la salud y público en general.

### Objetivos específicos

1. Realizar revisiones bibliográficas sobre temas específicos relacionados con la investigación clínica, para la elaboración de boletines informativos “*Brain School*” dirigidos a profesionales de la salud y su posterior difusión por distintos canales, en conjunto con el departamento médico de la compañía.
2. Proponer contenido sobre distintos aspectos de investigación clínica para el futuro diseño de publicaciones relacionadas con el tema en Redes Sociales de Roche.
3. Realizar un compendio de las preguntas y respuestas más comunes sobre investigación clínica adaptadas de páginas gubernamentales, asociaciones no gubernamentales, asociaciones de pacientes con enfermedades específicas y otras relacionadas, para dar respuesta a las personas que consultan, por diversos medios, aspectos relacionados a la investigación clínica y los estudios clínicos que Roche está conduciendo en el área.

## **MARCO TEÓRICO**

### Historia de la Investigación Clínica

En los últimos dos siglos la medicina ha tenido un enorme avance, gracias al método científico y la observación detallada se han podido conocer con gran detalle múltiples aspectos de la historia natural de las patologías así como de sus tratamientos (12). En este sentido, la investigación biomédica ha apuntado a mejorar las formas de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades, mejorar la comprensión de la etiología y patogenia de las mismas así como la aplicación de este conocimiento para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los seres humanos (13).

De estos avances, los ensayos clínicos han sido una herramienta primordial para poder evaluar las intervenciones realizadas, ya sean estas tratamientos farmacológicos, dispositivos médicos, etc. (12). Sin embargo, los sujetos de una investigación clínica están expuestos a los peligros inherentes de la experimentación (13) y es por esta razón así como la medicina ha evolucionado, la ética médica también lo ha hecho (12).

Antes del siglo XX, la práctica de la investigación clínica se encontraba desprovista de regulaciones éticas respecto a la participación de los sujetos, y en ciertas ocasiones esta actividad se vio envuelta en la violación deliberada y atroz de la vida humana. Debido a acontecimientos que marcaron la historia de la investigación, se han establecido una serie de reglas y regulaciones que han sido modificadas con base en los avances de la ciencia y la tecnología; pero que a fin de cuentas lo que buscan es el bienestar de los participantes en la investigación clínica (14).

Por este motivo, es mandatorio la revisión de documentos como el Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, el Reporte de Belmont, la Guía de Buenas Prácticas Clínicas E6 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y las leyes y regulaciones pertinentes (15), donde se han incluido aspectos fundamentales que buscan el bienestar del participante en las investigaciones clínicas.

## Código de Nuremberg

Durante la Segunda Guerra Mundial, tanto en el Japón Imperial como en la Alemania nazi, se sometió a seres humanos a crueles experimentos con el fin de recabar información que les fuese útil en sus esfuerzos de guerra. Una vez que los Aliados vencieron en Asia, Estados Unidos dio protección a los científicos japoneses durante la persecución con el fin de obtener acceso a los datos recolectados por estas experimentaciones. Por otro lado, en Europa, la desconfianza entre los Aliados y la Unión Soviética colocó al régimen nazi en el ojo público y muchos de sus científicos fueron abiertamente juzgados por crímenes de guerra (12).

Más tarde, en agosto de 1947, el Tribunal Médico Internacional, dio en Nuremberg su veredicto sobre los horribles y letales crímenes cometidos por 23 médicos que perpetraron experimentos médicos sobre prisioneros de los campos de concentración contra su voluntad de participar en dichas pruebas (12,13). Con base al inaceptable comportamiento exhibido por los investigadores, se articuló un conjunto de 10 reglas que actualmente se conoce como el Código de Nuremberg, entre las cuales, la participación voluntaria del sujeto en la investigación médica, la evaluación de riesgos y beneficios y el aseguramiento de la competencia de los investigadores, han sido un punto de referencia muy importante para la conducta ética en la investigación médica (16) y en la prevención de futuros abusos a los sujetos de investigación. Las otras reglas establecidas en este documento son las siguientes:

- Los resultados de la investigación deben ser útiles y que no se puedan obtener por otros medios (12).
- El estudio debe basarse racionalmente en el conocimiento de la enfermedad o condición a ser estudiada (12).
- Se debe evitar sufrimiento innecesario (12).
- El estudio no puede incluir la muerte o lesiones incapacitantes como una consecuencia previsible (12).
- Utilización de instalaciones adecuadas para proteger a los participantes (12).
- Los participantes pueden retirarse del estudio si lo desean (12).



- ❑ Los investigadores deben detener el estudio en caso de que los participantes mueran o queden discapacitados como consecuencia de la investigación (12).

A pesar que el código de Nuremberg nunca fue adoptado por ningún Estado o Agencia Internacional, fue el primer documento que abogó por la participación voluntaria y el consentimiento informado, representando una influencia muy significativa para documentos posteriores que son altamente relevantes en la investigación clínica hoy en día (14).

### Declaración de Helsinki

La declaración de Helsinki es una recomendación de principios éticos para la investigación médica en seres humanos establecida por la Asociación Médica Mundial (WMA, por sus siglas en inglés) emitida en 1964 y a la que se le han realizado siete revisiones hasta la fecha. A pesar que este documento está principalmente orientado a médicos, la WMA alienta a que todos aquellas personas involucradas en investigación clínica adopten los principios que la conforman (17).

Como se mencionó anteriormente, el Código de Nuremberg se formuló como respuesta a la condena judicial de los actos de los médicos nazis y no incluía específicamente la investigación en sujetos humanos en la relación médico-paciente, por este motivo, en la Declaración de Helsinki se da respuesta a las inquietudes sobre investigación en poblaciones de pacientes. El objetivo primordial del acuerdo era hacer valer los intereses del paciente individual antes que los de la sociedad (18). Debido a que en el momento de su formulación no se contaba con marcos legales y comités de ética de la investigación, se le dio la responsabilidad a la Declaración de Helsinki proteger la investigación clínica en seres humanos que en ese momento era mayoritariamente llevada a cabo por médicos (19).

La Declaración de Helsinki enfatiza en que el bienestar del sujeto de investigación individual debe tener prioridad sobre todos los demás intereses y el objetivo principal de la investigación médica debe ser comprender las causas, el desarrollo y los efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Incluso las mejores intervenciones de la actualidad deben ser

constantemente evaluadas para conocer su seguridad, efectividad, accesibilidad y calidad (13).

Se puntualiza además que, la investigación debe cumplir con los principios científicos generalmente aceptados y la misma debe basarse en un estudio a profundidad de la literatura científica relacionada con la experimentación en animales y humanos; la conducción del estudio debe hacerse por individuos calificados y capacitados, y se debe seguir un protocolo de investigación que haya sido previamente aprobado por un comité de ética. Además, cada sujeto que participa debe estar adecuadamente informado sobre el riesgo y el beneficio de la intervención y debe obtenerse un consentimiento voluntario informado. Es obligación del médico suspender la investigación clínica si se considera que la misma es perjudicial para el individuo; la seguridad y la vida del sujeto debe prevalecer sobre el interés de la ciencia y la sociedad. Asimismo se describe la obligación ética de publicar los resultados de la investigación (13).

Las modificaciones que se han realizado a la declaración de Helsinki han permitido que la misma esté más acorde a la investigación clínica actual. Los cambios que se han introducido son pertinentes a temas como: comité de ética independiente, consentimiento informado, ética de la publicación y el uso de placebo. La Declaración de Helsinki es uno de los documentos más influyentes en la ética de la investigación y es considerado propiedad de la humanidad (13).

### El Reporte de Belmont

Del año 1932 al 1972, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos condujo un estudio para conocer la historia natural de la sífilis, el cual se conoce como el Experimento Tuskegee. Para este estudio, se reclutaron 600 hombres afroamericanos, 400 de los cuales estaban infectados con sífilis y los mismos fueron monitoreados durante 40 años. Este estudio marcó un punto de inflexión en el desarrollo de un consenso de las pautas de conducta a seguir en la investigación clínica, debido a que aunque a los participantes se les realizó exámenes médicos gratuitos, no fueron informados de su enfermedad e incluso se les negó el tratamiento cuando estuvo

disponible. En la década de 1950 se demostró la eficacia de la penicilina para esta patología, sin embargo, el estudio continuó hasta 1972 (3) .

Debido a la indignación pública que causó este estudio, se conformó la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y del Comportamiento, la cual estuvo a cargo de redactar un documento que identificara los principios éticos básicos que deben regir la investigación biomédica y del comportamiento que involucra a seres humanos y desarrollar las pautas que deben seguirse para asegurar que la investigación se lleve a cabo de acuerdo a esos principios (14) . Lo anterior se encuentra englobado en el Informe de Belmont, el cual fue emitido en 1978 y establece 3 principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia (14,20).

La aplicación del principio de respeto por la persona se traduce en que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y con la habilidad de tomar decisiones. En la aplicación de este principio se encuentra el consentimiento informado, en el cual, a los sujetos debe dársele la oportunidad de escoger lo que sucederá o no sucederá con ellos, es decir, si participarán del estudio, si no participarán o si desean retirarse del mismo (14,20). El proceso de consentimiento debe incluir los siguientes elementos: información, comprensión y voluntariedad (14).

Por otro lado, la beneficencia busca que los sujetos humanos no sean perjudicados y que la investigación maximice los posibles beneficios y minimice los posibles daños que puedan ocurrir (14,20). La naturaleza y extensión de los riesgos y beneficios debe evaluarse de manera sistemática (14).

El principio de justicia apunta a que tanto los beneficios y riesgos de la investigación sean justamente distribuidos, esto se logra mediante procesos de selección equitativos de los sujetos de investigación (14). Además, este principio incluye los esfuerzos por describir los riesgos y beneficios por igual, así como difundir los hallazgos de la investigación sean estos buenos o malos. Los participantes de la investigación deben ser tratados de forma justa y equitativa y se deben tomar todas las medidas necesarias

para protegerlos. Además los participantes no pueden recibir menos que el estándar de atención (20).

### Pautas éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) se formó en 1949 conjuntamente por la Organización Mundial de Salud (OMS) y la Organización Científica y Cultural de las Naciones Unidas (UNESCO) (21). Las pautas de la CIOMS, emitidas en 1982, tienen como objetivo proporcionar principios éticos examinados internacionalmente y comentarios detallados sobre cómo se deben aplicar estos principios, con especial atención a la realización de investigaciones en países de ingresos medios y bajos (22).

La última versión del documento, actualizado en 2002, consiste en 21 principios que abordan principalmente:

- Justificación ética y validez científica de la investigación biomédica que envuelve a seres humanos (21).
- Comités de revisión ética (21).
- Revisión ética de investigación patrocinada externamente (21).
- Consentimiento informado individual (21).
- Obtención del consentimiento informado: información esencial para futuros sujetos de investigación (21).
- Obtención de consentimiento informado: obligaciones de los patrocinadores e investigadores (21).
- Inducción a participar (21).
- Beneficios y riesgos de la participación en el estudio (21).
- Limitaciones especiales del riesgo cuando hay personas que no son capaces de dar su consentimiento informado (21).
- Elección del control en ensayos clínicos (21).
- Distribución equitativa de cargas y beneficios en la selección de grupos de sujetos en investigación (21).

- Investigación con personas vulnerables (21)
- Investigación con niños (21).
- Investigación en individuos que por trastornos mentales o de conducta son incapaces de dar adecuadamente el consentimiento informado (21).
- Mujeres como sujetos de investigación (21).
- Mujeres embarazadas como participantes de la investigación (21).
- Salvaguardar la confidencialidad (21).
- Derecho de los sujetos lesionados a tratamiento e indemnización (21).
- Fortalecimiento de la capacidad para la revisión ética y científica e investigación biomédica (21).
- Obligación ética de los patrocinadores externos de brindar servicios de atención médica (21).

### Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)

Las Buenas prácticas clínicas se definen como los lineamientos para el diseño, dirección, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis e informe de un estudio clínico, tal que garantizan que los datos y los resultados obtenidos son precisos y creíbles, además de que a través de estos lineamientos se han protegido los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos del estudio (23).

El objetivo de los lineamientos de ICH es proveer un estándar unificado y facilitar la aceptación mutua de la información clínica por las autoridades reguladoras que lo han tomado como referencia. Los principios de los lineamientos de BPC de la ICH son:

- Los ensayos clínicos deben realizarse con los principios éticos que tienen origen en la declaración de Helsinki y que son consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios que apliquen (23).
- Antes de iniciar un estudio clínico, los riesgos e inconvenientes previsibles deben compararse con los beneficios anticipados para el sujeto de investigación individual y la sociedad. Un ensayo clínico sólo debe ser iniciado y continuado si los beneficios anticipados justifican los riesgos (23).

- ❑ Los derechos, seguridad, bienestar de los sujetos de investigación son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad (23).
- ❑ La información clínica y no clínica disponible de un producto en investigación debe ser adecuada para apoyar en ensayo clínico propuesto (23).
- ❑ Los ensayos clínicos deben ser científicamente relevantes, y estar descritos en un protocolo claro y detallado (23).
- ❑ Un ensayo debe ser llevado a cabo en adherencia al protocolo que ha recibido aprobación/opinión favorable previa de una junta de revisión institucional/comité de ética independiente (23).
- ❑ Los cuidados médicos brindados y las decisiones tomadas a favor del de los sujetos, deben ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, cuando sea apropiado, un odontólogo calificado (23).
- ❑ Cada individuo involucrado en un ensayo clínico en conducción debe ser calificado por educación, entrenamiento, y experiencia para realizar sus respectivas tareas (23).
- ❑ Se debe obtener un consentimiento informado voluntario de cada sujeto previo a la participación en el ensayo clínico (23).
- ❑ Toda la información del ensayo clínico debe ser grabada, manejada y almacenada de una manera que permita un reporte, interpretación y verificación, para dar respuesta a las personas que consultan, por diversos medios, aspectos relacionados a la investigación clínica y los estudios clínicos que Roche está conduciendo en el área. Este principio aplica a todas los archivos independientemente del tipo de medio utilizado (23).
- ❑ La confidencialidad de los registros que pueden identificar a los sujetos debe ser protegida, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables (23).
- ❑ Los productos en investigación deben ser elaborados, manejados y almacenados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Deben ser utilizados de acuerdo al protocolo aprobado (23).

- ❑ Se deben implementar sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo. Los aspectos del ensayo que son esenciales para asegurar la protección del sujeto humano y la confiabilidad de los resultados del ensayo deben ser el de dichos sistemas (23).

Las directrices de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH son utilizados por países que no pertenecen a ICH para desarrollar sus propias pautas de Buenas Prácticas Clínicas, como es el caso de Costa Rica, donde la ley que regula la investigación biomédica detalla preceptos fundamentales que componen dichas directrices (24).

#### Ley 9234, Ley Reguladora de Investigación Biomédica

El 25 de Abril del 2014, se publica en la Gaceta N°79, la Ley N° 9234 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica” con el objeto de regular la investigación biomédica con seres humanos en materias de salud, en los sectores público y privado (8).

Esta ley busca proteger la vida, la salud, el bienestar y la dignidad de las personas que participan en investigación clínica y que dicha protección prevalezca sobre el interés de la ciencia y de los intereses económicos y comerciales. Su fin es que toda investigación en salud responda a un enfoque de derechos humanos como marco de referencia (8).

En esta ley también se establece que toda investigación en materia de salud debe regirse por los principios de respeto a la dignidad de las personas, beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia distributiva. Además, en el artículo 4 de esta Ley se le atribuye al comité ético científico respectivo el aseguramiento de que se cumplan los requisitos de valor social y científico, validez científica, selección no discriminatoria y equitativa de las poblaciones participantes, razón riesgo-beneficio favorable, evaluación independiente, consentimiento informado y respeto por los participantes (8).

#### Consejo Nacional de Investigación en Salud

El Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS), es un órgano independiente, multidisciplinario, de carácter ético, técnico y científico, adscrito al Ministerio de Salud,

que basa su creación en el artículo 34 de la Ley N° 9234. La misma Ley, en el artículo 35 establece que el CONIS tendrá como fines, garantizar la calidad de las investigaciones y su estricto apego a los derechos humanos. Sus integrantes deberán actuar con absoluta independencia de criterio, evitando en sus decisiones la influencia de intereses políticos y comerciales.

### Reclutamiento de pacientes en estudios clínicos

La FDA define reclutamiento como los esfuerzos activos de los investigadores para identificar a los sujetos que pueden ser adecuados para el enrolamiento en un estudio clínico. Los sujetos se seleccionan con base en los criterios de inclusión y exclusión descritos en el protocolo, durante el periodo de reclutamiento del estudio clínico. En los estudios multicéntricos, cada investigador tiene un objetivo de reclutamiento o un número definido de sujetos a enrolar (25).

Asimismo, se define enrolamiento como el proceso de registrar o ingresar a un paciente en un ensayo clínico. Una vez el paciente ha sido enrolado, el mismo seguirá el protocolo del estudio clínico. En el diseño de las estudios clínicos está contemplado el número determinado de participantes que deben inscribirse para aumentar la probabilidad de responder a las preguntas del estudio (25).

### Reclutamiento de pacientes en Costa Rica

En Costa Rica, el reclutamiento de pacientes para estudios clínicos se encuentra normado en el artículo 48 del Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, donde se establece que el procedimiento de reclutamiento debe ser sometido al Comité de Ética (CEC) como parte del sometimiento inicial y contiene los siguientes requisitos:

- A. Indicación de los medios que se utilizarán para el reclutamiento de participantes. Los CEC podrán autorizar el uso de espacios y medios informativos para el reclutamiento de participantes, sea medios de prensa televisiva, escrita o cualquier otro que el CEC considere pertinente, de acuerdo con el diseño del plan de reclutamiento propuesto en el paquete de sometimiento.



- B. Indicar si el procedimiento de reclutamiento de participantes incluye la solicitud a instituciones públicas o privadas, médicos tratantes, cualquier otro profesional de la salud, para la referencia o inclusión de pacientes, en cuyo caso, el CEC debe aprobar previamente la propuesta de reclutamiento específica para estos casos.
- C. El acceso a los expedientes médicos de los eventuales participantes requerirá de su aprobación. Esta aprobación en ningún caso sustituirá el consentimiento informado.
- D. Quien transfiera información personal o bases de datos de posibles participantes, no podrá recibir remuneración de ningún tipo.
- E. Toda publicidad que se realice para los diferentes medios de comunicación con el fin de reclutar participantes para una investigación biomédica, debe ser aprobada por el CEC respectivo, el cual revisará en el sentido de que la publicidad no sea alarmante, que no genere expectativas excesivas o engañosas, que no se aproveche de la vulnerabilidad física o psicológica de las personas que podrían ser reclutadas. Esto debe ser comunicado al Conis dentro del plazo de diez días antes de su publicación.

La ley reguladora de investigación biomédica en el artículo 84, establece lo siguiente respecto a la utilización indebida de información privilegiada:

*“Quién valiéndose de su cargo en la función pública o en el sector privado utilice protocolos o expedientes médicos o sociales de pacientes o usuarios, para ubicar, reclutar o contactar participantes para la investigación biomédica que le signifique beneficio económico a él, su cónyuge o conviviente, o a sus parientes por consanguinidad o afinidad hasta el segundo grado inclusive, será sancionado con pena de prisión de uno a tres años, sin perjuicio de otras sanciones y responsabilidad que procedan de conformidad con el ordenamiento jurídico.”*

En julio del 2016, el CONIS propone una interpretación del artículo 84 de la Ley 9234 donde expresa:

*“La norma supone la existencia de información sobre la salud, la enfermedad o información social de pacientes o usuarios, que se encuentra en archivos, bases de datos, etc. a la cual diversas personas pueden acceder –ya sea porque está bajo su custodia o, en caso de no estarlo, tienen de ella conocimiento y pueden valerse de su cargo o posición para acceder a ella- con el ánimo de facilitar la ubicación, el contacto y el reclutamiento de participantes para una investigación biomédica, obteniendo con ello un beneficio económico.”*

Con base en lo anterior, tanto un médico privado como un funcionario público incurre en un delito si utiliza la información de sus pacientes para fines de investigación biomédica; aún si el sujeto pasivo o titular de la información (paciente o usuario) da su consentimiento de participar en la investigación, porque la norma lo que castiga es el uso de información privilegiada, sin el previo consentimiento de la víctima.

El CONIS, brinda algunas medidas para no incurrir en la conducta tipificada de tipo penal y, por lo tanto, el médico investigador con información privilegiada sobre pacientes o usuarios debería:

- Reclutar a los participantes mediante medios no directos, por ejemplo, publicación en el periódico, redes sociales, etc.
- Obtener un consentimiento previo de los pacientes o usuarios donde quede expresado por escrito su voluntad para que en caso de que haya una investigación biomédica remunerada, se utilice su información con fines de ubicación, contacto y reclutamiento eventual y posterior.
- Utilizar la información sin ninguna finalidad económica, siempre que sea en beneficio del propio titular de la información.

## METODOLOGÍA

### Boletines informativos Brain School:

El Boletín Informativo Brain School es una iniciativa del equipo médico de la compañía Roche Servicios S.A para proveer información científica fácilmente comprensible y siempre basada en evidencia. Este boletín tiene como propósito brindar educación a los profesionales de salud en temas de actualidad con información muy práctica y visual.

Para el diseño de estos boletines, se adaptaron los pasos mencionados en la *Guía para el diseño y elaboración de materiales informativos*, descritos a continuación (26):

**Paso 1: Planificar el proyecto:** Se definieron los objetivos de la investigación.

**Paso 2: Identificar y estudiar la población destinataria:** Profesionales de la salud, médicos que puedan referir pacientes a médicos que participan en investigación clínica.

**Paso 3: Crear mensajes generales o subtemas.**

- **Brain School N°1:**

Mensaje: Qué es investigación clínica y cuál es su importancia, beneficios de la investigación clínica para investigadores y para pacientes.

- **Brain School N°2:**

Mensaje: Fases de los estudios clínicos y fundamentos del diseño de los estudios clínicos: aleatorización, controles, enmascaramiento y diseño estructural.

- **Brain School N°3:**

Mensaje: Regulaciones ICH-GCP y tratados internacionales sobre buenas prácticas clínicas.

- **Brain School N°4:**

Mensaje: Consentimiento informado voluntario, uso de placebo y seguridad del participante.

- **Brain School N°5:**

Mensaje: Actores en investigación clínica: Investigador principal, sub-investigadores, enfermeros, farmacéutico, coordinador, monitor, patrocinador, comités de ética.

#### **Paso 4: Realizar revisión bibliográfica:**

Para este paso se realizó una investigación bibliográfica de fuentes de información como: artículos de revistas, libros, páginas web, capacitaciones en línea y bases de datos para la obtención de información pertinente para cada Brain School propuesto. De esta revisión se extrajo la información más importante y se sintetizó aquellos puntos que se deseaba abarcar en el material informativo.

Para acceder a esta información se utilizaron las siguientes bases de datos y sitios web de organizaciones gubernamentales: Access Pharmacy, Clinical Key, Science direct, Pubmed, EBSCO host, clinicaltrials.gov, medlineplus.gov, cancer.gov, fda.gov, ich.org, nih.gov, breastcancer.org; así como la plataforma online para pacientes de la filial de Roche en España.

Las palabras claves utilizadas en esta búsqueda dependieron de cada mensaje propuesto:

Brain School N°1: Clinical Research, Clinical Trials, Benefits of Clinical Research, Importance of Clinical Research, Advantages for Clinical Trial Investigator.

Brain School N°2: Clinical Trial Phases, Phases of clinical research, Drug development process, Phase I Trials, Phase II Trials, Phase III Trials, Phase IV trials, Post-marketing studies, randomization, clinical trials design, clinical trials methodology, treatment group, control group, blinding in clinical trials.

Brain School N°3: Clinical trials regulations, Helsinki Declaration, Nuremberg Code, Tuskegee, ICH Guidelines, CIOMS guidelines.

Brain School N°4: Adverse Reactions, Placebo, Informed Consent, Safety in clinical trials, Adverse Event

Brain School N°5: Coordinator, monitor, sponsor, principal investigator, sub-investigator, Ethics Committee, Site Staff.

**Paso 5: Elaborar materiales informativos:** Con base en los resultados de la búsqueda bibliográfica se elaboraron los materiales informativos siguiendo un cronograma propuesto por la compañía Roche Servicios S.A. Para este efecto se utilizó el software gratuito de diseño en línea, *Canva*.

**Paso 6: Revisar los materiales y generar las versiones finales:** Uno o más especialistas en el campo de investigación clínica de la compañía Roche Servicios, incluidas la gerente de operaciones clínicas y la gerente de inicio de estudios clínicos, revisaron, hicieron sugerencias y/o comentarios y aprobaron el contenido de los materiales informativos.

**Paso 7: Difundir los materiales:** Una vez que el material fue aprobado, se envió al Departamento Médico de Roche el cual se encargó de su difusión, por medio de la aplicación Campaign Monitor, a médicos especialistas en hematología y oncología.

### Contenidos propuestos para futuras publicaciones en redes sociales

De la recopilación bibliográfica realizada para los materiales informativos *Brain School*, se seleccionaron tópicos que pudiesen ser adaptados para público en general y se realizó una tabla con contenidos para publicaciones en Redes Sociales.

La tabla de contenidos fue enviada a un profesional en comunicación para que validara el contenido y la extensión de los mensajes. Una vez aprobados los contenidos, los mismos serán utilizados para el diseño de futuras publicaciones.

### Compendio de preguntas y respuestas frecuentes sobre investigación clínica

**Paso 1:** Investigar cuales son las inquietudes más frecuentes sobre investigación clínica de los usuarios de plataformas de instituciones gubernamentales internacionales, asociaciones no gubernamentales, asociaciones de pacientes con enfermedades específicas y otras relacionadas.

Para este paso se consultó la sección de *Frequently Asked Questions* (FAQs) de instituciones u organizaciones involucradas en investigación clínica.

**Paso 2:** Evaluación de la información encontrada en los sitios web. Esto se realizó mediante la utilización de la prueba CARP, la cual permite verificar la validez de la información mediante 4 criterios (referencia). Las fuentes evaluadas se utilizaron en el compendio únicamente si cumplían todos los siguientes criterios (27,28):

- **Currency** (Actualidad) La fecha de publicación es aceptable para la información que se transmite
- **Authority** (Autoría) El autor tiene credenciales o afiliaciones de expertos y / o la fuente es conocida, publicada y de buena reputación.

- **Relevance** (Relevancia) La información dentro de la fuente es relevante para el tema.
- **Purpose** (Punto de vista) La inclinación o sesgo de la fuente no es un obstáculo para el enfoque de mi proyecto.

**Paso 3:** Se realizó un compendio de las preguntas, dudas y respuestas más relevantes y se adaptaron, según fue necesario, para que la compañía Roche Servicios S.A pueda responder de forma ágil a las dudas o inquietudes de las personas que consultan, por diversos medios, aspectos relacionados a la investigación clínica y los estudios clínicos que Roche está conduciendo en el área.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Boletines Informativos *Brain School*

De la revisión bibliográfica realizada se recopiló la información que sustenta los recursos informativos realizados. Las definiciones, conceptos y listados resultado de la revisión bibliográfica se adaptaron de acuerdo al tipo de público meta, de una forma que fuese de fácil lectura y comprensión.

Este material se elaboró con la intención de lograr un acercamiento de los profesionales de la salud a la investigación clínica y los conceptos generales de la metodología y diseño de los estudios clínicos e ir disminuyendo el desconocimiento que existe en relación a este tema y esclarecer ideas erróneas que existen al respecto.

Para la difusión de los materiales, se utilizó la aplicación de marketing Campaign Monitor, que permite crear, enviar, administrar y rastrear correos electrónicos. Con esto fue posible enviar los materiales informativos *Brain School* a una lista de contactos específica, especialmente médicos especialistas en hematología y oncología, que son las principales áreas terapéuticas en las que Roche está interviniendo con estudios clínicos en la región de Centroamérica y El Caribe y a su vez conocer las veces que el mensaje fue visto y los lugares desde donde se tuvo acceso.

Además del recurso informativo, en los mensajes enviados se adjuntó una tabla de contactos, como se muestra en la Figura 1. En esta se incluye información como: código del estudio clínico, patología y molécula estudiada, países en los que se está conduciendo la investigación, así como el nombre y datos de contacto de los investigadores principales. De esta manera, se facilita conocer de forma inmediata los estudios clínicos de Roche en los cuales se está reclutando pacientes, y las distintas vías para poder comunicarse con los médicos a cargo del estudio.



Área terapéutica	Código del estudio	Patología	Molécula	País	Investigador Principal	Datos de Contacto
Hematología	WO29519	Leucemia mieloide aguda recidivante o resistente al tratamiento	Idasanutlina	Panamá	Dr. Dimas Quiel	<a href="mailto:dimasqui@gmail.com">dimasqui@gmail.com</a> <a href="mailto:dimasqui@yahoo.com">dimasqui@yahoo.com</a> Tel: +507 5036787 / 5032007 Cel: +507 66722468
Oncología	MO40628	CA mama HER2 positivo temprano	Pertuzumab y Trastuzumab subcutaneo	Panamá	Dr. Juan Carlos Alcedo	<a href="mailto:investigacion@chop.com.pa">investigacion@chop.com.pa</a> Tel: +507 264-8813 / 265-2232 Cel: +507 6673 6763
					Dr. Omar Castillo	<a href="mailto:ooastillof@gmail.com">ooastillof@gmail.com</a> Tel: +507 227-4733 ext. 172, 225-0109 Cel: +507 6480-7461
				Cuba	Dr. Jorge Soriano	<a href="mailto:soriano670309@gmail.com">soriano670309@gmail.com</a> Tel: +53 52914253 Cel: +53 78761434
					Dr. Elías Gracia	<a href="mailto:eliasg@infomed.sld.cu">eliasg@infomed.sld.cu</a> Tel: +53 53309067
Oncología	MO39193	CA mama triple negativo (inoperable localmente avanzada o metastásica)	Atezolizumab	Panama	Dr. Juan Carlos Alcedo	<a href="mailto:jcalcedo@cableonda.net">jcalcedo@cableonda.net</a> / Tel: +507 264-8813 / 265-2232 Cel: +507 6673 6763
					Cuba	Dr. Elías Gracia
				Dr. Jorge Soriano		<a href="mailto:soriano670309@gmail.com">soriano670309@gmail.com</a> Tel: +53 52914253 Cel: +53 78761434
Oncología	CO40016	CA mama triple negativo o receptores hormonales positivos y HER2 negativo con PIK3CA/AKT1/PEN alterado, localmente avanzado o metastásico	Ipatasertib	Costa Rica	Dr. Luis Corrales Rodríguez	<a href="mailto:corrales@cimcacr.com">corrales@cimcacr.com</a> Tel: +506 2257-6916 Cel: +506 8389-3636
					Dr. Geiner Jiménez	<a href="mailto:channersk@icimed.cr">channersk@icimed.cr</a> Tel: +506 2296-0100
Oncología	BO29554	CA de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico portadores de mutaciones ómicas tratables detectadas en sangre	Entrectinib/ Atezolizumab	Costa Rica	Dr. Luis Corrales Rodríguez	<a href="mailto:info@cimcacr.com">info@cimcacr.com</a> Tel: +506 2257-6916 Cel: +506 8389-3636
				Panamá	Dr. Erick Arauz	<a href="mailto:erick_alexarauz@hotmail.com">erick_alexarauz@hotmail.com</a> Tel: +507 386-3488 Cel: +507 66757524

\*Para más información ingrese el código del estudio en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

**Figura 1.** Tabla de contactos que se adjunta a los recursos informativos *Brain School*

Con la finalidad de conocer la opinión del destinatario sobre la utilidad de la tabla de contactos compartida, se adjuntó un vínculo que dirige a una pequeña encuesta, con las siguientes preguntas:

- ¿Esta información le fue de utilidad?
- ¿País desde el cual consulta?

Las preguntas realizadas son concisas debido a que es más probable que de esta forma, el lector proporcione retroalimentación sobre el material enviado y por políticas de la compañía no se puede dar espacio a preguntas con respuestas abiertas ya que se puede prestar para comunicaciones no autorizadas.

De los destinatarios que ingresaron al vínculo se encontró que para el 100% la información le fue de utilidad y que los países desde donde se tuvo acceso fueron: Cuba, Panamá, Costa Rica y otro no especificado.

# Brain School N°1: Investigación clínica, su importancia y beneficios para investigadores y participantes

## 1 INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### ¿QUÉ ES UN ESTUDIO CLÍNICO?

Un estudio clínico es una **evaluación experimental** que asigna de forma prospectiva una o más **intervenciones** relacionadas con la salud, a grupos de personas, con el fin de **evaluar los resultados** de dichas intervenciones en términos de **seguridad y eficacia**.



Las intervenciones pueden incluir: **medicamentos, dispositivos biomédicos**, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos, entre otros...

Un estudio clínico es un paso esencial para que la innovación llegue al paciente, una vez demostrado que la intervención es tolerada y es eficaz, puede someterse ante las autoridades sanitarias para el beneficio de la población.

### ¿POR QUÉ LOS ENSAYOS CLÍNICOS SON TAN IMPORTANTES?

- ✓ Mejoran las políticas de salud pública, ya que un buen diseño en un ensayo clínico es el mejor método para determinar si una intervención es efectiva y segura.
- ✓ Es la única opción para que nuevos tratamientos puedan ser aprobados y puestos a disposición de los pacientes.
- ✓ Un estudio clínico podría ser la mejor opción de tratamiento disponible para un paciente.
- ✓ No todos los ensayos clínicos resultan en un mejor tratamiento, sin embargo, esta información es muy útil para demostrar cuál es la mejor terapia disponible.

### ¿QUÉ VENTAJAS TIENE PARA EL PARTICIPANTE?

Papel activo en el cuidado de su salud.

Acceso a tratamientos innovadores antes de que ofrezcan al público en general.

Acceso a atención médica periódica y de calidad, respaldada por garantías de seguridad y privacidad.

Ayuda a otras personas mediante la contribución al conocimiento médico.



### ¿QUÉ VENTAJAS TIENE PARA EL INVESTIGADOR?

Desarrollo profesional. Permanecer a la vanguardia en su área de interés terapéutico.

Reconocimiento profesional. Los investigadores a menudo son líderes dentro de la comunidad profesional.

Un papel en la evolución de la medicina ya que potencialmente pueden traer productos innovadores al mercado que podrían impactar la salud de las personas en todo el mundo.

Figura 2. Recurso Informativo Brain School N° 1

Este recurso informativo abarca los siguientes conceptos: estudio clínico, importancia de su realización, así como los beneficios de la participación en estudios clínicos tanto para el participante como para el investigador.

Con el fin de captar la atención del lector, se redactaron los conceptos en forma de interrogante. La primera pregunta planteada fue ¿Qué es un estudio clínico?, cuya respuesta se adaptó de la definición de la OMS: “*un ensayo clínico es cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios*” (29).

En esta definición es importante destacar que se incluyen los elementos claves de un estudio clínico: la investigación, el participante, la intervención y los resultados. También le sugiere al lector que no se trata únicamente del estudio de nuevos medicamentos, sino que el alcance es más amplio. Por este motivo, se especifica que las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos incluyen pero no se limitan a, fármacos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos, entre otros (29–31).

El apartado de definición de estudio clínico, se concluye mencionando que los ensayos clínicos son la principal forma en que los investigadores descubren si un nuevo tratamiento es seguro y efectivo en las personas y que una vez demostrados estos parámetros, los datos obtenidos pueden someterse ante las autoridades sanitarias para su respectiva aprobación y que por lo tanto, pueda ponerse a disposición de la población que lo requiera (32).

Posteriormente, se planteó la pregunta ¿Por qué los ensayos clínicos son tan importantes?, dando de esta manera énfasis a la importancia de su realización. En este apartado se enlistan cuatro razones importantes para la conducción de los estudios clínicos. Los puntos mencionados son:

- Mejoran la salud pública: Los resultados obtenidos con estas investigaciones son utilizados para tomar decisiones relacionadas con la salud de la población (33).

- Podrían ser la mejor opción de tratamiento disponible: Ofrecen una alternativa a las personas en las que ninguna de las opciones de tratamiento estándar (aprobadas) ha funcionado, o bien no pueden tolerar ciertos efectos adversos de estos medicamentos (34).
- Constituyen la mejor forma de evaluar nuevas intervenciones: en el recurso informativo este punto se desarrolla al mencionar que la mejor forma para evaluar la seguridad y eficacia de una intervención son los estudios clínicos.
- Importancia de la información obtenida: No todos los ensayos clínicos resultan en un mejor terapia, sin embargo, esta información es muy útil para demostrar cuál es la mejor terapia disponible (35).

En el último apartado del recurso informativo, con el fin de profundizar aún más en la importancia de los estudios clínicos, se plantean las siguientes preguntas: ¿Qué ventajas tiene para el participante?, ¿Qué ventajas tiene para el investigador?, de esta manera el mensaje brindado a los profesionales de salud, es que no solamente el participante se ve beneficiado al participar en un estudio, sino que también el investigador obtiene importantes retribuciones.

Los posibles beneficios, para los pacientes, comunes en la mayoría de estudios clínicos son: (31,36,37)

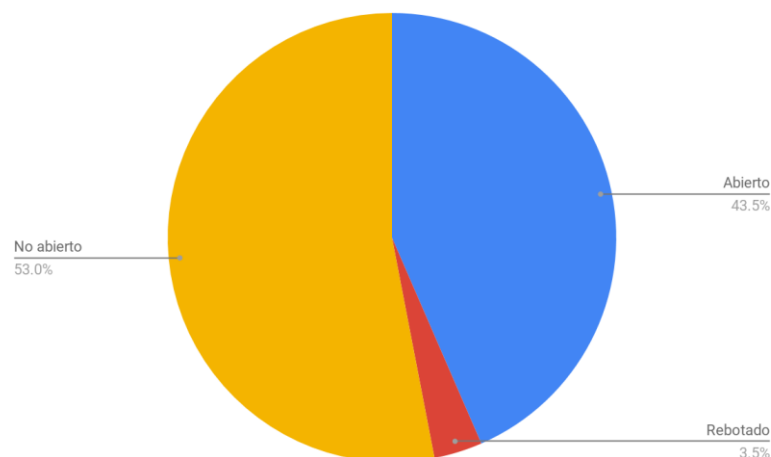
- Papel activo en el cuidado de su salud: Al decidir participar en un estudio clínico, puede que el sujeto sienta que tiene mayor control sobre su situación y esto puede conducir a una perspectiva más positiva y a una mejor calidad de vida.
- Acceso a tratamientos innovadores: El participante de un estudio clínico podría tener acceso a tratamientos que aún no están disponibles y estos podrían ser más eficiencia o tener menos efectos adversos que los tratamientos convencionales para la enfermedad estudiada. Además, puede aumentar la cantidad de opciones de tratamientos disponibles para el paciente.
- Acceso a atención periódica y de calidad: Es probablemente que el participante de un estudio clínico reciba mayor atención por parte del equipo de investigación y un monitoreo más detallado de su condición y de los posibles efectos

secundarios del tratamiento, permitiendo actuar de forma rápida si estos llegaran a ocurrir.

- Contribución al conocimiento médico: La participación en un estudio clínico podría ayudar a otras personas, en el futuro, que tengan la misma condición. Todos los tratamientos con los que se encuentra en la actualidad, están disponibles debido al aporte de gran cantidad de personas que optaron por participar en estudios clínicos para evaluar nuevas intervenciones.

Por último, se mencionan tres beneficios que obtienen los investigadores al participar en investigación clínica. Los investigadores juegan un papel fundamental en el desarrollo de medicamentos y dispositivos que puedan utilizarse para tratar las enfermedades y mejorar la salud de las personas a nivel mundial. Participando en investigación clínica los médicos son capaces de ofrecer alternativas a sus pacientes que solo están disponibles a través de su participación en un ensayo clínico. Además, existen otros beneficios al ser investigador de estudios clínicos (38):

- Desarrollo profesional: Estar a la vanguardia en su área de interés terapéutica, conocer a otros investigadores, intercambiar ideas, planificar futuras colaboraciones y trabajar con medicamentos que aún no están aprobados por FDA.
- Reconocimiento profesional: Usar el rol de investigador para ser coautor en la publicación de artículos científicos y ser reconocido a nivel mundial como un líder intelectual dentro de la comunidad médica.
- Contribución con el avance de la medicina: Ser un líder en su campo al llevar al mercado medicamentos y dispositivos médicos innovadores, productos que podrían impactar la salud de personas de todo el mundo.



**Figura 3.** Resultados del envío del *Brain School* N°1

La difusión de este material se realizó por correo electrónico el 27 de febrero de 2019 a 115 médicos por medio de la aplicación *Campaign Monitor*. Como se muestra en la figura 3, el 43.5% de los suscriptores abrieron el correo electrónico, pudiendo haber leído su contenido y tenido acceso tanto al material educativo como a la tabla de contactos de los estudios en periodo de reclutamiento.

**Cuadro 1.** Alcance del *Brain School* N°1, de acuerdo al país desde donde se tuvo acceso.

País	Visualizaciones del material
República Dominicana	20
<b>Costa Rica</b>	<b>13</b>
<b>Panamá</b>	<b>8</b>
Honduras	6
<b>Cuba</b>	<b>4</b>
El Salvador	3
<b>Guatemala</b>	<b>2</b>
Estados Unidos	1

**Fuente:** Datos generados de la aplicación Campaign Monitor.

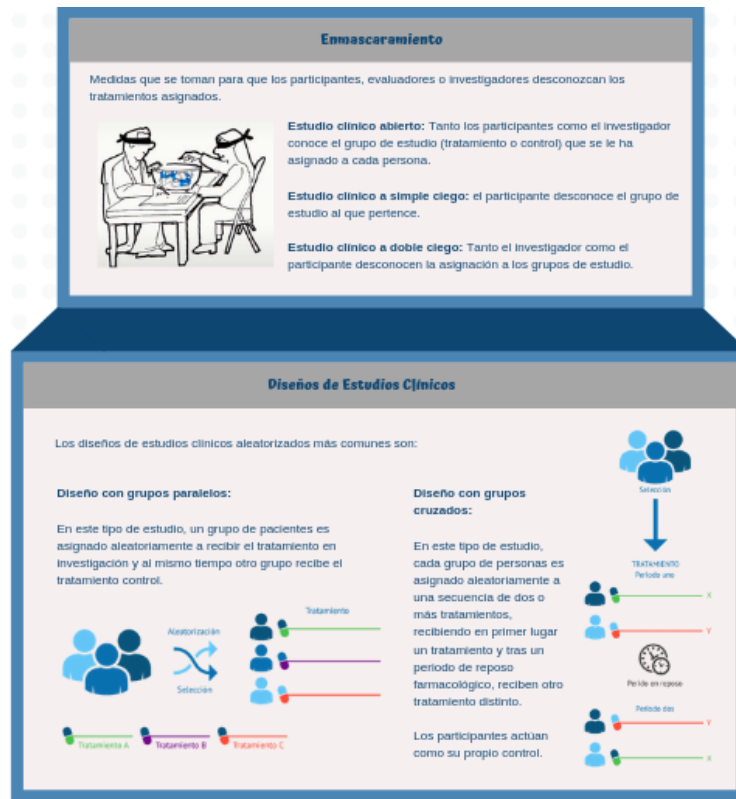
La aplicación también ofrece información sobre el alcance que tuvo el material. En el cuadro 1 se detallan los países desde donde se tuvo acceso al recurso informativo. De acuerdo a la base de datos sobre estudios clínicos, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), en la región de Centroamérica y el Caribe, Roche tiene estudios en periodo de reclutamiento en Costa Rica, Panamá, Cuba, y Guatemala (39). Lo anterior demuestra que esta estrategia de difusión de información tiene alcance en todos los países donde Roche tiene estudios clínicos en conducción y podría favorecer el reclutamiento de pacientes en dichas investigaciones.



Brain School N°2: Fases de los estudios clínicos, diseño de los estudios clínicos: participantes, objetivos del estudio, aleatorización, controles, enmascaramiento y diseños estructurales



Figura 4. Recurso Informativo Brain School N° 2, parte 1



**Figura 5.** Recurso Informativo Brain School N° 2, parte 2

Para introducir este segundo recurso informativo se detallan las fases de los estudios clínicos. Las mismas son explicadas como una serie de pasos diseñados para responder a distintas preguntas de investigación (40).

En este material cada fase se plantea según tres características, en primer lugar, la duración aproximada de cada una, luego la población en la cual se realiza y por último se menciona el objetivo de cada fase en el desarrollo del medicamento. Adicionalmente se incorporan elementos visuales para ilustrar mejor los conceptos y aumentar la comprensión de los mismos. En el diseño también se ordena una fase tras otra, siguiendo una flecha, para denotar que se sigue una secuencia cronológica y que para continuar a la siguiente etapa el medicamento tiene que tener condiciones favorables.

De la fase preclínica de los estudios clínicos se desea destacar que los estudios realizados en esta etapa tardan de 6 a 10 años en ser completados y consisten fundamentalmente en pruebas de laboratorio y ensayos en animales. Además, se especifica que el propósito de las investigaciones preclínicas es conocer las

propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la nueva molécula así como sus efectos toxicológicos (41,42).

Para los estudios fase I, se indica que su duración aproximada es de meses y que corresponden a la primera instancia en la que el medicamento en investigación se estudia en humanos, generalmente una pequeña cantidad de voluntarios sanos (41). Los estudios realizados en esta fase tienen como propósito conocer la actividad farmacológica del medicamento, así como aspectos de seguridad y efectos adversos del mismo. Si el perfil de seguridad de la molécula es aceptable, el medicamento puede pasar a la siguiente fase (43).

Para los estudios fase II, la duración aproximada es de meses a años y suelen ser más grandes que los estudios de fase I, esta vez en voluntarios que tienen la enfermedad de interés. Estos estudios buscan probar la seguridad a corto plazo y la eficacia terapéutica del medicamento en investigación. Una vez demostrada la seguridad y eficacia del medicamento, el mismo continuará a estudios de fase III (41,43).

Los estudios fase III, son el último paso para que el nuevo medicamento sea aprobado para tratar pacientes. Su objetivo es confirmar las propiedades del medicamento descubiertas en las fases anteriores. En esta fase la cantidad de participantes es mucho mayor, pudiendo participar de cientos a miles de voluntarios en múltiples sitios de investigación a nivel mundial. Con este paso se pretende obtener información estadísticamente significativa sobre la eficacia y seguridad del medicamento (43). El tipo más común de estudio en fase III son los estudios que comparan la eficacia de la nueva intervención con la terapia estándar y/o placebo (41).

Debido a que los estudios fase III usualmente se llevan a cabo en no más de 3000 participantes, el poder estadístico para detectar reacciones adversas es de 1 en 100 y por lo tanto, destaca la importancia de realizar estudios de fase IV, que permitan identificar reacciones adversas menos comunes (44).

Los estudios fase IV, también llamados estudios post-comercialización, son estudios observacionales que permiten identificar reacciones adversas menos comunes y evaluar parámetros como costos y/o efectividad del medicamento en enfermedades,

distintas poblaciones, o dosis similares o marcadamente diferentes a la que se utilizaron en la población de estudio original (41).

Luego de especificar los aspectos más relevantes de las fases de los estudios clínicos, se introduce el apartado de diseño de los estudios clínicos, donde se expresa que los mismos tienen que cumplir con ciertos parámetros con el fin de obtener resultados significativos.

Los principales aspectos que deben considerarse al diseñar un estudio clínico son: aleatorización, enmascaramiento, uso del placebo, selección de un grupo control, selección de la población de participantes y objetivos del estudio. Estos aspectos son detallados en el material informativo, con excepción del uso del placebo, que será abordado en un recurso informativo posterior (45).

En cuanto a la selección de la población a ser estudiada, los investigadores deben considerar cuál es el objetivo de la intervención ya que lo que se desea es poder generalizar los resultados del ensayo a la población objetivo. La selección de los criterios de entrada ayuda a garantizar un estudio de alta calidad y que puedan abordarse los objetivos específicos de la investigación, a su vez, restringir dichos criterios permite reducir la variación y el potencial de sesgo. La selección de la población depende de la fase, ya que las diferentes fases tienen distintos objetivos (45).

En el apartado de los objetivos del estudio, se indica que el objetivo principal de un estudio clínico generalmente evalúa la eficacia del medicamento en investigación y que los objetivos secundarios evalúan medidas de eficacia secundaria, así como parámetros de seguridad del fármaco.

Los siguientes aspectos abordados en el recurso informativo son: selección del grupo control y proceso de aleatorización. Se detalla que la mayoría de estudios clínicos en fase III y algunos en fase II comparan dos poblaciones: el grupo de tratamiento y el grupo control. El grupo de tratamiento corresponde a los participantes que reciben el medicamento en investigación mientras que el grupo control corresponde a los participantes que reciben el estándar de tratamiento y/o placebo para la enfermedad

estudiada. La importancia de lo expuesto anteriormente recae en que la selección de un grupo control es una decisión crítica en el diseño de los estudios clínicos debido a que proporciona datos sobre qué les habría pasado a los participantes si no hubiesen sido tratados o hubiesen recibido una intervención distinta. Sin un grupo control, los investigadores no podrían discriminar los efectos causados por la intervención, de los efectos debidos a la progresión natural de la enfermedad, las expectativas del paciente o del médico o los efectos de otras intervenciones (45).

También se menciona que la asignación de los participantes a cualquiera de los grupos mencionados se realiza al azar, es decir, que tienen la misma probabilidad de formar parte del grupo de tratamiento o del grupo. Lo anterior es importante de destacar debido a que la asignación aleatoria de los participantes es una poderosa herramienta que contribuye a eliminar el sesgo asociado con la selección del tratamiento, en los estudios clínicos (45).

El siguiente punto detalla el concepto de enmascaramiento, se menciona que el mismo consiste en las medidas que se toman para que los participantes, investigadores y en ocasiones los evaluadores desconozcan los tratamientos asignados después de la aleatorización. Se describe la clasificación de los ensayos según el enmascaramiento en:

Estudios abiertos, los participantes y el investigador conocen el tratamiento asignado a cada individuo, permitiendo al investigador tomar decisiones informadas sobre los tratamientos y la posibilidad de comunicárselas a los participantes; pero presentando desventajas como la mayor probabilidad de sesgo y el disgusto de los participantes al no recibir el medicamento en estudio, lo que lleva a nociones preconcebidas del tratamiento o al abandono del mismo (46).

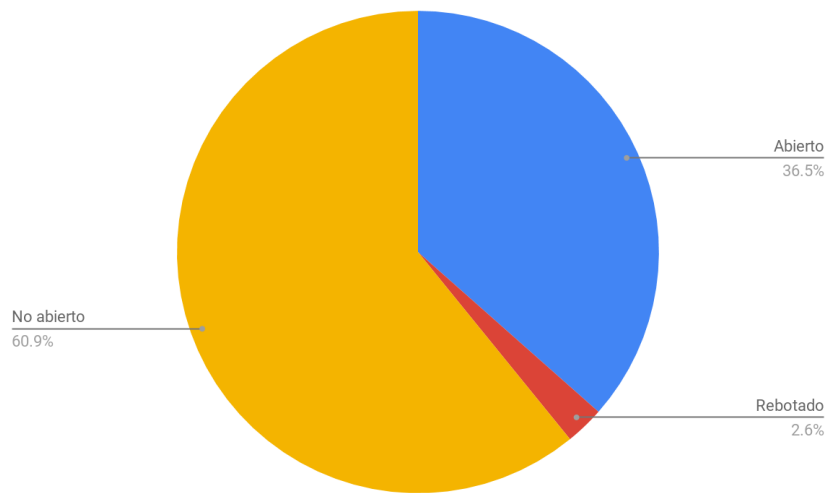
Estudio a simple ciego, en el recurso informativo se les describe como aquellos ensayos en los que el investigador tiene conocimiento de la asignación del grupo; pero el participante lo desconoce. Permite controlar los efectos psicológicos asociados con conocer a cuál tratamiento fue asignado y evitando el sesgo en el estudio por actitudes alteradas, poco cumplimiento y falta de cooperación o asistencia (46)

Estudios a doble ciego, es definido en el recurso informativo como, los ensayos en los que ni el participante ni el investigador conocen la asignación de grupo. Este tipo de estudios reducen, aún más, el riesgo de sesgo porque, adicional a las ventajas del enmascaramiento simple, evitan que las acciones del investigador afecten tanto al tratamiento como al grupo de control, siendo especialmente importante cuando el conocimiento de la asignación de un grupo pueda afectar las decisiones de tratamiento, de atención normal, hacer que el investigador controle los cambios más de cerca, involucrándose innecesariamente, o provocando un aumento del entusiasmo (46).

El apartado final hace referencia a los diseños estructurales de los estudios clínicos, enfatizando en los conceptos y características de los diseños con grupos paralelos y grupos cruzados. En cuanto a los estudios paralelos se menciona que se realiza una asignación aleatoria, para que un grupo de individuos reciba el tratamiento en estudio mientras que al otro grupo se le brinda el tratamiento control, ambos grupos son monitorizados durante un tiempo para observar la posible respuesta al tratamiento y comparar los resultados entre ellos. Estos estudios se caracterizan por ser utilizados cuando el objetivo es evaluar la eficacia del medicamento y obtener datos adicionales sobre la seguridad del mismo. Presentan como principal desventaja el requerimiento de gran cantidad de voluntarios debido a la posible variación entre los individuos de los grupos (47).

En contraste en los estudios cruzados se realiza una asignación aleatoria para que un mismo grupo de participantes recibe de forma secuencial y con periodos de reposo, los tratamientos en estudio (incluido el tratamiento control). Siendo preferidos sobre los paralelos cuando la cantidad disponible de participantes es reducida, ya que cada individuo actúa como su propio control, eliminando la variabilidad entre individuos; pero presentado la desventaja de la posible presencia de efectos residuales de los tratamientos consecutivos (47).

La difusión de este material se realizó por correo electrónico el 29 de abril de 2019 a 115 médicos por medio de la aplicación *Campaign Monitor*. Como se muestra en la figura 6, el 36.5% de los destinatarios abrieron el correo electrónico, pudiendo haber leído su contenido y tenido acceso tanto al material educativo como a la tabla de contactos de los estudios en periodo de reclutamiento.



**Figura 6.** Resultados del envío del *Brain School* N°2

Adicionalmente, este material fue difundido a nivel interno de la compañía a 118 contactos. De esta difusión se encontró que casi el 90% de los destinatarios tuvo contacto con el material educativo.

De acuerdo a los datos generados en la aplicación *Campaign Monitor*, resumidos en el cuadro 2, el recurso informativo llegó a médicos en todos los países en los que se están reclutando participantes en los estudios clínicos de Roche.

**Cuadro 2.** Alcance del *Brain School* N°2, de acuerdo al país desde donde se tuvo acceso.

<b>País</b>	<b>Visualizaciones del material</b>
<b>República Dominicana</b>	<b>5</b>
<b>Costa Rica</b>	<b>12</b>
<b>Panamá</b>	<b>4</b>
Honduras	5
<b>Cuba</b>	<b>2</b>
El Salvador	3
Guatemala	8
España	1
Irlanda	1

**Fuente:** Datos generados en Campaign monitor



Brain School N°3: Regulaciones ICH-GCP y tratados internacionales sobre buenas prácticas clínicas.

3
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

## REGULACIONES Y TRATADOS INTERNACIONALES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

**Código de Nuremberg (1947)**

Luego de los atroces experimentaciones cometidos durante la Segunda Guerra Mundial, se emitió este código con el objetivo de prevenir futuros abusos en la investigación con seres humanos.

Consiste en 10 principios éticos para la investigación en humanos, entre ellos: consentimiento informado, ausencia de coerción, igualdad científica de ensayo, beneficencia hacia los participantes de estudio.

**Declaración de Helsinki (1964)**

Emitióla por la Asociación Médica Mundial. Es considerada como un documento esencial de la ética en la investigación biomédica.

Expande los principios éticos propuestos en el Código de Nuremberg y desde su creación ha sido objeto de seis revisiones.

Su objetivo primordial es el respeto hacia el participante de la investigación y el derecho de este a tomar decisiones informadas con respecto a su participación en la investigación.

**Pautas éticas de la CIOMS y OMS (1982)**

Constituyen un esfuerzo por complementar y expandir los principios éticos de la declaración de Helsinki a un contexto internacional que incorpore a los países en vías de desarrollo.

Este documento ha experimentado varias revisiones, siendo la versión 2016 la más reciente.

**Informe de Belmont (1979)**

Se dio como resultado un estudio ético llevado a cabo entre 1952-1972 por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, conocido como **Experimento Tuskegee**.

Este informe se basa en los principios éticos primordiales que deben guiar la investigación en seres humanos:

- Beneficencia
- Justicia
- Respeto

**Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la ICH (1996)**

Con esta guía se pretende implementar enfoques mejorados y más eficientes para el diseño, conducción, supervisión, registro e informe de los estudios clínicos.

Garantiza la protección de los participantes y la fiabilidad de los resultados obtenidos.

Actualizado en el 2018.

**Principios de BPC**

1. Conducir los estudios de acuerdo a las BPC.
2. Evaluar riesgos vs beneficios.
3. El bienestar de los sujetos prevalece sobre la ciencia.
4. Tener información adecuada que justifique el estudio.
5. Soledad científica del estudio y un protocolo adecuado.
6. Recibir la aprobación de un Comité de Ética.
7. Tener médicos capacitados.
8. Tener un equipo de investigación calificado y entrenado.
9. Obtener el consentimiento informado.
10. Registrar la información adecuadamente.
11. Protección y confidencialidad de los datos.
12. Manejo adecuado del medicamento en investigación.
13. Aseguramiento de la calidad.

El Experimento Tuskegee buscaba conocer la progresión natural de la sífilis. Los voluntarios que se sometieron al tratamiento, solo cuando estos fue distribuido en los años 50.

**Figura 7.** Recurso Informativo *Brain School* N° 3

El tercer recurso informativo contiene las regulaciones y tratados internacionales sobre buenas prácticas clínicas, presentándose de forma cronológica para una mejor comprensión del lector. Además, en cada una de las normas se incluyó una imagen que ilustrara lo que el lector estaba leyendo.

El recurso inicia mencionando el código de Nuremberg del año 1947, que surge como consecuencia de los juicios de Nuremberg, los cuales se llevaron a cabo para sancionar las responsabilidades de dirigentes, funcionarios y colaboradores del régimen nacional socialista alemán en los distintos e innumerables crímenes y abusos contra la humanidad cometidos en nombre del *Tercer Reich*. Este código contiene los primeros acercamientos importantes a la preservación de derechos fundamentales de los seres humanos durante la investigación clínica. Además de establecer los parámetros necesarios para evaluar y orientar las investigaciones que se realizan en los seres humanos, siendo uno de sus principales postulados la voluntariedad al momento de la participación, el código presenta 10 postulados, pero el recurso informativo hace énfasis en consentimiento informado, ausencia de coerción, validez científica del ensayo y beneficencia para los participantes del estudio (48).

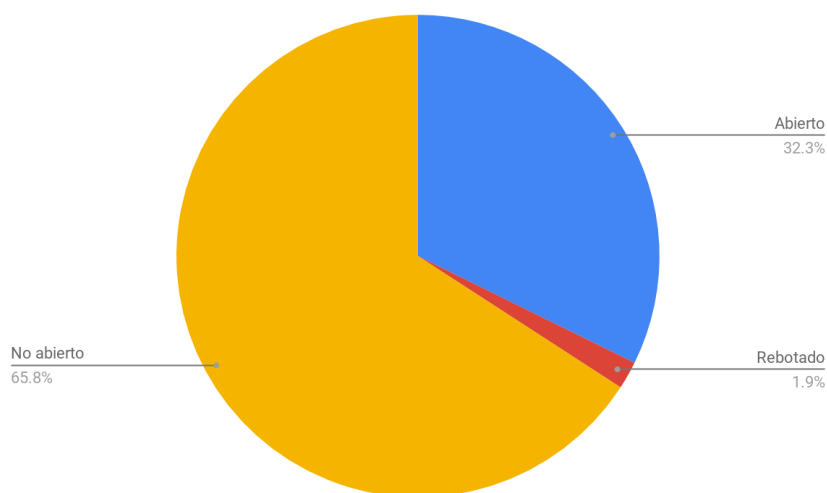
El siguiente documento presentado en el recurso informativo es la Declaración de Helsinki, la mención de este pretende continuar con la línea de tratados internacionales que sirven de base para el emprendimiento de cualquier trabajo de investigación. Este documento refiere a los principios éticos exigidos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fue adoptada por la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial en 1964 en Finlandia y es el más conocido de cuantos documentos ha aprobado esa entidad. El mismo refleja y da forma al espíritu de la ética en la investigación internacional. Se da especial importancia a que el mismo es un documento actualizado ya que se revisa y renueva regularmente, realizándose su última revisión en 2013, donde se realizaron cambios sustanciales, abarcando temas como comité de ética independiente, consentimiento informado, compensación por daños causados, ética de la publicación y el uso de placebo; indicando la evolución constante e incremental hacia un código holístico para la regulación de la investigación en participantes humanos (49).

El recurso continúa con la mención del informe de Belmont, introduciendo los principios éticos actuales al lector. El primer principio del Informe Belmont es el respeto a las personas quienes son seres autónomos y tienen derecho a decidir si quieren participar en un ensayo clínico, esto se fundamenta en los conceptos éticos de autonomía y protección a los vulnerables, ejemplos de poblaciones vulnerables incluyen pero no se limitan a niños, pacientes en coma, o aquellos con afecciones mentales. Estas poblaciones requieren la mayor protección y exigen la misma autonomía y respeto que se le brinda a todos los demás. El segundo, la beneficencia, que incorpora el principio de hacer el bien, este fundamentado en 2 reglas básicas para orientar la investigación y atención clínica, primero no hacer daño y segundo incrementar los posibles beneficios y disminuir los efectos adversos. El tercer y último principio es la justicia, la cual exige igualdad de trato y equidad para todas las personas y busca establecer que la imparcialidad se aplica a todos los pacientes, sin discriminación, si forman parte de un ensayo clínico (50).

Siguiendo la línea de tiempo el recurso presenta las Directrices Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica con Sujetos Humanos, redactadas como resultado de la colaboración en ética de la investigación entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), las mismas fueron publicadas por el CIOMS en 1982. El objetivo de estas directrices era indicar cómo los principios éticos fundamentales que guían la conducción de la investigación biomédica en seres humanos, según lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, podrían aplicarse de manera efectiva, especialmente en los países en desarrollo, teniendo en cuenta la cultura, circunstancias socioeconómicas, leyes nacionales, y arreglos ejecutivos y administrativos. También se hace mención de las distintas revisiones que ha tenido esta declaración siendo la de 2016 la más actual, y donde se resuelven temas como el valor social de las investigaciones, estudios que se realizan en lugares de recursos limitados, participación de las comunidades en los estudios, determinación de los individuos y poblaciones vulnerables, y finalmente una actualización y regulación del proceso de consentimiento, incluyendo exenciones y procedimientos de exclusión (21).

La línea de tiempo termina nombrando las Buena Prácticas Clínicas (BPC) las cuales son el estándar ético y científico para la realización e informe de ensayos clínicos con participantes humanos. El apartado menciona que las BPC se centran en la protección de los derechos, la integridad y la confidencialidad de los participantes de los ensayos clínicos y que además ayudan a garantizar la exactitud e integridad científica de los datos recopilados durante los ensayos clínicos. Para garantizar que los resultados de los ensayos clínicos puedan respaldar la autorización de productos de investigación a nivel internacional, las autoridades reguladoras de Japón, Estados Unidos y la Unión Europea adoptaron los principios de las BPC a través de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y se implementaron a través de la Directriz de GCP E6. Estos principios también han sido adoptados por la Organización Internacional de Normalización (ISO), a través de ISO-14155: 201. Debido a lo anterior varias agencias reguladoras, incluida la FDA, esperan que el personal de investigación, que lleve a cabo un estudio, comprenda las BPC antes de iniciarlo (51).

Como se observa en la figura 8, de la difusión realizada el 13 de junio del 2019 a 161 médicos a través de la aplicación Campaign Monitor, se obtiene que aproximadamente el 33% tuvieron acceso al material y al igual que para los dos *Brain School* anteriores, se logró llegar a médicos en todos los países de la región en los que Roche está reclutando pacientes, tal como se muestra en el Cuadro 3.



**Figura 8.** Resultados del envío del *Brain School* N°3

**Cuadro 3.** Alcance del *Brain School* N°3, de acuerdo al país desde donde se tuvo acceso

<b>País</b>	<b>Visualizaciones del material</b>
<b>República Dominicana</b>	<b>6</b>
<b>Costa Rica</b>	<b>25</b>
<b>Panamá</b>	<b>4</b>
Honduras	3
<b>Cuba</b>	<b>8</b>
El Salvador	2
Guatemala	2
Estados Unidos	9
Canadá	2
Holanda	1
Nicaragua	1

**Fuente:** Datos generados de la aplicación *Campaign Monitor*

Brain School N°4: Consentimiento informado, uso de placebo y seguridad del participante en un estudio clínico.

4
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

## ELEMENTOS CLAVE DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Todo individuo debe ser visto como un agente **AUTÓNOMO**, capaz de decidir por sí mismo y con el derecho de elegir si desea participar o no en un estudio clínico.

Lo anterior se logra mediante el proceso de consentimiento informado, que consiste además del documento escrito, en la discusión verbal que se tenga con la persona sobre los aspectos más relevantes del estudio clínico.

En el consentimiento informado deben incluirse los siguientes aspectos:

La información brindada en el consentimiento informado debe ser:

- Completa
- Comprensible.
- Presentada sin prisa.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Objetivos del estudio.
- Tratamiento(s) del estudio y asignación aleatoria.
- Procedimientos a seguir.
- Responsabilidades del participante.
- Riesgos previstos.
- Beneficios esperados.
- Procedimientos o tratamientos alternativos.
- Tratamiento y/o compensación en caso de lesión.
- Pago de los gastos relacionados con el estudio.
- Derecho a retirarse del estudio en cualquier momento.
- Acceso a la información por personal del estudio.
- Confidencialidad de la identidad del participante.
- Actualización periódica de información relevante.
- Contactos en caso de dudas o efecto adverso.
- Razones previstas para la finalización del estudio.
- Cantidad de personas que participarán en el estudio.

**USO DE PLACEBO**

Permite la discriminación de los **RESULTADOS** causados por el medicamento en estudio, de los resultados que pueden ser consecuencia de otros factores.

...PERO, ¿QUÉ ES UN PLACEBO?

Es una sustancia biológicamente inactiva que es idéntica en apariencia al medicamento en investigación.

Utilizar placebo no significa que el participante no recibirá ningún tratamiento.

En muchos estudios de este tipo, el nuevo tratamiento o el placebo, se agrega a la terapia estándar.

SE UTILIZA ÚNICAMENTE PLACEBO CUANDO:

- No hay una intervención efectiva para la enfermedad.
- No se causa daño retrasando o renunciando al tratamiento.
- Hay razones metodológicas convincentes.

**SEGURIDAD DEL PARTICIPANTE**

Un **EVENTO ADVERSO** es cualquier suceso indeseable experimentado por un participante, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado.

Por su parte, una **REACCIÓN ADVERSA** es una respuesta nociva e inesperada que está relacionada a la administración de cualquier dosis del medicamento en estudio.

El investigador debe brindar atención médica ante cualquier acontecimiento adverso relacionado con el estudio y además, debe reportar los eventos adversos graves al patrocinador.

El patrocinador es responsable de la evaluación continua de la seguridad del medicamento en investigación.

Este debe reportar rápidamente cualquier información importante que pudiera afectar negativamente la seguridad de los participantes.

**Figura 9.** Recurso Informativo *Brain School* N° 4

En el material educativo N°4, se incluyen conceptos claves de los estudios clínicos como lo son: el consentimiento informado, el uso de placebo y la seguridad del participante. Plasmar los conceptos mencionados anteriormente en un recurso educativo permite que el lector conozca que antes de iniciar cualquier investigación existe un debido proceso de consentimiento en el cual el sujeto es puesto al tanto de todos los aspectos que le permitan tomar la decisión de participar o no en un estudio clínico. Dos aspectos que deben informarse al potencial participante son: la probabilidad de formar parte del grupo control del estudio y lo que esto implica y los posibles riesgos asociados a participar en un estudio clínico y cómo son manejados durante la conducción del mismo.

En el reporte de Belmont se engloban tres principios mayores que deben regir la investigación con seres humanos: la beneficencia, justicia y respeto por las personas. Del principio de respeto por las personas, se entiende que todo individuo debe ser visto como un agente autónomo, capaz de decidir por sí mismo y que, por lo tanto, como potencial participante de un estudio clínico debe tener la oportunidad de elegir si participará o no en la investigación clínica (40). Las regulaciones actuales abogan por que los derechos, seguridad y bienestar de los participantes sean protegidos, es por esto que se establece que debe obtenerse el consentimiento de todos los sujetos antes de la participación en un estudio clínico (23).

Lo anterior se logra mediante el proceso de consentimiento informado, que consiste además del documento escrito, en las discusiones verbales que se tengan con el potencial participante. La información que se brinda en el consentimiento informado debe ser completa, comprensible y presentada sin prisa. El investigador es el responsable de determinar si la persona realmente entiende la información que se le está presentando. Algunos investigadores realizan pruebas cortas, piden retroalimentación verbal o simplemente preguntan a los sujetos si entendieron la información presentada con el fin de medir la comprensión de la información por el potencial participante (29).

El consentimiento informado es un componente crítico de la investigación ética que involucra seres humanos (29). Tanto el documento escrito como la discusión verbal provista a los sujetos debe incluir explicaciones de lo siguiente(23):

- A. *Que el estudio involucra investigación.*
- B. *El objetivo o propósito del estudio.*
- C. *El/Los tratamientos(s) del estudio y la probabilidad de asignación a cada tratamiento.*
- D. *El/Los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos.*
- E. *Las responsabilidades de la persona.*
- F. *Los aspectos experimentales del estudio.*
- G. *Los riesgos o molestias razonablemente previstos para la persona y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante.*
- H. *Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para la persona, el participante tendrá que estar consciente de esto.*
- I. *El/Los procedimiento (s) o tratamiento(s) alternativo(s) disponible(s) para la persona y sus beneficios potenciales importantes.*
- J. *La compensación y/o tratamiento disponible para la persona en caso de una lesión relacionada con el estudio;*
- K. *El pago prorrateado anticipado, si lo hubiera, a la persona por participar en el estudio.*
- L. *El pago de los gastos o costos anticipados, si los hubiera, a la persona por participar en el estudio.*
- M. *La participación de la persona en el estudio es voluntaria y la persona puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a que tiene derecho.*
- N. *El permiso de acceso directo a monitor(es), auditor(es), al CEI/CRI y a la(s) autoridad(es) reguladora(s) a los registros médicos originales de la persona para verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad de la persona hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones*



*aplicables y que, al firmar el documento de consentimiento escrito, la persona o su representante están autorizando dicho acceso.*

- O. Los registros que identifican a la persona se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad de la persona se mantendrá confidencial;*
- P. La comunicación oportuna a la persona o a su representante legalmente aceptable de cualquier información nueva que pudiera ser relevante para el deseo de la persona de continuar su participación en el estudio.*
- Q. Las personas a contactar para mayor información referente al estudio y a los derechos de las personas del estudio y a quién contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio.*
- R. Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación de la persona en el estudio.*
- S. La duración esperada de la participación de la persona en el estudio.*
- T. El número aproximado de personas que se espera participen en el estudio.*

En resumen, en el proceso de consentimiento informado los miembros del equipo de investigación explican al posible participante los detalles del ensayo, por ejemplo, el objetivo, la duración, los procedimientos requeridos, los posibles riesgos y beneficios y con quién comunicarse para diversos fines. Si el participante decide inscribirse en el ensayo clínico, deberá firmar el consentimiento informado, sin embargo, este documento no es un contrato y los participantes tienen la libertad de salir del ensayo en cualquier momento (44).

El segundo apartado desarrollado en este material es el de uso de placebo. Como se mencionó anteriormente, uno de los aspectos que debe detallarse en el consentimiento informado son los tratamientos que serán utilizados en el estudio y la probabilidad de asignación aleatoria a cada tratamiento.

En investigación clínica, el estándar de oro para evaluar nuevas intervenciones en personas, son los estudios clínicos randomizados controlados con placebo (52). Lo anterior corresponde a la asignación aleatoria de los participantes a recibir el

medicamento en investigación o a recibir placebo y/o el tratamiento estándar de la patología o condición estudiada (52). Los voluntarios que participan en este tipo de estudio, siempre deben ser informados de que existe la posibilidad de que reciban el placebo (30).

En el recurso informativo, se introduce el tema del placebo explicando en primer lugar el objetivo de su utilización: el uso de un grupo controlado con placebo tiene como propósito principal la discriminación de los resultados obtenidos (por ejemplo, cambios en signos, síntomas o evolución de la enfermedad) por el medicamento en estudio, de los resultados que pueden ser consecuencia de otros factores, como la progresión natural de la enfermedad, las expectativas del participante y/o investigador u otros tratamientos (52–54).

Sin embargo, hasta este punto no se ha definido que es placebo, por lo que se plantea la interrogante ...pero, ¿Qué es un placebo?, e inmediatamente se da su definición: Un placebo es sustancia biológicamente inactiva que es idéntica en apariencia al medicamento en investigación (55). Con el fin de evitar malentendidos, se aclara que utilizar placebo no implica que el participante no recibirá tratamiento sino que en muchos estudios lo usual es añadir el fármaco en investigación o el placebo a la terapia estándar (54).

Además, se mencionan los casos en los que el diseño de control con placebo es científicamente apropiado y considerado éticamente aceptable: En primer lugar, los ensayos controlados con placebo son aceptables cuando no hay una intervención efectiva probada para la condición en estudio. En segundo lugar, el placebo es aceptable cuando posponer una intervención efectiva y establecida expondría a los participantes, a lo sumo, a molestias temporales o demoras en el alivio de los síntomas. Un tercer escenario aceptable obedece a razones metodológicas convincentes para el uso de placebo y los participantes no corren riesgo de daño excesivo. Por último, la cuarta razón que da validez científica y ética al uso de placebo es cuando existen razones metodológicas convincentes, los participantes no están privados de las intervenciones que de otro modo recibirían y con la investigación se desean desarrollar intervenciones que beneficien a la población de estudio. En el recurso informativo, las

últimas dos razones expuestas, se resumen en: Existen razones metodológicas convincentes, esto con el fin de no saturar el recurso informativo (56).

El último apartado de este recurso informativo corresponde a los aspectos de seguridad del participante durante la realización de un estudio clínico. Al igual que en la atención médica de rutina y las actividades de la vida diaria, los estudios clínicos conllevan algunos riesgos (32).

De acuerdo a la Conferencia Internacional de Armonización, un evento adverso es cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación) (57).

Asimismo, la ICH establece que, durante la investigación clínica previa a la aprobación de un nuevo medicamento, o de una nueva indicación, particularmente cuando la dosis puede (n) no estar establecida (s), toda respuesta a un producto medicinal que sea nociva y no intencionada, relacionada con cualquier dosis, debe considerarse una reacción adversa a un medicamento. La expresión “respuesta a un medicamento” significa que existe una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el evento adverso y el producto medicinal, es decir, que no se puede excluir dicha relación (57).

El término efecto secundario, ha sido utilizado tanto para describir efectos negativos como efectos positivos, no debe considerarse como un sinónimo de evento adverso o de reacción adversa y se recomienda que este término ya no se use (57).

Durante la conducción de un estudio clínico pueden ocurrir eventos adversos y si se sospecha que los mismos están relacionados con el producto en investigación (reacción adversa al medicamento) podría tener un impacto importante en la forma en que se desarrolla el medicamento, por ejemplo, podrían ajustarse la dosis, requerir una

población distinta, requerir monitoreo y cambios en los documentos de consentimiento). Lo que se menciona anteriormente es particularmente aplicable en las formas más graves de reacciones adversas, en las que se existe amenaza de perder la función o bien la vida (57).

De acuerdo a la guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH, en materia de reportes de seguridad, es responsabilidad del investigador principal del estudio reportar todos los eventos adversos serios excepto aquellos que los documentos del estudio (protocolo, manual del investigador) identifiquen que no requieren reporte inmediato (23).

Por otro lado, es responsabilidad del patrocinador, evaluar continuamente la seguridad del medicamento en investigación y notificar rápidamente a todas las partes interesadas los hallazgos que pudieran afectar adversamente la seguridad de los participantes, impactar la conducción del ensayo o alterar la opinión favorable del Comité de Ética de continuar con el ensayo (23).

Según el cronograma propuesto por la compañía, la difusión de este material se realizará en el agosto del 2019.



Figura 6. Recurso Informativo Brain School N° 5



Figura 7. Recurso Informativo *Brain School* N° 5, Parte 2

En el material educativo N°5, se abordan los principales involucrados en investigación clínica. La importancia de este recurso informativo recae en que para poder entender un proceso es necesario conocer sus partes y la investigación clínica no es la excepción. En la actualidad, las normas, regulaciones éticas y reglamentarias nacionales, asignan roles y responsabilidades a las distintas partes y el cumplimiento de las mismas da garantía pública que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes están protegidos, además aseguran que los datos obtenidos en los estudios son confiables (23).

En el material, la pregunta introductoria es: ¿Quiénes participan en investigación clínica?, con esto se pretende captar la atención del lector y a su vez sugerir que no es un proceso unilateral, sino que son muchos los involucrados. Posteriormente, se ilustra mediante un diagrama las relaciones que existen entre las distintas partes. Se muestran los profesionales que conforman el equipo de investigación, el cual es liderado por el investigador principal y luego se van incorporando uno a uno los demás integrantes del equipo: sub-investigadores, coordinador, enfermero y farmacéutico. Asimismo, la imagen ilustra la relación que existe entre el sitio de investigación y el Comité de Ética, así como la del centro de estudio con el patrocinador. Además de las partes mencionadas, se encuentra el monitor clínico que corresponde a un tercero, contratado por el patrocinador, para llevar a cabo tareas y funciones relacionadas con el estudio clínico que le atañen (23).

Después de ilustrar el panorama general, se incorporan uno a uno los distintos integrantes, primero utilizando una definición del mismo y luego mencionando algunas de sus responsabilidades.

Se inicia con el investigador principal del estudio. De acuerdo con los lineamientos de la ICH, el investigador principal es el profesional calificado por su titulación, formación y experiencia para responsabilizarse de la correcta realización del estudio clínico. El investigador dispone de personal cualificado e informado correctamente sobre los distintos aspectos del estudio clínico, así como de las tareas y obligaciones en relación con el ensayo. Lo anterior se puntualiza en el recurso informativo definiendo al

investigador principal como el profesional responsable de la conducción del estudio clínico en un centro de estudio y del equipo de investigación (23).

En cuanto a las responsabilidades del investigador principal, la OMS en sus lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas establece que la integridad personal y el bienestar de los participantes de los estudios clínicos, tal como se definen en la declaración de Helsinki, deben ser la principal preocupación de todas las partes involucradas pero es responsabilidad última del investigador, quien debe tomar en consideración la validez científica del estudio (58). En el material informativo esta información se resume aclarando que el investigador principal asume la total responsabilidad por la conducción del estudio clínico y que el mismo es el encargado de proteger el bienestar y la seguridad de los participantes en apego a las normas éticas y regulatorias nacionales e internacionales.

Otro participante del equipo de investigación es el investigador colaborador o sub-investigador. La ICH lo define como: cualquier miembro del equipo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio de investigación para realizar procedimientos relevantes y/o tomar decisiones importantes relacionados con el estudio. De acuerdo a la ICH, el investigador principal debe mantener una lista apropiada de las personas calificadas a las cuales ha delegado tareas importantes relacionadas con el ensayo, así como supervisar la realización de las mismas. Sin embargo, en el único aspecto que se menciona expresamente al subinvestigador en la guía de ICH, es cuando se refieren a la de toma de decisiones médicas relacionadas con el estudio (23). En el recurso informativo, se utiliza la definición anteriormente brindada de sub-investigador por brindar también información sobre las responsabilidades del mismo y en el apartado de responsabilidades se menciona que este asume tareas técnicas como procedimientos, pruebas y evaluaciones médicas, que requieren de experiencia especial.

El coordinador de un ensayo clínico, es la persona debidamente capacitada responsable de llevar a cabo procedimientos administrativos y algunos procedimientos operativos de los estudios clínicos en cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, bajo la dirección del investigador. Son responsabilidades del coordinador, entre otras:



colaborar con el investigador para preparar los documentos normativos de solicitud de aprobación del estudio clínico, colaborar con el desarrollo de materiales y herramientas necesarias para capacitar adecuadamente al personal del estudio, establecer y organizar los archivos del estudio clínico, entre otras responsabilidades (59). En el material informativo se utiliza la definición anterior debido a que contempla el apego que debe tener este profesional a las Buenas Prácticas Clínicas y que sus actuaciones están bajo la dirección del investigador. Además, como responsabilidades del coordinador se mencionan: sometimiento de documentos del estudio ante el comité de ética, organizar la documentación y archivos del estudio clínico y coordinar las actividades de los investigadores y los participantes.

Otro profesional de la salud que juega un papel muy importante en el equipo de investigación es el profesional de enfermería, el cual tiene un enfoque central en la atención de los participantes del estudio. Además de la administración y coordinación del estudio clínico, el enfermero puede responsabilizarse de: brindar y coordinar la atención al participante del estudio, educar al equipo de investigación y colaboradores de forma continua, educar al participante y sus allegados sobre distintos aspectos de la enfermedad, del estudio clínico y otros aspectos relevantes para el paciente (60).

El farmacéutico cumple tareas relevantes en el equipo de investigación, ya que, como experto en medicamentos con fines terapéuticos en el ser humano, puede contribuir de distintas formas en el proceso de investigación. El farmacéutico puede utilizar su experiencia y colaborar directamente en aspectos farmacéuticos, como la composición del medicamento, la supervisión de indicaciones, dosis, administración, contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de los medicamentos en investigación. Aunado a lo anterior, los farmacéuticos son los responsables de conseguir una correcta distribución (recepción, dispensación) y control de los productos en investigación (59). Para cualquiera de las funciones mencionadas, el farmacéutico debe estar familiarizado con los documentos del estudio, ya que en estos se incluyen los requisitos reglamentarios, éticos y legales que deben cumplirse (61).

La Ley Reguladora de Investigación Biomédica define al patrocinador como el individuo, compañía, entidad u organización pública o privada, nacional o extranjera,

que toma la responsabilidad del inicio, la administración, el financiamiento y la publicación de los resultados de una investigación, y que además asume la cobertura de costos e indemnizaciones. De acuerdo a esta ley, el patrocinador es responsable entre otras cosas de: selección adecuada del investigador, supervisar la conducción de las investigaciones, ejecutar un sistema de estándares de calidad y poner a disposición de los participantes la información que se considere relevante para la salud de los mismos (62).

El monitor de un estudio clínico sirve de vínculo entre el patrocinador y el investigador principal y debe asegurarse que el estudio sea conducido y documentado apropiadamente. Entre sus responsabilidades, el monitor debe visitar al investigador antes durante y después del estudio para comprobar el cumplimiento del protocolo; garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, asegurar que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los participantes antes de su inclusión en el estudio clínico, entre muchas otras funciones (59).

El comité de ética es un organismo independiente constituido por profesionales de la salud y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un estudio clínico. El comité de ética es responsable de proporcionar garantía pública mediante la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del estudio clínico, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los participantes del estudio (23).

Por último, se menciona al sujeto o participante del estudio clínico. La ICH lo define como el individuo que participa en un estudio clínico, recibiendo el medicamento en investigación o actuando como control. Entre las responsabilidades del participante de un estudio clínico se pueden mencionar las siguientes: Lectura del consentimiento informado y otros documentos, hacer las preguntas si no comprende algo del estudio, sus derechos y responsabilidades; saber cuándo comienza y termina el estudio, seguir las instrucciones de todos los procedimientos incluidos en el protocolo, asistir a las citas médicas programadas, reportar síntomas u otros problemas que experimente

durante el estudio, proveer respuestas veraces a las preguntas formuladas a lo largo del estudio e informar al equipo si decide retirarse del estudio (60).

Según el cronograma propuesto por la compañía, la difusión de este material se realizará en octubre del 2019.

## Contenidos propuestos para futuras publicaciones sobre investigación clínica en Redes Sociales de la compañía

De los temas revisados para la elaboración de los boletines informativos *Brain School*, se adaptaron textos para ser utilizados en futuras publicaciones en redes sociales. El encargado de comunicación de la compañía validó la extensión y el contenido de los mensajes propuestos.

<b>Publicación</b>	<b>Contenido</b>
1	¿Sabés que es un estudio clínico? Es la forma con la que los investigadores comprueban si un nuevo tratamiento tiene el efecto deseado y además, es seguro para las personas (29,63).
2	En un ensayo clínico se pueden estudiar (21): <ul style="list-style-type: none"><li>● Nuevos Medicamentos</li><li>● Nuevas combinaciones de medicamentos</li><li>● Dispositivos médicos</li><li>● Procedimientos médicos, entre otros.</li></ul>
3	Los estudios clínicos son realizados bajo estrictas normas nacionales e internacionales que aseguran la protección y seguridad de los participantes (64).
4	¿Quiénes participan en los estudios clínicos? Algunos estudios clínicos buscan participantes con la enfermedad que se desea estudiar, mientras que otros buscan voluntarios sanos (65).
5	Un <b>voluntario sano</b> es una persona sin problemas de salud conocidos, que participa de forma voluntaria e informada en el estudio clínico para probar un nuevo tratamiento (53).
6	Un <b>participante</b> es una persona que tiene un problema de salud específico y participa de forma voluntaria e informada en

	<p>el estudio clínico para encontrar mejores maneras de comprender, diagnosticar o tratar esa enfermedad (53).</p>
7	<p>Las personas participan en los ensayos clínicos por varias razones. Los voluntarios sanos participan para ayudar a otros y contribuir al avance de la ciencia. Los participantes con una enfermedad también participan para ayudar a otros, pero además existe la posibilidad de que reciban un tratamiento nuevo y cuenten con el cuidado y la atención adicional del personal del ensayo clínico (53).</p>
8	<p>Todos los ensayos clínicos tienen pautas o reglas sobre quiénes pueden participar. Estas se conocen como criterios de inclusión y de exclusión (64).</p>
9	<p>Los criterios de inclusión permiten que una persona participe en un estudio clínico. Los criterios de exclusión, por el contrario, impiden que una persona pueda participar en dicha investigación (65).</p>
10	<p>Algunos de los factores que pueden ser tomados en cuenta para participar en un estudio clínico son: edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, medicamentos que ha utilizado anteriormente, entre otros (65).</p>
11	<p>El investigador principal es la persona calificada, responsable de la realización ética del estudio clínico. Generalmente es un médico especialista (65).</p>
12	<p>¿Qué se busca en un estudio clínico?</p> <p>El objetivo principal de un estudio clínico es conocer la capacidad del medicamento en investigación de producir un efecto deseado (66).</p> <p>Los objetivos secundarios buscan conocer aspectos de seguridad del medicamento (66).</p>

13	<p>¿Conocés los beneficios de participar en estudio clínico?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ayudar a otras personas mediante contribución al conocimiento médico.</li> <li>2. Acceso a tratamientos que aún no están disponibles.</li> <li>3. Tener más opciones de tratamiento para una enfermedad.</li> <li>4. Acceso a atención médica constante y de calidad.</li> <li>5. Tener un papel activo en el cuidado de su salud.</li> </ol>
14	<p>Los estudios clínicos se llevan a cabo en una serie de pasos o “fases”. Cada fase tiene un propósito diferente y ayuda a los investigadores a responder distintas preguntas.</p>
15	<p>Las fases en el desarrollo de un medicamento son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fase Preclínica</li> <li>● Fase I</li> <li>● Fase II</li> <li>● Fase III</li> <li>● Fase IV</li> </ul>
16	<p>Desde la fase preclínica hasta que se da la aprobación para la venta del medicamento, transcurren en promedio de 10 a 13 años (67).</p>
17	<p>Fase Preclínica: ¿Se puede utilizar el medicamento en seres humanos?</p> <p>En la fase preclínica, se realizan pruebas de laboratorio y en animales para conocer las propiedades químicas, biológicas y de seguridad del medicamento en investigación (68).</p>
18	<p>Fase I: ¿El medicamento es seguro?</p> <p>En los estudios Fase I, el medicamento es probado por primera vez en seres humanos, en este caso voluntarios sanos. Se desea determinar qué cantidad del medicamento puede administrarse de forma segura y cual es la mejor vía</p>

	para administrarlo, por ejemplo tomado o inyectado (66,69).
19	<p>Fase II: ¿Tiene el medicamento el efecto deseado?</p> <p>En los estudios fase II, el medicamento es probado en participantes enfermos, esta vez en una mayor cantidad de personas. Se busca conocer la capacidad del medicamento para producir el efecto deseado y al igual que en los estudios fase I, determinar la seguridad del mismo a corto plazo (67,69).</p>
20	<p>Fase III: ¿Es el nuevo medicamento mejor que los tratamientos que se encuentran disponibles?</p> <p>Son estudios en grupos de cientos participantes enfermos que permiten comparar el medicamento en investigación contra el mejor tratamiento disponible para la enfermedad estudiada. Estos estudios suelen realizarse simultáneamente en múltiples sitios de investigación alrededor del mundo (67,69).</p>
21	<p>Fase IV: ¿Qué más se necesita saber del medicamento?</p> <p>En los estudios fase IV, el medicamento cuyo uso ya ha sido aprobado por las autoridades competentes, a menudo es observado durante un largo periodo de tiempo con el fin de conocer más a fondo aspectos de seguridad del mismo. Estos estudios pueden involucrar a miles de pacientes a nivel mundial y son por lo general, el tipo de estudio clínico más seguro pues el medicamento ha sido estudiado, en gran medida, hasta este punto (67,69).</p>

## Compendio de preguntas frecuentemente realizadas a organizaciones involucradas en investigación clínica.

Para la compilación de las preguntas y respuestas que conforman este compendio, se accedió las páginas web de distintas instituciones u organizaciones relacionadas con investigación clínica, se buscó la sección de Preguntas Frecuentes o FAQs (*Frequently Asked Questions*) y se verificó la validez de la información encontrada utilizando el test CARP. Este método permite determinar la fiabilidad de la información mediante cuatro criterios: actualidad, autoría, relevancia y finalidad de la información. Todas las páginas utilizadas en este compendio cumplen con estos criterios, por lo que la información mostrada a continuación puede utilizarse para resolver las interrogantes de las personas interesadas en investigación clínica.

### **1. ¿Qué es un estudio clínico?**

Un estudio clínico es una investigación que utiliza seres humanos voluntarios, también llamados participantes, con el fin de contribuir al conocimiento médico (34,70–72) .

### **2. ¿Todos los estudios clínicos son iguales?**

No, existen dos tipos principales de estudios clínicos: los estudios intervencionales y los estudios observacionales (71). En los estudios intervencionales se administra un tratamiento específico y el investigador mide los resultados obtenidos. En los estudios observacionales, no se administra ningún tratamiento específico; el participante es observado por el equipo de investigación y cualquier cambio en su condición médica es controlada de cerca.

### **3. ¿Quién realiza los estudios clínicos?**

Cada estudio clínico es llevado a cabo por un investigador principal, que a menudo es un médico. Los estudios clínicos también tienen un equipo de investigación que puede incluir: médicos, farmacéuticos, enfermeras, trabajadores sociales, y otros profesionales de la salud (71).



#### **4. ¿Dónde se realizan los estudios clínicos?**

Los estudios clínicos pueden realizarse en muchos lugares, incluidos hospitales, universidades, consultorios médicos y clínicas comunitarias. La ubicación depende de quién esté realizando el estudio (71,73).

#### **5. ¿Cuánto dura un estudio clínico?**

La duración de un estudio clínico varía, dependiendo de lo que se esté estudiando. Antes de inscribirse en un estudio, los participantes son informados de cuánto tiempo durará el estudio clínico (71).

#### **6. ¿Por qué se realizan estudios clínicos?**

En general, los estudios clínicos están diseñados para contribuir al conocimiento médico relacionado con tratamientos, diagnóstico y prevención de enfermedades. Algunas de las razones más comunes para realizar un estudio clínico son (71):

- Evaluar una o más intervenciones (por ejemplo, medicamentos, dispositivos biomédicos, nuevos enfoques de cirugía u otras terapias) con el fin de tratar una enfermedad o condición específica.
- Encontrar formas de prevenir el inicio o la recurrencia de una enfermedad. Puede incluir medicamentos, vacunas, cambios en el estilo de vida u otros enfoques.
- Buscar nuevas formas de identificar o diagnosticar una enfermedad o afección en particular.
- Explorar y medir nuevas formas de mejorar la calidad de vida a través de medidas de apoyo para las personas con enfermedades crónicas.

#### **7. ¿Quién puede participar en un estudio clínico?**

Los estudios clínicos tienen lineamientos que describen quiénes pueden participar. Algunos estudios de investigación buscan participantes que tengan las enfermedades o afecciones que se quieren estudiar, mientras que otros buscan participantes sanos. Los factores que permiten que alguien participe en un estudio clínico se llaman criterios

de inclusión, y los factores que descalifican a alguien para participar se llaman criterios de exclusión. Se basan en características como la edad, el sexo, el tipo y la etapa de una enfermedad, los tratamientos que ha utilizado y otras afecciones médicas (71–73).

### **7. ¿De dónde vienen las ideas para los ensayos clínicos?**

Las ideas para los estudios clínicos generalmente provienen de investigadores que pueden trabajar en compañías farmacéuticas, universidades, hospitales o en programas gubernamentales. Después de que los investigadores prueban nuevas terapias o procedimientos en el laboratorio y en estudios con animales, los tratamientos experimentales más prometedores se trasladan a los estudios clínicos (34).

### **8. ¿Cuáles son los beneficios de participar en un estudio clínico?**

Los posibles beneficios para los participantes, que resultan comunes en la mayoría de ensayos clínicos son: (31,36,37)

- Ayudar a otros contribuyendo a la investigación médica.
- El posible acceso a tratamientos que aún no están disponibles.
- Aumento del número total de opciones de tratamientos disponibles, por ejemplo, cuando ninguno de los tratamientos disponibles ha funcionado o no se toleran los efectos secundarios de los mismos (34).
- Mayor atención por parte de un equipo de profesionales y un monitoreo más detallado de su condición y de los posibles efectos secundarios del tratamiento, permitiendo actuar de forma rápida si estos llegaran a ocurrir.
- Mayor control sobre situación y una participación más activa en el cuidado de su salud.

### **9. ¿A cuáles riesgos me expongo al participar en un estudio clínico?**

Cada estudio clínico tiene sus propios riesgos, dependiendo del tipo de ensayo y lo que se está investigando. Los posibles riesgos de un estudio clínico son:

- El nuevo tratamiento puede causar reacciones adversas graves (31).

- Es posible que el nuevo tratamiento no funcione o que no sea mejor que el tratamiento estándar (31).
- Usted puede NO ser parte del grupo de tratamiento (o grupo experimental) que recibe el nuevo tratamiento. En su lugar, puede ser parte del grupo de control, lo que significa que recibe el tratamiento estándar o un placebo sin actividad biológica (31).

### **10. ¿Qué es un placebo?**

Un placebo es una sustancia o tratamiento inactivo que tiene el mismo aspecto y se administra de la misma manera que el medicamento que se está probando. Los efectos del medicamento en investigación se comparan con los efectos del placebo (40).

### **11. ¿Qué son las fases de los estudios clínicos?**

Los ensayos clínicos generalmente se llevan a cabo en una serie de pasos, llamados "fases". Cada fase está diseñada para responder a una pregunta de investigación separada. Los ensayos de fase I evalúan la seguridad. Los ensayos de fase II miden la capacidad de fármaco de producir el efecto deseado. Los ensayos de fase III prueban el nuevo medicamento contra el mejor tratamiento existente (a menudo denominado el estándar de atención). Los ensayos de fase IV se llevan a cabo para evaluar aún más los nuevos usos o los efectos a largo plazo del tratamiento (40,72).

### **12. ¿Quién paga los estudios clínicos?**

Los ensayos clínicos están patrocinados o financiados por una variedad de organizaciones o individuos, como médicos, instituciones médicas, fundaciones, grupos voluntarios, compañías farmacéuticas, organismos gubernamentales, entre otros (74).

Cada estudio es diferente, pero el patrocinador del mismo generalmente paga todos los costos relacionados con la investigación. El patrocinador también puede pagar el costo asociado con cualquier prueba especial o visita adicional al médico que se requiera (75,76).

### **13. ¿Se puede participar en más de un estudio clínico a la vez?**

Como regla general, los pacientes pueden inscribirse en un solo ensayo clínico a la vez. Esto se debe a que los ensayos están diseñados para centrarse en una terapia específica o un régimen de tratamiento. La participación en múltiples ensayos dificultaría a los investigadores identificar los riesgos y beneficios de cada terapia por sí solo (77). Pero se permite que una vez terminado un estudio los voluntarios puedan participar en otro, siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión del segundo, también se permite que el paciente se enrole en un segundo estudio siempre y cuando este sea observacional, pero no intervencional (78).

### **14. ¿Qué es un tratamiento de investigación?**

Se considera que un tratamiento o procedimiento es de investigación si se está probando en personas, pero aún no ha sido aprobado por las Autoridades de Salud para poder utilizarlo en la práctica clínica de rutina (40).

### **15. ¿Al ingresar a un estudio clínico, es seguro que recibiré el medicamento en investigación?**

No, en los estudios clínicos aleatorizados, los participantes son asignados al azar a recibir el medicamento en investigación o el tratamiento estándar y/o placebo.

### **16. ¿Qué es un control o un grupo control?**

El control es el grupo de participantes que después de la asignación aleatoria recibirá el estándar de tratamiento y no el medicamento en investigación (40).

### **17. ¿Me informarán que tratamiento recibiré?**

Dependiendo del diseño del estudio. En los estudios clínicos abiertos el participante conocerá el tratamiento que le fue asignado; en un estudio simple ciego, solo el participante desconoce a qué grupo pertenece y en un estudio doble ciego, ni el participante ni el investigador conocen quien está obteniendo el medicamento en estudio y quién está recibiendo el estándar de tratamiento y/o placebo. Lo anterior se conoce como técnicas de enmascaramiento (70,72).

### **15. ¿Qué debo saber antes de participar en un estudio clínico?**

El investigador, o el médico del estudio clínico, proporcionará información detallada sobre el ensayo para que usted pueda decidir si desea participar o no. El proceso de comprensión de los riesgos y beneficios de un estudio clínico se conoce como consentimiento informado. El médico continuará manteniéndolo informado a lo largo del estudio y le proporcionará información actualizada (79).

### **16. ¿Está mi vida en riesgo en un estudio clínico?**

Los estudios clínicos, al igual que la atención médica de rutina y las actividades de la vida diaria, tienen algunos riesgos. Al comparar los riesgos de la investigación, hay dos factores importantes que se deben considerar: La posibilidad de sufrir algún daño y la gravedad del daño sufrido (65).

La mayoría de los estudios clínicos tienen el riesgo de molestias leves, que duran sólo un tiempo corto. Sin embargo, algunos participantes pueden tener complicaciones que requieran atención médica. En casos raros, los participantes han sido perjudicados gravemente o han muerto a causa de su participación en el estudio clínico (65).

### **17. ¿Puedo retirarme de un ensayo clínico después de que haya comenzado?**

Usted tiene derecho a abandonar un estudio clínico en cualquier momento y por cualquier motivo. No tiene que dar razones (80).

Una vez tomada la decisión de retirarse del estudio, puede decidir junto al equipo médico cuál es su mejor opción de tratamiento para su condición, además el equipo de investigación podría pedir mantenerlo en observación por cierto periodo de tiempo para determinar los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento (80).

### **18. ¿A quién le consulto si me siento mal, al médico del estudio o al médico de cabecera?**

El médico investigador puede comunicarse con su médico de cabecera para decirle que está participando en un ensayo clínico. Esto depende del tipo de prueba y puede

que no siempre sea necesario. Si es necesario transmitir los detalles específicos de su estudio, el médico le pedirá su permiso para hacerlo. También se le preguntará si le importa que su médico de hospital se comunique con su médico de cabecera sobre su participación. Lo que permitirá que usted consulte con su médico de cabecera y que a su vez el médico del estudio esté al tanto de los problemas de salud que usted presente (80,81).

### **19. ¿Pueden los niños participar en ensayos clínicos?**

Si. Los niños son una población única con diferencias de desarrollo y fisiológicas distintas de los adultos. Los ensayos clínicos en niños son esenciales para desarrollar terapias e intervenciones empíricamente, verificadas por edad, para determinar y mejorar el tratamiento médico disponible (82).

En la mayoría de los países es el padre o tutor del niño quien debe proporcionar un consentimiento informado en nombre de este (83).

## CONCLUSIONES

La industria farmacéutica puede tener un rol activo en el proceso de capacitación sobre aspectos metodológicos básicos de la investigación clínica, mediante la propuesta y diseño de materiales, módulos, publicaciones u otros que permitan aumentar el conocimiento sobre este tema y esclarecer las ideas erróneas que existen al respecto, tanto en los profesionales de salud como en público en general.

Los cinco recursos informativos *Brain School* elaborados con los que se abordaron temas específicos sobre investigación clínica, fueron posible primeramente por la revisión bibliográfica pertinente sobre los tópicos propuestos y en segundo lugar por la adaptación del contenido y el diseño de los materiales, lo que permitió tener como resultado boletines visualmente atractivos y con mensajes claros y concisos.

Se adaptó contenido sobre investigación clínica para 21 futuras publicaciones en redes sociales de la compañía. Debido a la variedad de personas que pueden acceder y visualizar una publicación en Redes Sociales, es necesario adaptar los temas que se desean transmitir, utilizando un lenguaje simple, con términos cortos y concisos que permitan la fácil comprensión de los mensajes.

Se realizó un compendio de preguntas y respuestas rápidas sobre investigación clínica, basada en información de páginas web cuya validez fue determinada mediante la aplicación del test CARP. Contar con este compendio permite responder de forma ágil y certera las posibles consultas relacionadas al tema de investigación clínica que se realicen por diversos medios.

## RECOMENDACIONES

- Crear una lista de difusión con todos los integrantes de los sitios de investigación, con el fin de abarcar a otros profesionales de la salud en el proceso educativo sobre investigación cl.
- Recomendar a los investigadores principales de los estudios que difundan los materiales educativos que les son enviados por la compañía a colegas de atención primaria u otros médicos especialistas que estén interesados en participar en investigación clínica, ya sea como médicos referidores, o bien, como parte del sitio de investigación.
- Compartir resultados de otros estudios clínicos que Roche haya finalizado, con el fin de aumentar el interés por el área de investigación clínica y dar a conocer el impacto de esta actividad en la salud de las personas.
- Trabajar de la mano con el encargado de comunicación y relaciones públicas de la compañía, así como con el apoyo de un diseñador gráfico con el fin de crear y difundir materiales pertinentes, novedosos y atractivos que permitan un acercamiento de la población meta a los temas planteados.
- Agregar un instrumento que permita evaluar los materiales difundidos para conocer si los mismos fueron de utilidad y atractivos para el destinatario. Se recomienda adjuntar una pequeña encuesta, sin embargo, no en forma de vínculo pues muy pocas personas acceden a los mismos.
- Validar a lo interno de la compañía los materiales elaborados, con un panel de profesionales con experiencia en investigación clínica, utilizando una herramienta creada para este fin.
- Difundir periódicamente a lo interno de la compañía, material sobre investigación clínica, para que los colaboradores tengan noción de las generalidades de los estudios clínicos, ya que esta es una de las áreas que caracteriza a la compañía a nivel regional.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Inicio | Farmacia [Internet]. [citado el 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/>
2. Licenciatura en Farmacia | Farmacia [Internet]. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/node/91>
3. Universidad de Costa Rica. Reglamento de Trabajos Finales de Graduación [Internet]. 1980. Disponible en: [http://www.cu.ucr.ac.cr/normativ/trabajos\\_finales\\_graduacion.pdf](http://www.cu.ucr.ac.cr/normativ/trabajos_finales_graduacion.pdf)
4. noticias.universia.net.mx. Por qué es importante hacer una práctica profesional [Internet]. Noticias Universia México. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://noticias.universia.net.mx/consejos-profesionales/noticia/2015/12/23/1134964/importante-hacer-practica-profesional.html>
5. Rolfo C, Caglevic C, Bretel D, Hong D, Ruez LE, Cardona AF, et al. Cancer clinical research in Latin America: current situation and opportunities. Expert opinion from the first ESMO workshop on clinical trials, Lima, 2015. ESMO Open. 2016;1(4):e000055.
6. Baer AR, Michaels M, Good MJ, Schapira L. Engaging Referring Physicians in the Clinical Trial Process. J Oncol Pract. 2012;8(1):e8–10.
7. Costa Rica regresa a la investigación clínica [Internet]. La Nación, Grupo Nación. [citado el 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.nacion.com/opinion/foros/costa-rica-regresa-a-la-investigacion-clinica/ZVXVO4HZZJC3RFKIV7JX7FUJXQ/story/>
8. Ley Reguladora de Investigación Biomédica. 9234. Sec. Artículo 84. Utilización indebida de información privilegiada, 2014.

9. Weigmann K. The ethics of global clinical trials. *EMBO Rep.* 2015;16(5):566–70.
10. Rahman S, Majumder MAA, Shaban SF, Rahman N, Ahmed M, Abdulrahman KB, et al. Physician participation in clinical research and trials: issues and approaches. *Adv Med Educ Pract.* 2011;2:85–93.
11. Program I of M (US) C on CCT and the NCG, Nass SJ, Moses HL, Mendelsohn J. Physician and Patient Participation in Cancer Clinical Trials [Internet]. National Academies Press (US); 2010 [citado el 27 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220370/>
12. Fischer BA. A Summary of Important Documents in the Field of Research Ethics. *Schizophr Bull.* 2006;32(1):69–80.
13. The Declaration of Helsinki in relation to Medical Research: Historical and Current Perspectives [Internet]. ResearchGate. [citado el 25 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/233980544\\_The\\_Declaration\\_of\\_Helsinki\\_in\\_relation\\_to\\_Medical\\_Research\\_Historical\\_and\\_Current\\_Perspectives](https://www.researchgate.net/publication/233980544_The_Declaration_of_Helsinki_in_relation_to_Medical_Research_Historical_and_Current_Perspectives)
14. Mandal J, Acharya S, Parija SC. Ethics in human research. *Trop Parasitol.* 2011;1(1):2–3.
15. McGraw MJ, editor. Principles of good clinical practice. London; Chicago: Pharmaceutical Press; 2010. 256 p. (Pharmacy business administration series).
16. Moreno JD, Schmidt U, Joffe S. The Nuremberg Code 70 Years Later. *JAMA.* 2017;318(9):795–6.
17. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.
18. Kao A. Revising the Declaration of Helsinki. *AMA J Ethics* [Internet]. 2001 [citado el 25 de febrero de 2019];3(2). Disponible en: <https://journalofethics.ama-assn.org/article/revising-declaration-helsinki/2001-02>

19. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. Bull World Health Organ. 2008;86(8):650–2.
20. Sims J. A Brief Review of the Belmont Report. Dimens Crit Care Nurs. 2010;29(4):173–4.
21. Macrae DJ. The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS) Guidelines on Ethics of Clinical Trials. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(2):176–9.
22. Delden JJM van, Graaf R van der. Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. JAMA. 2017;317(2):135–6.
23. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2) [Internet]. 2016 nov. Disponible en: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf)
24. World Health Organization. The Impact of Implementation of ICH Guidelines in Non-ICH Countries [Internet]. 2001 [citado el 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2993e/h2993e.pdf>
25. Glossary of Terms on Clinical Trials For Patient Engagment Advisory Committee Meeting [Internet]. [citado el 14 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/108378/download>
26. Younger E, Wittet S, Hooks C, Lasher H. Guía para el diseño y elaboración de materiales informativos sobre vacunación y salud infantil. Children’s Vaccine Program at Path; 2001.
27. Evaluating Sources (CARP Test) :: NU Library [Internet]. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://library.northwestu.edu/carp-test/>

28. Dept IUF. Guides: Determine Credibility (Evaluating): CRAAP (Currency, Relevance, Authority, Accuracy, Purpose) [Internet]. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: [//guides.library.illinoisstate.edu/evaluating/craap](http://guides.library.illinoisstate.edu/evaluating/craap)
29. OMS | Bienvenido a la ICTRP de la OMS [Internet]. WHO. [citado el 8 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/es/>
30. What Are Clinical Trials and Studies? [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 6 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies>
31. Clinical Trials: Benefits, Risks, and Safety [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 6 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/clinical-trials-benefits-risks-and-safety>
32. Lo básico de los estudios clínicos [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/estudios-clinicos/lo-que-usted-necesita-saber/aspectos-basicos-sobre-estudios-clinicos.html>
33. Pascual MA, Fors MM, Jiménez G, López I, Torres A. Public health approach of clinical trials: Cuban's experience of research translation into clinical practice. BMC Health Serv Res. 2014;14(Suppl 2):P149.
34. Commissioner O of the. Clinical Research Versus Medical Treatment [Internet]. FDA. 2018 [citado el 8 de mayo de 2019]. Disponible en: [/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/clinical-research-versus-medical-treatment](http://patients/clinical-trials-what-patients-need-know/clinical-research-versus-medical-treatment)
35. Elsevier. Why it's time to publish research "failures" [Internet]. Elsevier Connect. [citado el 9 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/connect/scientists-we-want-your-negative-results-too>
36. Benefits and Risks of Participating in a Clinical Trial [Internet]. Breastcancer.org. [citado el 6 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.breastcancer.org/treatment/clinical\\_trials/benefits\\_risks](https://www.breastcancer.org/treatment/clinical_trials/benefits_risks)

37. Tomar decisiones sobre los estudios clínicos [Internet]. [citado el 8 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/estudios-clinicos/lo-que-usted-necesita-saber/quien-lleva-a-cabo-los-estudios-clinicos.html>
38. Why be an Investigator [Internet]. Clinical Trials. [citado el 6 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.com/investigators/advantages/>
39. Search of: roche | Recruiting Studies | Interventional Studies | Industry - Results on Map - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 19 de junio de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=852&map.y=751&term=roche&recrs=a&type=Intr&fund=2&map=CA&mapw=1899>
40. FAQ: Clinical Trials [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.breastcancertrials.org/BCTIncludes/FAQs/ClinicalTrial.html>
41. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgrad Med.* 2011;123(5):194–204.
42. Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2017;3(4):651–7.
43. Sedgwick P. What are the four phases of clinical research trials? *BMJ.* 2014;348:g3727.
44. Mentz RJ, Peterson ED. Site Principal Investigators in Multicenter Clinical Trials: Appropriately Recognizing Key Contributors. *Circulation.* 2017;135(13):1185–7.
45. Evans SR. Fundamentals of clinical trial design. *J Exp Stroke Transl Med.* 2010;3(1):19–27.
46. Page SJ, Persch AC. Recruitment, Retention, and Blinding in Clinical Trials. *Am J Occup Ther.* 2013;67(2):154–61.
47. Evans SR. Clinical trial structures. *J Exp Stroke Transl Med.* 2010;3(1):8–18.

48. Guzmán Toro F. Bioética, derechos humanos y la investigación en seres humanos. Opción [Internet]. 2014 [citado el 12 de junio de 2019];30(73). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=31035398005>
49. Malik AY, Foster C. The revised Declaration of Helsinki: cosmetic or real change? J R Soc Med. 2016;109(5):184–9.
50. Miracle VA. The Belmont Report: The Triple Crown of Research Ethics. Dimens Crit Care Nurs. 2016;35(4):223.
51. Arango J, Chuck T, Ellenberg SS, Foltz B, Gorman C, Hinrichs H, et al. Good Clinical Practice Training: Identifying Key Elements and Strategies for Increasing Training Efficiency. Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4):480–6.
52. Why Are Placebos Important? [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 28 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/why-are-placebos-important>
53. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones para la Utilización de Placebo [Internet]. [citado el 11 de junio de 2019]. Disponible en: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/UsodePlacebo...pdf>
54. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10. 2000.
55. Durkalski-Mauldin VL, Brady KT. Clinical Trials. En: Greenberg RS, editor. Medical Epidemiology: Population Health and Effective Health Care, 5e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014 [citado el 31 de mayo de 2019]. Disponible en: [accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1108590235](http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1108590235)
56. Millum J, Grady C. The Ethics of Placebo-controlled Trials: Methodological Justifications. Contemp Clin Trials [Internet]. 2013 [citado el 11 de junio de 2019];36(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844122/>

57. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A [Internet]. 1994 [citado el 11 de junio de 2019]. Disponible en: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf)
58. World Health Organization. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products [Internet]. 1995. (WHO Technical Report Series). Report No.: 850. Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf>
59. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Normativa para la Regulación de Ensayos Clínicos en Humanos. Acuerdo Ministerial Número 82-2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/acuerdos?download=296%3Aacuerdo-ministerial-82-2019>
60. Ness EA, Royce C. Clinical Trials & the Role of the Oncology Clinical Trials Nurse. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(1):133.
61. Moreira Lima Gamboa M, Tesainer Brunetto A, Ferreira Dos Santos ME, Gregianin L. The pharmacists' role in clinical research. *Farm Hosp.* 2011;35(6):341–2.
62. Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. Ley Reguladora de Investigación Biomédica [Internet]. 9234 abr 25, 2014. Disponible en: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77070&nValor3=96424&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77070&nValor3=96424&strTipM=TC)
63. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [citado el 13 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
64. ¿Cómo se protege a los participantes en los estudios clínicos? [Internet]. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/estudios-clinicos/lo-que-usted-necesita-saber/proteccion-para-los-participantes-del-estudio.html>

65. NIMH » Los ensayos de investigación clínica y usted: preguntas y respuestas [Internet]. [citado el 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/los-ensayos-de-investigacion-clinica-y-usted-preguntas-y-respuestas/index.shtml>
66. Objetivos de un Ensayo Clínico - Roche Pacientes [Internet]. [citado el 13 de junio de 2019]. Disponible en: <https://rochepacientes.es/objetivos-de-un-ensayo-clinico/>
67. Fases de un Ensayo Clínico - Roche Pacientes [Internet]. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://rochepacientes.es/fases-de-un-ensayo-clinico/>
68. Commissioner O of the. Step 2: Preclinical Research. FDA [Internet]. 2019 [citado el 13 de junio de 2019]; Disponible en: <http://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-2-preclinical-research>
69. What are the phases of clinical trials? [Internet]. [citado el 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html>
70. NIH Clinical Center: FAQs About Clinical Studies [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://clinicalcenter.nih.gov/participate/faqaboutcs.html>
71. Learn About Clinical Studies - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 6 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>
72. Acerca de los ensayos clínicos [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado el 13 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/investigaci%C3%B3n-y-defensa/ensayos-cl%C3%ADnicos/acerca-de-los-ensayos-cl%C3%ADnicos>
73. Commissioner O of the. La investigación clínica versus el tratamiento médico. FDA [Internet]. 2019 [citado el 8 de junio de 2019]; Disponible en:



<http://www.fda.gov/patients/clinical-research-versus-medical-treatment/la-investigacion-clinica-versus-el-tratamiento-medico>

74. Understanding Clinical Trials: Frequently Asked Questions | BrainLine [Internet]. [citado el 14 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.brainline.org/article/understanding-clinical-trials-frequently-asked-questions>
75. Frequently Asked Questions about Clinical Trials | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [citado el 14 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/cancer-care/clinical-trials/frequently-asked-questions>
76. The Cost of Clinical Trials Frequently Asked Questions [Internet]. [citado el 14 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.pamf.org/cancercare/trials/cost.html#Who%20pays%20for%20the%20costs%20of%20a%20clinical%20trial?>
77. Frequently Asked Questions About Medical Research Studies [Internet]. Meridien Research. [citado el 19 de junio de 2019]. Disponible en: <https://meridienresearch.net/faq/>
78. Clinical Trials Basics – Foundation for Women’s Cancer [Internet]. [citado el 19 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.foundationforwomenscancer.org/clinical-trials/clinical-trials-basics/>
79. Knowledge Center [Internet]. Clinical Trials. [citado el 6 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.com/knowledge-center/>
80. Taking part in clinical trials [Internet]. [citado el 13 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.christie.nhs.uk/professionals/research/clinical-trials/taking-part-in-clinical-trials/>
81. Clinical trials: questions to ask | The Royal Marsden NHS Foundation Trust [Internet]. [citado el 13 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.royalmarsden.nhs.uk/about-royal-marsden/our-research/clinical->

trials/clinical-trials-questions-ask

82. Research with Children FAQs [Internet]. HHS.gov. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/guidance/faq/children-research/index.html>
83. WHO | Clinical Trials in Children [Internet]. WHO. [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/child/en/>