

COSTA RICA: Los Comités de Ética y la Protección de los Participantes en Investigación Biomédica

Nuria Homedes | Antonio Ugalde

Diciembre 2020



SALUD
Y FÁRMACOS

COSTA RICA: Los Comités de Ética y la Protección de los Participantes en Investigación Biomédica

Nuria Homedes | Antonio Ugalde

Diciembre 2020

Nuestro sincero agradecimiento a Albín Chaves, José Miguel Esquivel y Rafaela Sierra por su constante apoyo durante el trabajo de campo. Sin su generosa ayuda y hospitalidad este estudio no hubiera llegado a término.

Portada, contraportada y sugerencia de *layout* por Robert Brasil.

Salud y Fármacos ha hecho posible la financiación de esta publicación.



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Twitter y Facebook: @SaludyFarmacos

www.saludyfarmacos.org

ÍNDICE

ACRÓNIMOS	4
PRIMERA PARTE.....	6
1. Introducción.....	7
2. Metodología.....	8
3. Revisión Documental.....	9
3.1. Breve historia de la regulación de los ensayos clínicos en Costa Rica y de su cumplimiento ..	9
3.2. Los Comités de Ética en Investigación y el CONIS, hasta el 2010	22
3.3. Ley Reguladora de Investigación Biomédica (9234).....	25
3.4. La Regulación de la Ley de Investigación Biomédica 39061-S	34
3.5. Evolución de los ensayos clínicos en Costa Rica.....	38
SEGUNDA PARTE	40
Resultados del Trabajo de Campo	40
1. Características de los entrevistados	41
2. La reglamentación de la ley de investigación biomédica.....	42
3. Descripción y recursos de los CEIs incluidos en el estudio.....	45
3.1 Composición de los CEIs	46
3.2 Los miembros de los CEIs que representan a la comunidad	48
3.3 Motivación para participar en el CEI	49
3.4 Cursos de buenas prácticas clínicas.....	49
3.5 Recursos de los CEIs.....	50
4. Funcionamiento de los CEIs.....	51
4.1 Proceso de evaluación de los protocolos	51
4.2 Capacidad de los CEIs para hacer evaluación ético-científica	53
4.3 Evaluación de la seguridad del paciente, los eventos adversos y las pólizas de seguros	54
4.4 Posición frente a estudios de marketing.	56
4.5 Posición frente al acceso post-intervención.	56
4.6 El consentimiento informado.	57
5. Control de Calidad.....	58
6. Cómo y con quién se relacionan los CEIs	60
6.1 Relación con la industria.	60
6.2 Relación con los investigadores.	60
6.3 Relación con participantes.	61
6.4 Relación con los directores y dueños de los establecimientos en donde está ubicado el CEI.	62
6.5 Relación con los reguladores.....	62
7. Valor de los CEIs.....	63
8. Fortalezas y debilidades de los CEIs	63

9. Propuestas de fortalecimiento de los CEIs.....	65
9.1 Estrategias de fortalecimiento de la revisión ética de los ensayos clínicos propuestas por los entrevistados.	65
9.2 Reacción a las propuestas de fortalecimiento hechas por los entrevistadores.....	66
10. Consejo Nacional de Investigación en Salud o CONIS	67
10.1 Estructura del CONIS.	68
10.2 Recursos del CONIS.....	69
10.3 Funciones y desempeño del CONIS.	71
10.4 A modo de conclusión	74
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	77
ANEXOS.....	82
Anexo 1. Discurso de la Diputada María Eugenia Venegas Renauld en la Asamblea Legislativa, 7 de abril 2014. Expediente del Proyecto de Ley 17777, folios 5281-5286	82
Anexo 2. Hitos en la Regulación de la Experimentación en Seres Humanos en Costa Rica 1972- 2020	84

ACRÓNIMOS

ACIB	Asociación Costarricense de Investigación Biomédica
CCI	Comité Científico Interinstitucional
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
CEC	Comité Ético Científico
CECI	Consejo Ético Científico Institucional
CEI	Comité de Ética en Investigación
CENDEISS	Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social
CIBI	Comité Interinstitucional de Bioética e Investigación de la CCSS
CIMA	Hospital CIMA
CLOBI	Comités Locales de Bioética en Investigación de la CCSS
COIBI	Comité Institucional de Bioética en Investigación de la CCSS o CECI Central de la CCSS
CONARE	Consejo Nacional de Rectores
CONIS	Consejo Nacional de Investigación en Salud
EC	Ensayo clínico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> o Administración de Medicamentos y Alimentos de EE UU
FUCODOCSA	Fundación Costarricense para la Docencia en Ciencias de la Salud
IAFA	Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia
ICIC	Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas
ICMRT	<i>International Center for Medical Research and Training</i> o Centro Internacional de Investigación y Educación Médica
INCIENSA	Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud
INS	Instituto Nacional de Seguros
MS	Ministerio de Salud
NCI	Instituto Nacional del Cáncer de EE UU, o <i>National Cancer Institute</i>
NIH	Institutos Nacionales de Salud de EE UU, o <i>National Institutes of Health</i>
OAC	Organización de Administración por Contrato (en inglés <i>Site Management Organization</i>)
OIC	Organización de Investigación por Contrato (en inglés: <i>Contract Research Organization</i>)
PANI	Patronato Nacional de la Infancia
PEG	Proyecto Epidemiológico de Guanacaste
TEC	Instituto Tecnológico de Costa Rica
UCIMED	Universidad de Ciencias Médicas

UCR	Universidad de Costa Rica
UNA	Universidad Nacional
UTIB	Unidad Técnica de Investigación Biomédica
VPH	Virus del Papiloma Humano



PRIMERA PARTE

1. Introducción

Costa Rica es un país de 5 millones de habitantes, cuyo sistema público de salud, la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), cubre al 98% de la población y destaca por la calidad de sus profesionales e infraestructura. La CCSS tiene autonomía administrativa, pero sus regulaciones internas no pueden contradecir las regulaciones del Ministerio de Salud, que es quién alberga al ente regulador de los ensayos clínicos, el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS).

Los primeros ensayos clínicos datan de 1962 y la primera regulación se emitió en 1972, mucho antes que en el resto de los países Latinoamericanos; en 1976 la Asamblea legislativa aprobó un proyecto de ley que regulaba la investigación clínica que fue vetado por el presidente. En este país relativamente pequeño se ha realizado una cantidad desproporcionada de ensayos clínicos, sobre todo en población pediátrica, y desde principios de la década de 1990s ha habido empresas privadas con patrocinio extranjero que han liderado esta actividad. Los investigadores principales solían ser médicos prominentes, la mayoría de los cuales trabajaban simultáneamente en la CCSS y en el sector privado, y que por su reputación y conexiones políticas escapaban al escrutinio público.

Hasta mediados de los 90s, los investigadores involucrados en ensayos clínicos reclutaban e ingresaban a sus pacientes en la infraestructura pública, es decir que durante esa época la CCSS subsidiaba los estudios patrocinados por la industria farmacéutica. A finales del siglo pasado, el gobierno y los ejecutivos de la CCSS trataron de controlar esos abusos. En la actualidad, los empleados de la CCSS reclutan encubiertamente a la mayor parte de los participantes en ensayos clínicos en el sector público, los refieren al sector privado y, aunque quizás en menor escala que en épocas anteriores, se siguen utilizando instalaciones y suministros de la CCSS en la ejecución de ensayos clínicos que gestiona el sector privado. Para esto, los empleados de la CCSS se apoyan en la promoción de los protocolos de ensayos clínicos que aparece en los medios de comunicación y en volantes que enseñan a los pacientes.

En términos generales, el Ministerio de Salud de Costa Rica ha estado apoyando los intereses de la industria y de los investigadores clínicos que tienen patrocinio extranjero. Sin embargo, al ser un país democrático, los ensayos clínicos, implementados por entidades con ánimo de lucro con la ayuda de profesionales y beneficiarios del sector público, así como la gestión de los eventos adversos y las muertes vinculadas a estos ensayos, han generado controversia.

En reiteradas ocasiones diputados de la Asamblea Legislativa, en parte en respuesta a las presiones de individuos y grupos interesados en estos temas han intentado regular los ensayos clínicos y así proteger a los pacientes y a la infraestructura pública de salud. La CCSS ha adoptado una posición ambigua: por una parte, algunos de sus líderes tienen interés en que se haga investigación y algunos de sus médicos se enriquecen trabajando como investigadores en el sector privado, pero también hay otros profesionales de la salud que defienden los intereses institucionales.

En febrero de 2010, en respuesta a la solicitud que el Diputado de la Asamblea Legislativa y abogado José Miguel Corrales hizo en 2003, la Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia (también conocida como Sala Cuarta) declaró que los ensayos clínicos eran inconstitucionales “por violación del principio de reserva de la ley en materia de derechos fundamentales”, es decir porque no había una ley que regulara la investigación en seres humanos, solo existían decretos ejecutivos. Esta decisión detonó la elaboración de varios proyectos de ley, y después de un proceso largo, en abril de 2014 la Asamblea Legislativa aprobó la Ley de Investigación Biomédica (Ley no. 9234) y el Ministerio de Salud la reguló un año más tarde. Entre febrero de 2010 y abril 2014, estuvo prohibido iniciar ensayos clínicos en el país. En este momento (diciembre 2020), Costa Rica y Panamá son los únicos países de América Latina que cuentan con una Ley que regula los ensayos clínicos. Una ley consigue una mayor estabilidad administrativa que los decretos ejecutivos, los cuales pueden ser fácilmente modificados con los cambios políticos. Además, la violación de una ley puede tener consecuencias penales más serias.

Actualmente, los ensayos clínicos solo se pueden hacer en el sector privado, porque la CCSS (noviembre 2020), aún no ha aprobado el reglamento interno para la implementación de la ley. La Junta directiva de la CCSS está dividida, la fracción que incluye a su director ejecutivo, el Dr. Román Macaya quiere promover la investigación clínica en el país y permitir el uso de los expedientes clínicos de la institución, y a tal fin ha establecido convenios con el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU (NCI); pero hay funcionarios y grupos de la sociedad civil que se oponen a la utilización de los expedientes y de la infraestructura pública para beneficio de organizaciones privadas y médicos empleados de la CCSS que en su tiempo libre implementan ensayos clínicos. Algunos abogados y exlegisladores consideran que la Constitución de la CCSS impide que se hagan ensayos clínicos en la institución, porque los recursos públicos solo pueden utilizarse para promover y restaurar la salud de los afiliados.

Cuando en 2010 se prohibió el inicio de nuevos ensayos clínicos, esa actividad disminuyó considerablemente. Sin embargo, los autores del presente informe consideraron que era importante indagar el proceso que llevó a la aprobación de una ley que regulara la investigación biomédica, la primera en un país de la región con una larga historia democrática y de ensayos clínicos, y su impacto en los Comités de Ética en Investigación (CEIs), que en Costa Rica se conocen como Comités Ético Científicos (CECs) y en algún momento se llamaron Comités Ético Científicos Institucionales (CECIs). En este documento, y para homogeneizar la terminología con los informes de los otros países que ha participado en el proyecto que examina el rol de los Comités de Ética en Investigación utilizaremos el acrónimo CEI para referirnos a los comités responsables de aprobar los ensayos clínicos.

2. Metodología

Para la elaboración del presente documento, se recopiló y analizó la literatura disponible sobre los ensayos clínicos con patrocinio extranjero que se han hecho en Costa Rica y los CEIs costarricenses; así como los documentos relacionados con la elaboración de la ley de investigación biomédica y los reglamentos vigentes. Además, Antonio Ugalde y Núria Homedes entrevistaron,

durante la semana del 4 al 12 de marzo de 2019 y la del 9 al 16 de febrero de 2020 a miembros de CEIs, del Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) y a personas que participaron en el proceso de elaboración de la ley de investigación biomédica y en su regulación.

En este documento, tras hacer un breve recorrido histórico de la evolución de los ensayos clínicos y su regulación, se analiza la ley de Investigación Biomédica vigente y su reglamento, y la información recopilada durante 15 entrevistas abiertas, semiestructuradas, relacionadas con el impacto de esos cambios regulatorios en el funcionamiento y desempeño de los CEIs. El promedio de duración de las entrevistas fue de una hora y media, la mayoría tuvieron lugar en residencias particulares y unas pocas en oficinas de los entrevistados o en un lugar público en el que se podía hablar sin interrupciones. Todas las entrevistas fueron transcritas verbatim. Antonio Ugalde y Núria Homedes las analizaron y elaboraron este documento. José Miguel Esquivel, Rafaela Sierra y Albín Chaves facilitaron el trabajo de campo en San José, identificaron expertos a quien pudimos entrevistar y material relacionado con el tema. Sin su apoyo este estudio no hubiera sido posible.

3. Revisión Documental

3.1. Breve historia de la regulación de los ensayos clínicos en Costa Rica y de su cumplimiento

Los primeros ensayos clínicos que se realizaron en Costa Rica datan de 1962, cuando Louisiana State University y el Ministerio de Salud (MS) firmaron un convenio y establecieron el Centro Internacional de Investigación y Educación Médica (International Center for Medical Research and Training, ICMRT), financiado por los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH). Los primeros estudios giraron en torno a las enfermedades diarreicas y parasitarias, la hepatitis vírica, y el cáncer gástrico. Cuatro años después, en 1970, el ICMRT dejó de recibir financiamiento de los NIH y siguió haciendo ensayos clínicos con el patrocinio de la industria¹.

Durante esos primeros 10 años (1962-72), la investigación no estaba regulada. El primer decreto ejecutivo del Ministerio de Salud para regular la investigación en humanos se aprobó en 1972², por el que se creó el primer comité de ética para evaluar los protocolos de investigación clínica en humanos y se establecieron las bases para regular los ensayos clínicos (Householder et al, 2019)³.

Posteriormente, en octubre de 1973 se aprobó la Ley General de Salud, que incluye varios de los principios expresados en la Declaración de Helsinki (véase los artículos 26, 64-68 de la ley)⁴ y exige que los participantes en investigación clínica otorguen su consentimiento informado y que la

¹ Trejos A. Diez años después. Los procedimientos no éticos del LSU-ICMRT. Semanario Universidad 1986 número 754 (28 de noviembre-4 de diciembre).

² Decreto Ejecutivo 2393, Ministerio de Salud, 1972.

³ Householder M, Solano-López AL, Muñoz-Rojas D, River SM. REviving Human Research in Costa Rica. *Ethics & Human Research* 2019; 41(1):32-40.

⁴ Asamblea Legislativa de Costa Rica. Ley General de Salud, Ley General de Salud N° 5395, 30 de octubre de 1973.

investigación se realice con la calidad científica necesaria en instituciones acreditadas por el Ministerio de Salud. Consecuentemente, en 1975, el Ministerio de Salud operacionalizó estos principios, en un nuevo decreto⁵, que regula la investigación y experimentación en humanos y crea el primer Comité Científico Interinstitucional (CCI), como órgano asesor y de consulta del Ministerio de Salud, y como responsable de la revisión aprobación de todos los proyectos de investigación y experimentación en humanos que se realicen en el país^{6,7}. Una de las deficiencias de este reglamento es que no incluía sanciones para los transgresores.

A partir de la década de 1970, las investigaciones financiadas por la industria farmacéutica fueron incrementándose, y según Trejos⁸, en 1974 y 1975 Merck Sharp and Dohme (MSD) financiaba el 79% de los estudios realizados en el ICMRT.

Desafortunadamente, a pesar de contar con un marco regulatorio, Costa Rica no logró evitar que se violaran los derechos de algunos participantes en los ensayos clínicos. En 1976, la Asamblea Legislativa investigó los estudios realizados por el ICMRT y descubrió que se habían violado los principios éticos del Código de Nuremberg y de la Declaración de Helsinki⁹. Además, el CEI que aprobó los protocolos no era independiente, incluía a profesionales de la salud, tres de ellos eran parte equipo responsable de la investigación, un abogado y un clérigo, sin conocimiento de las normas internacionales de ética. Los integrantes recibían un pago por cada protocolo revisado. Al parecer, muchos de estos experimentos se realizaron sin obtener el consentimiento informado^{10,11}.

Los auditores de la CCSS documentaron que el ICMRT había implementado 40 protocolos de investigación clínica en niños y adultos sin permiso del Ministerio de Salud¹². Por ejemplo, en 1974 y 1975, el ICMRT vacunó a 34.000 costarricenses utilizando dos formulaciones con tres cepas diferentes del virus de la influenza. Una de ellas había sido retirada del Reino Unido por la propia Merck Sharp and Dohme (MSD) por haber producido reacciones “inconvenientes” y aun así se aplicó a 25.000 costarricenses. Aunque las vacunas eran para adultos se administraron a 20.000 escolares sin el consentimiento de los padres¹³. La Universidad de Costa Rica hizo una encuesta utilizando una muestra estadísticamente significativa y logró documentar que el 70% de los niños vacunados desarrollaron reacciones locales y sistémicas; y el director del ICMRT afirmó que los niños habían sido vacunados por error. Cuando el Ministerio de Salud descubrió estos hechos se limitó a pedir al ICMRT que en el futuro pidiera permiso a los padres¹⁴.

⁵ Decreto Ejecutivo 5463-SPPS de 1975.

⁶ Ibid Householder 2019.

⁷ Achío Tacsan A, EL desarrollo de los comités de ética en investigación en Costa Rica, y su entorno nacional e internacional. Rev. Reflexiones 2008; 87(1):73-85.

⁸ Ibid, Trejos 1986.

⁹ Castro Fernández, JD. En Costa Rica: ¿es impune la experimentación en seres humanos? Medicina Legal Costa Rica, 2002; 19 (1). Este documento describe en detalle algunas de las violaciones éticas en el transcurso de la experimentación en humanos que se han documentado en Costa Rica.

¹⁰ Trejos A. Las actividades del ICMRT en Costa Rica. Ejemplo de cómo los intereses comerciales pervierten la investigación científica, Documento inédito, 1977.

¹¹ Ibid, Castro Fernandez, 2002

¹² Ibid, Castro Fernandez, 2002.

¹³ Ibid, Trejos 1986.

¹⁴ Ibid, Trejos 1977.

En 1976 el Ministerio de Salud aprobó que el ICMRT realizara un ensayo clínico con una vacuna del sarampión que había vencido siete años antes, y otro con la vacuna para el virus sincitial, que solo se había probado en 15-20 niños en Filadelfia, EE UU¹⁵. En este último estudio se reclutaron más niños de los que se habían aprobado, y no se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres. El Patronato Nacional de la Infancia (PANI), que trabajaba en defensa de los niños entabló una demanda contra el ICMRT por violar la Ley General de Salud y el Reglamento para las Investigaciones y Experimentaciones en Seres Humanos en Costa Rica, sin embargo, la Corte dictaminó que esas violaciones éticas no estaban tipificadas como crímenes en el Código Penal vigente y exoneró al ICMRT¹⁶.

Durante 1976, diversos miembros de la Asamblea Legislativa redactaron proyectos de ley para fortalecer la Ley General de Salud, obligar a los patrocinadores de los ensayos clínicos a obtener la aprobación del Ministerio de Salud y establecer castigos cuando se cometieran violaciones éticas en el transcurso de la investigación en humanos. Estos proyectos incluían los principios éticos enumerados en el documento de Núremberg y en la Declaración de Helsinki, y uno de ellos llegó a ser aprobado por la Asamblea Legislativa, pero el presidente de la República, Daniel Oduber, con la concurrencia del Ministro de Salud, lo vetó¹⁷.

Las razones aducidas para vetar el proyecto se referían casi exclusivamente a aspectos semánticos del Artículo 64 de la Ley General que se hubieran podido solventar si hubiera habido voluntad política. Esto permitió que las transgresiones éticas siguieran impunes, porque en Costa Rica *“la legislación penal general no tipifica como delito actuaciones que impliquen violaciones a las normas que regulan las investigaciones en humanos”*¹⁸.

En 1977, la Asamblea Legislativa aprobó unánimemente la preparación de un proyecto de ley para regular la experimentación en humanos, que exigiera el cumplimiento de los principios éticos internacionalmente reconocidos y evitara los problemas que se habían detectado en el país, pero no prosperó¹⁹. Ello dio paso a un periodo de forcejeo entre la Asamblea Legislativa, el Ministerio de Salud, la CCSS, la Sala Constitucional y los investigadores, básicamente porque no se ponían de acuerdo en la mejor forma de proteger a los sujetos de investigación²⁰.

En esta contienda, el Ministerio y los investigadores promovían la investigación clínica financiada por la industria multinacional; la Asamblea tenía interés en proteger a los participantes y evitar que los bienes públicos fueran explotados por el sector privado nacional y por extranjeros;

¹⁵ Ibid, Trejos 1977.

¹⁶ Ugalde A, Homedes N. A small country for big pharma. Costa Rica. In Homedes N, Ugalde A (Eds). Clinical Trials in Latin America Where Ethics and Business Clash. Switzerland: Springer, 2014, págs. 173-193.

¹⁷ Ministerio de Salud. Veto. Comunicación del presidente de la República Daniel Oduber y el Ministro de Salud Herman Weinstock. San José: Casa Presidencial, 22 de diciembre 22, 1976.

¹⁸ CCSS. Auditoría Interna. Evaluación del cumplimiento de la normativa institucional e internacional sobre la investigación en seres humanos en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social, ACH125-R-2000. Área Auditoría Hospitales y Clínicas.

¹⁹ Ibid, Ugalde A, Homedes N, 2014.

²⁰ Ibid, Householder M et al, 2019.

y las autoridades de la CCSS tenían una posición más ambigua, algunos querían evitar que los recursos públicos fueran explotados para el beneficio de los investigadores y de las corporaciones; pero algunos médicos de la CCSS eran y siguen siendo investigadores, y para ellos investigar es una estrategia para avanzar su carrera profesional y enriquecerse.

Durante este tiempo, el número de ensayos clínicos que se hacían en el país seguía creciendo. Médicos muy prominentes, con poder y muchas conexiones políticas utilizaban los hospitales de la CCSS para realizar ensayos clínicos financiados por empresas extranjeras. En palabras de un exdirector ejecutivo de la CCSS:

“Entonces es eso, que personalidades de la medicina, gente muy proa [muy de avanzada] en lo que hacía y con mucho poder político, usualmente muy ligados al gobierno de turno, hacían sus experimentos y nadie sabía absolutamente más nada de lo que pasaba... Hasta que una vez llegan los jefes de servicio (de la CCSS), clínicos, puros clínicos a decir: ... ‘nosotros vamos pasando visita cama por cama, entonces nos dicen este se puede ver, este no; este se puede ver, este sí, este no’, ‘no, pues yo soy el jefe de servicios, yo aquí veo todos los pacientes’, ‘no, no, es que estos son de investigación y estos son...’, ¿cómo?, ¿en qué momento pasó?, ¿qué fue esto?’ ...No, para entonces ya estaban los investigadores en los hospitales trabajando [en todos los hospitales grandes de la], y tenían una estructura paralela...” (entrevista 3).

Y añadió:

Pero ¿cuál era digamos la situación? Bueno, en primer lugar, gente, investigadores de un enorme prestigio profesional, indiscutible, admirados por todos, además que vienen con Hope [la Fundación Hope] y vienen con FUCODOCSA [Fundación Costarricense para la Docencia en Ciencias de la Salud²¹] ... vienen en esta onda [vinculados a proyectos internacionales], hacen como de todo a la vez, son extraordinarios, y además como clínicos, impresionantes. Porque además tienen la habilidad de ser los clínicos de los políticos; entonces meten ese condimento, de la política, lo que los hace intocables hasta el día de hoy... había personal que no pertenecía al Seguro Social [CCSS] que estaba dentro del Seguro Social [que trabajaba dentro de la CCSS], contratado por los investigadores. Igual, pero como habían sido internos ahí, residentes de ahí, todos de ahí, nunca se sabía quién era de quién, era como muy natural todo (entrevista 3).

Por ejemplo, el Dr. Edgar Mohs, pediatra, exministro de salud, siendo empleado de la CCSS y durante 30 años subdirector y director del Hospital Nacional de Niños, participó y abrió las puertas de ese centro a los ensayos clínicos. Durante la misma época, en 1991, el Dr. Guillermo Rodríguez Gómez, internista, jefe del servicio de terapia intensiva del Hospital México [un hospital de la CCSS] durante más de 10 años, fundó el Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas

²¹ Es una importante fundación privada creada en 1983 una de cuyas actividades es la investigación y los ensayos clínicos del cáncer.

(ICIC), que es una Organización de Administración por Contrato -OAC²² (Ver Figuras 1 y 2). El Dr. Rodríguez firmó un contrato (1994-2002) con la CCSS para hacer ensayos clínicos en las instalaciones y con los pacientes de esa institución. Según un ejecutivo de la CCSS:

“Ya pudimos ver fotografías del Hospital Méjico en los anuncios de los centros de investigación: ‘este es nuestro Centro de Investigación en Costa Rica’, el Hospital Méjico, o sea, ¡qué grado tan extraordinario de arrojo!, como publicar la foto del Hospital Méjico” (entrevista 3).

A la vez, el Viceministro de Salud también había aprobado investigaciones clínicas sin que fueran analizadas por un CEI (entrevista con conocedor del tema, 12 feb 2020). Eventualmente ese contrato con el ICIC fue considerado nulo por irregularidades, pero tras un proceso jurídico debatible, la CCSS tuvo que pagar una indemnización al ICIC de 400 millones de colones de la época (entrevista con conocedor del tema, 12 feb 2020).

Los esfuerzos de estos médicos tan influyentes lograron que durante las décadas de 1990 y 2000 aumentara mucho el número de ensayos clínicos financiados por multinacionales farmacéuticas. Muchos de ellos incluían a niños y población vulnerable. Hubo efectos adversos, y los contratos no especificaban que los responsables financieros eran los patrocinadores.

En agosto de 1992 el ICIC creó un CEI, y lo mantuvo activo hasta diciembre de 1993, cuando su presidente decidió contratar con un comité de ética de EE UU, pero eso no se pudo concretar hasta diciembre de 1994²³.

Uno de los estudios que captó muchas críticas fue el que se inició en Guanacaste en 1993, cuyo objetivo era determinar si el cáncer de cérvix se relacionaba con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Este estudio fue gestionado por el Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG)²⁴, que es el grupo que se ha especializado en los ensayos con la vacuna del VPH en Costa Rica. Aunque el PEG es un centro privado de investigación, en sus comienzos utilizó recursos humanos y físicos del Ministerio de Salud y de la CCSS, violando las regulaciones que impiden el uso de los establecimientos y equipos de la CCSS para beneficio privado²⁵.

En 1995, para apoyar al CCI, se transfiere la aprobación de los protocolos a los CEIs de los hospitales en donde se iban a ejecutar los ensayos, pero dos de los hospitales más grandes de la CCSS se negaron a aprobar ensayos clínicos por temor a las posibles consecuencias legales que

²² Según el Artículo 2 de la Ley [Ley Reguladora de Investigación Biomédica 9234, 2014], una organización de administración por contrato (OAC) es una “persona u organización que suscribe contrato privado con el patrocinador, la organización de investigación por contrato (OIC) y/o el investigador, para realizar una o más de las labores y funciones del investigador en la ejecución del estudio.”

²³ Ibid. Ugalde y Homedes, 2014.

²⁴ Ahora se llama ACIB – Asociación Costarricense de Investigación Biomédica, y ya no está solo en Guanacaste, sino que también tiene una sede en Heredia y está creciendo mucho.

²⁵ Homedes N, Ugalde A Cervical cancer and the development of HPV vaccines in Guanacaste, Costa In Homedes N, Ugalde A (Eds) Clinical Trials in Latin America Where Ethics and Business Clash. Switzerland: Springer, 2014, pp 195-216.

podieran sufrir, y dijeron que la aprobación de estos protocolos era responsabilidad de la autoridad de salud. La situación se complicó más porque el CCI había dejado de funcionar en diciembre de 1994.

Figura 1. Poder del Dr. Guillermo Rodríguez Gómez y del ICIC

El Dr. Guillermo Rodríguez está casado con Lena Monge, hija del expresidente **Luis Alberto Monge** (1982-1986), amigo personal del expresidente **Rafael Ángel Calderón Fournier** (1990-1994) quién está casado con **Gloria Bejarano**, diputada de la Asamblea Legislativa mientras se discutía la ley de investigación biomédica (2010-2014). Tiene lazos familiares con **Rodolfo Piza Rocafort**, expresidente ejecutivo de la CCSS. Fue médico personal de los padres del expresidente **Oscar Arias Sánchez** (1986-1990 y 2006-2010).

La jefa de infectología del Hospital Nacional de Niños, **la Dra. Ávila Agüero**, trabajó en el ICIC y fue ministra de salud desde 2006 a 2011 (se dice que, en 2006, la industria farmacéutica apoyó la campaña del presidente electo con la condición de que ella fuera nombrada ministra). El ICIC y el Instituto de Investigación Pediátrica realizaron conjuntamente muchos ensayos.

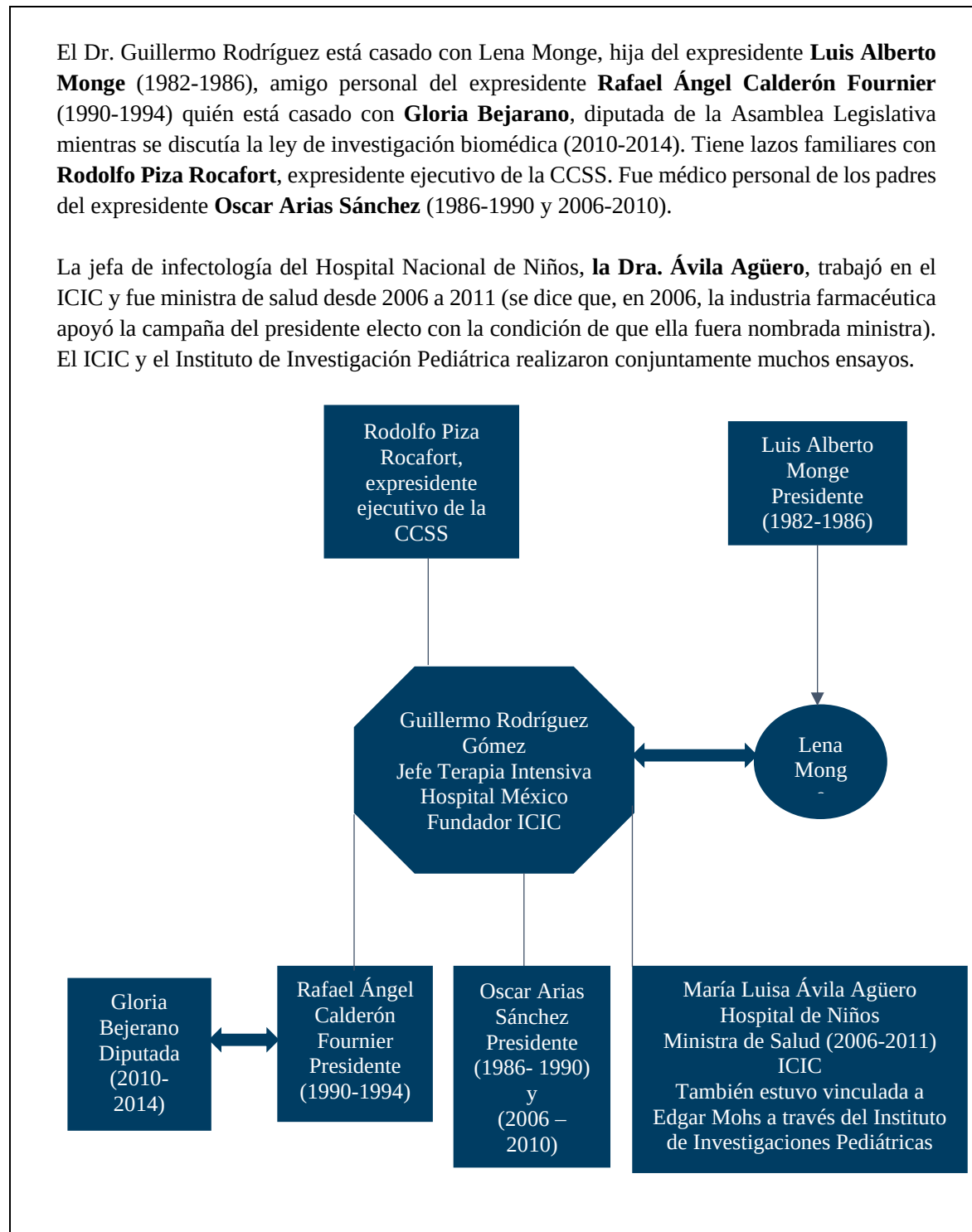
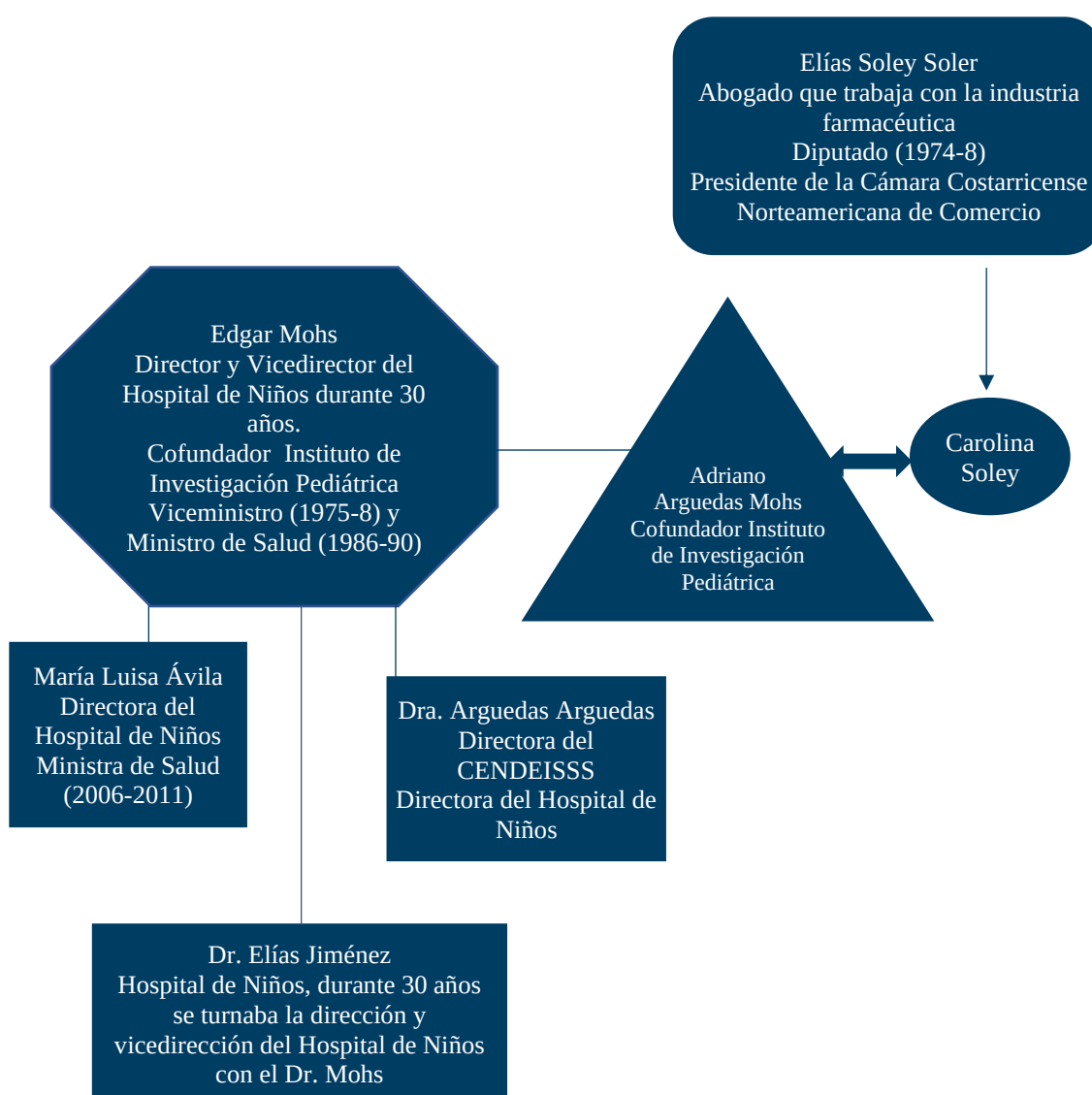


Figura 2. Poder del Dr. Edgar Mohs y del Instituto de Investigaciones Pediátricas

El Dr. Edgar Mohs ha sido una persona muy influyente, ocupó cargos políticos y administrativos importantes (viceministro de salud 1975-1978, director o subdirector del Hospital de Niños durante 30 años, Ministro de Salud 1986-1990, y diputado 2002-2006). En 1993, el Dr. Mohs y su sobrino el **Dr. Adriano Arguedas Mohs**, también pediatra que desempeño varios cargos en el Hospital Nacional de Niños (1992-2000), crearon una OIC, el Instituto de Investigación Pediátrica, que estuvo dirigido por el Dr Adriano Arguedas hasta el 2012, cuando aceptó un puesto en Shangai como Director Regional para el Continente Asiático y Australiano del Grupo de Desarrollo de Medicamentos y Asuntos Científicos de Pfizer.



Además, otra médico del Hospital de Niños, la **Dra. Arguedas Arguedas** (sin relación de parentesco con el Dr. Arguedas Mohs) entre 2004-2006 dirigió el CENDEISS, organismo del cual dependen el área de Investigación y Bioética y el Comité Ético-Científico de la CCSS, y actualmente es la directora del Hospital de Niños. También vale la pena notar que Adriano Arguedas Mohs está casado con Carolina Soley, hija de **Elías Soley Soley**, abogado, diputado 1974-1978, dueño del bufete de abogados Soley, Saborío Asociados (que trabaja con la Industria farmacéutica) y es presidente de la Junta Directiva de la Cámara Costarricense Norteamericana de Comercio.

Otra persona influyente y muy cercana al Dr. Mosh fue el **Dr. Elías Jiménez** también del Hospital de Niños, realizaba investigación y se turnaba con el Dr. Mosh en la dirección y subdirección de ese Hospital, además fue presidente ejecutivo de la CCSS (1990-1994). Se comenta que el Dr. Mohs recomendó al presidente Oscar Arias que nombrara a María Luisa Ávila como Ministra de Salud (2006-2011).

Tanto el crecimiento en el número de ensayos clínicos como las anomalías en su gestión atrajeron el interés y los cuestionamientos de algunos ciudadanos y periodistas, y el escrutinio de los legisladores²⁶. La CCSS hizo una auditoría interna de los proyectos realizados en los hospitales de la CCSS²⁷ y la Asamblea Legislativa inició su propia investigación.

A pesar de las dificultades para acceder a los documentos, incluyendo a los consentimientos informados, los auditores lograron identificar numerosos conflictos de interés entre los directivos de la CCSS, los investigadores que realizaban los ensayos clínicos y los responsables de hacer cumplir la regulación; y concluyeron que, hasta julio de 1995, el Ministerio de Salud no tenía ningún control de los ensayos clínicos y detalló otras transgresiones éticas, tales como la implementación de proyectos sin haber sido aprobados por ningún Comité de Ética en Investigación, violaciones a la confidencialidad de los datos de los pacientes, el que el Instituto de Atención Pediátrica hiciera ensayos en el Hospital Nacional de Niños sin la autorización de la oficina legal del hospital y el uso de recursos públicos sin compensar adecuadamente a la CCSS.

También cuestionó la validez del consentimiento informado, ya que estos nunca se entregaron a la CCSS, y el staff médico de los hospitales en los que se realizaban los ensayos clínicos no tenía conocimiento de su existencia²⁸. Los auditores también indicaron que al menos siete de los 35 ensayos clínicos que entre 1991 y 1995 ejecutaba el ICIC se habían hecho sin la aprobación de un CEI, y que de otros siete ensayos no se había presentado ninguna información²⁹.

²⁶ Ibid. Houselander M. et al, 2019.

²⁷ CCSS. Auditoría Interna. Informe sobre Evaluación del Convenio Caja Costarricense de Seguro Social/Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas para el Desarrollo de Proyectos de Investigación en el Área de Salud AO-360-95. 1995.

²⁸ Ibid, CCSS, 1995.

²⁹ Ibid, CCSS, 1995.

En 1996, la directora general de salud del Ministerio de Salud aprobó que se hiciera un estudio “fase I y II en la CCSS para evaluar la seguridad y farmacocinética de MEDI-493, un anticuerpo monoclonal humanizado para el virus respiratorio sincitial, administrado por vía intramuscular a niños prematuros o con displasia broncopulmonar”. La directora del el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS), que es la unidad de la CCSS que alberga las actividades de educación e investigación, lo denunció, porque el Ministerio no podía tomar decisiones para la CCSS, y por considerar que la investigación era demasiado peligrosa.

Sorprendentemente, la dirección ejecutiva de la CCSS depuso a la denunciante. Por cada niño al que se aplicara la inyección, la investigadora principal recibía US\$2.000, y se aplicaron entre una y dos dosis por niño. Desafortunadamente hubo reacciones adversas severas, producto de una aparente sobredosis, cuatro niños prematuros murieron y los expedientes clínicos desaparecieron. Este caso se discutió en la Asamblea Legislativa y la investigadora principal tuvo que salir del país hasta que prescribiera la causa, pero aún no vuelto (entrevista 1). Una vez más, el Ministerio Público determinó en junio del 2001, que el “ordenamiento jurídico no dispone de sanciones para las personas infractoras con lo que la normativa existente se vuelve ineficaz e insuficiente para el control jurisdiccional de tal actividad”³⁰.

Frente a estos escándalos, a finales de la década de 1990, tanto la CCSS como el Ministerio lanzaron sus propias iniciativas.

En el caso de la CCSS un ejecutivo de la misma nos cuenta:

“La Junta Directiva decide que no, que hay que parar eso inmediatamente y buscar a quiénes son los responsables. Y nos topamos con una situación: ‘no, no se puede parar nada, a menos que ustedes se hagan responsables de las muertes que van a empezar a ocurrir una tras otra, porque todos [los pacientes] están en investigación... Además ‘no podemos parar, lo que está en curso, está en curso y debe terminar’, pero ‘¿quién lo autorizó? ¿De dónde salió? Entonces ahí se armó una cosa tremenda y entonces descubrimos que sí, que sí había contratos firmados y todo. Claro que había contratos firmados, pero ¿en qué momento pasaron, nadie los vio? O sea, un contrato de esa magnitud tuvo que haber pasado por la Junta Directiva, nunca pasó...” (entrevista 3).

El entrevistado añadió:

Y es tan poderoso, y tan amarrado al aparato político de gobierno, que no pasa nada. Al contrario, si la Junta Directiva hace un gesto, se ve mal el gobierno: ‘¿cómo mal? Es el avance que estamos teniendo en investigación, ¿cómo vamos a parar eso? ¡Eso es ir contra la ciencia! Con esos argumentos ¿ustedes serían capaces de ir contra la ciencia?’. Pero esto es del oscurantismo total, ¿dónde están los beneficios de los pacientes de la Caja de Costa Rica, de todo el mundo? (entrevista 3).

³⁰ Ibid. Castro Fernández, 2002.

Termina con una experiencia personal para demostrar que se puede experimentar pero que las autoridades deben controlar:

Porque cuando yo estudiaba en [país europeo], esto también ocurría, pero era claro y transparente, y todo el mundo sabía quién era quién y qué estaba haciendo ahí dentro del hospital y cómo funcionaba. Había un responsable de la investigación, tenían una unidad con secretarías y gente que llevaba los protocolos; y todo estaba organizado, no había ningún misterio, pero en el caso nuestro no, no existía, o alguien lo tenía, evidentemente existía, pero no en la Caja, ni existe en el Ministerio de Salud tampoco” (entrevista 3).

En mayo 1998, la CCSS reglamentó la investigación clínica que se hacía en sus establecimientos y trató de impedir que se utilizaran los recursos públicos para el lucro privado³¹. En el momento de su publicación, era el reglamento más especializado y actualizado que había en el país para la salvaguarda de los derechos humanos de las personas que participaban en ensayos clínicos. El Reglamento definió las responsabilidades de la CCSS, de los directores de hospitales y clínicas de la CCSS en donde se realizaban los ensayos, de los investigadores y de los comités ético-científicos que se habían establecido en algunos de sus dependencias (CECs que a partir de 2005 llamarán Comités Locales de Bioética en Investigación o CLOBI, y a los que de aquí en adelante nos referiremos como CEIs-CCSS). También reglamentaba la utilización de las pólizas de protección e indemnización, y dedicaba un capítulo entero al consentimiento informado. Es este reglamento el que crea el Comité Interinstitucional de Bioética e Investigación de la CCSS³² (CIBI) y la Unidad de Bioética e Investigación de la CCSS, ambos ubicados en el CENDEISS.

Unos meses más tarde (septiembre de 1998), y con la intención de mantener el control sobre los ensayos clínicos, el Ministerio de Salud reemplazó el decreto de 1975 con otro decreto ejecutivo³³. Este reglamento creó el Consejo Nacional de Investigación en Salud o CONIS, como ente rector de la investigación en humanos que se realizara en el país, tanto en el sector público como en el sector privado, y se exigió que cada centro u hospital donde se hiciera investigación estableciera su propio CEI y que fuera acreditado por el CONIS. El reglamento declaraba que todas las investigaciones clínicas debían registrarse por la Declaración de Helsinki y por la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización.

Sin embargo, parece que los principios de la Declaración de Helsinki no se incorporaron en el texto del reglamento, por ejemplo, no se exigía una póliza de seguros que protegiera a los participantes en investigación, algo que algunos consideraban especialmente problemático porque la realización de los ensayos clínicos se estaba transfiriendo al sector privado, y se consideraba que

³¹ Reglamento para las investigaciones en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social. 15 de mayo de 1998.

³² Bustos Monteiro. Evolución de la Bioética en Costa Rica: una historia reciente. *Bioethicos* 2007;1(2):39-44.

³³ Reglamento para las investigaciones en las que participan seres humanos- Decreto Ejecutivo (Ministerio de Salud) 27349-S4.

los eventos adversos podían aumentar porque los centros asistenciales privados no tenían estándares de calidad ni personal suficientemente capacitado³⁴.

La Asamblea Legislativa también objetó el reglamento por las irregularidades detectadas en su proceso de elaboración, especialmente por la participación de personas vinculadas a la industria farmacéutica en su redacción. La acusación fue tan seria que la Defensoría de los Habitantes recomendó al Ministro de Salud que modificara o anulara el Decreto³⁵, lo cual no sucedió hasta 2003. El CIBI de la CCSS también se pronunció en contra.

A pesar de toda esta actividad reguladora, informes de prensa demostraron que los sistemas de vigilancia no funcionaban. Periodistas del Washington Post informaron sobre los incumplimientos éticos y administrativos documentados por las inspecciones de la FDA a los proyectos patrocinados por empresas como Pfizer y Merck, e implementados a través del ICIC y del Instituto de Investigaciones Pediátricas³⁶.

Según estos periodistas, la FDA, entre 1995 y el 2000, había hecho unas seis inspecciones en Costa Rica, pero nunca comunicó los resultados ni al Ministerio de Salud ni a la CCSS. Esta falta de comunicación era particularmente importante porque en ese momento el Ministerio de Salud no hacía inspecciones.

La FDA, durante una inspección de un ensayo clínico en el Hospital Nacional de Niños con el antibiótico meropenem de Merck, documentó que la cantidad del medicamento en estudio era inferior a la esperada, se habían incluido fechas en documentos de forma retroactiva, se reportaban datos sin estar respaldados por ninguna evidencia, y en algunos casos se obtuvo el consentimiento después de haber administrado el medicamento³⁷. En la inspección de un ensayo con el antibiótico Trovan de Pfizer se detectaron errores en la documentación, informes inconsistentes y no se ubicaron las placas de rayos X de la mitad de casi 200 participantes³⁸.

En junio de 2000, una auditoría de la CCSS señaló los mismos problemas que había descrito el Washington Post en otros hospitales y clínicas de la CCSS. Los auditores, a pesar de la reticencia de los hospitales a compartir información, lograron obtener información de 42 protocolos, 30 de los cuales eran ensayos clínicos (la mitad de ellos en población vulnerable: 10 en niños, 4 en pacientes psiquiátricos y uno en madres lactantes). Ninguno de los 30 protocolos de ensayos clínicos mencionaba la existencia de un contrato con la CCSS que estableciera las obligaciones económicas de los patrocinadores, ni se suministró evidencia de que los patrocinadores hubieran

³⁴ Fallas López LA. El péndulo maniqueo de la investigación clínica en Costa Rica. *Diálogo* (Costa Rica) 2006; 7(1):157-207.

³⁵ Cambroner Castro J, Larios Ugalde M, Muñoz Céspedes W. La actividad clínica en los hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social y su impacto en los servicios y recursos de la institución. En Asamblea Legislativa, Informe de la Mayoría. Comisión Especial que proceda a: Analizar la calidad de servicios, compra de servicios privados, utilización de recursos de la CCSS, para la enseñanza universitaria, medicamentos y pensiones. Expediente número 13.980,45-54, abril 26, 2001.

³⁶ Ibid. Castro Fernández, 2002.

³⁷ De Young K, Nelson D. Firms find Costa Rica 'special' place for trials; government struggles to keep up with drug testing. *The Washington Post*, 21 de diciembre de 2000, p 19A,

³⁸ Ibid, De Young y Nelson.

resarcido a la CCSS por los gastos incurridos a raíz de las investigaciones realizadas en sus centros asistenciales.

Los auditores concluyeron que la CCSS “*no ha logrado establecer una adecuada estructura organizativa (administrativa y técnica); así como hacer cumplir la normativa vigente, y... [promover la investigación] pero al mismo tiempo tutelar en todo momento los derechos de los pacientes y garantizar el uso adecuado de las instalaciones y el equipo*”³⁹.

Frente a eso, en agosto de 2001, la CCSS aprobó su segundo reglamento⁴⁰ para “incrementar los mecanismos de Protección existentes para los sujetos de investigación, lo mismo que para la CCSS como institución... dotar a la CCSS de la organización necesaria para que la investigación biomédica sea realizada dentro de los más altos parámetros éticos y científicos, asegurando el respeto a la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos, y a la vez la promoción de un desarrollo científico institucional y nacional de la más alta calidad”.

Este reglamento fue criticado porque dejaba que todo lo que no fueran investigaciones con medicamentos en ensayos clínicos controlados o nuevos procedimientos en los servicios asistenciales e instalaciones de la CCSS, “*cada centro acordará su propia organización - y regulación*” pudiendo violentarse la obligación de la institución pública a respetar la integridad de las personas⁴¹. En enero de 2003, la CCSS emitió su tercer reglamento que prestaba especial atención a la protección de los participantes, para ello creó un Consejo Ético Científico Institucional para toda la CCSS (CECI, que en 2005 se empezó a llamar COIBI) que sustituye a los CEIs de los hospitales. El CENDEISS otorga al COIBI apoyo logístico y la secretaria técnica. El COIBI, para asegurar la adherencia a los principios que protegen a las poblaciones vulnerables, formó tres comités especializados: el de las investigaciones que involucraran a adultos; a niños, embarazadas y lactantes; y a otras poblaciones vulnerables⁴².

En abril de ese mismo año (2003) el Ministerio de Salud emitió un decreto ejecutivo que derogó reglamento de 1998, y transfirió a los CEIs institucionales la responsabilidad de salvaguardar los derechos humanos de los participantes, de aprobar los protocolos y de supervisarlos⁴³.

Todos estos cambios regulatorios y la falta de recursos generaron mucha confusión, ya que a veces respondían más a las políticas de los diferentes gobiernos y a los intereses de los actores involucrados, que a criterios técnicos; y en ocasiones se contradecían y cambiaban la estructura organizacional del sistema de revisión ética. Por ejemplo, el reglamento de 2001 de la CCSS

³⁹ Auditoría Interna de la CCSS, Evaluación del cumplimiento de la normativa institucional e internacional sobre la investigación en seres humanos en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social. ACH125-R-2000. Área Auditoría de Hospitales y Clínicas, 16 junio 2000.

⁴⁰ Reglamento de investigación clínica en los servicios asistenciales de la CCSS, CCSS, 2001.

⁴¹ Oconitrillo T, Fabio J. La responsabilidad civil derivada de la investigación clínica en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social. Medicina Legal (Costa Rica) 2002; 19 (2):93-102.

⁴² Reglamento para la investigación clínica en los servicios asistenciales de la CCSS, CCSS 2003.

⁴³ Reglamento para la investigación en que participan seres humanos. Decreto Ejecutivo 31078-S.

descentralizaba la revisión ética de los protocolos a los CEIs institucionales, mientras que el de 2003 centralizaba en el COIBI.

En 2003, el diputado José Miguel Corrales, frustrado por la incapacidad de la Asamblea Legislativa para solucionar los problemas descritos anteriormente, interpuso en la Sala Constitucional una acción de inconstitucionalidad de los ensayos clínicos. Su argumento fue que, en Costa Rica, los derechos humanos fundamentales tienen que estar protegidos por ley y no por decretos ejecutivos. La Sala Constitucional no dirimió el caso hasta el 2010.

La CCSS volvió a emitir regulaciones en 2005, para incorporar los cambios que había indicado el Ministerio de Salud en el Decreto de 2003. El Reglamento del 2005 de la CCSS establece comités de ética en investigación en todos los centros de salud y hospitales en los que se hace investigación, y los responsabiliza de la aprobación y monitoreo de las investigaciones que se hacían en sus respectivos establecimientos, con algunas excepciones, por ejemplo, los estudios intervencionales patrocinados por terceros debían ser remitidos al CEI-Central de la CCSS o COIBI.

En ese mismo año la Junta Directiva de la CCSS acuerda crear el Área de Bioética, adscrita al CENDEISS y cuya misión es incorporar la bioética en la toma de decisiones relacionadas a la prestación de servicios de salud, a la investigación con seres humanos y la gestión del medio ambiente. El Área de Bioética del CENDEISS promovió el establecimiento y la capacitación de los CEIs-CCSS, y los coordina a través un Consejo de Comités Locales de Ética en Investigación y Asistenciales (Consejo CLOBI).

Sin embargo, las contradicciones entre los diferentes reglamentos persistieron. Por ejemplo, el reglamento de la CCSS prohibía los ensayos Fase I y Fase II en mujeres embarazadas y el reglamento del Ministerio de Salud los permitía, por lo que en la práctica estos estudios solo se podían hacer en los centros privados. Por su parte, la CCSS tampoco logró controlar lo que sucedía en sus instalaciones.

En 2004, el PEG inició un ensayo de Fase III con la vacuna del papiloma humano de GlaxoSmithKline, que fue financiado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU (NCI en inglés). En este estudio participaron 7.466 mujeres de las 24.467 mujeres de entre 18 y 25 años que residían en la provincia de Guanacaste⁴⁴. En este caso, las auditorías de la CCSS y las investigaciones de la Asamblea Legislativa detectaron que se volvieron a utilizar las clínicas de la CCSS sin que el estudio hubiera sido aprobado por un CEI de la CCSS, además se reclutaron participantes antes de que el proyecto hubiera sido aprobado por el CONIS y la Universidad de Costa Rica, se detectaron conflictos de interés entre el PEG y el Ministerio, así como problemas con el consentimiento informado, y se enviaron al extranjero de más de un millón de especímenes biológicos sin respetar las salvaguardas establecidas⁴⁵.

⁴⁴ Ibid, Homedes y Ugalde, 2014.

⁴⁵ Ibid, Homedes y Ugalde 2014.

En 2010, la Sala Constitucional declaró que los ensayos clínicos eran inconstitucionales y prohibió que se autorizaran ensayos clínicos hasta que la Asamblea Legislativa aprobara una ley⁴⁶, permitiendo que siguieran los que ya se habían iniciado. El impacto en los ensayos clínicos fue inminente y según uno de los centros privados se perdieron US\$40 millones de ingresos, 200 puestos de trabajo y se suspendió el inicio de 350 protocolos⁴⁷, pero no todos están de acuerdo con estas cifras. Los críticos cuestionaron si en Costa Rica los ensayos clínicos son investigación clínica o una mera recopilación de datos, y llegaron a la conclusión que entre los documentos oficiales no había evidencia de los puestos de trabajo que se habían perdido ni de que erario público hubiera en algún momento percibido ingresos por esa actividad (Ver Anexo 1).

Una exposición que hizo la diputada María Eugenia Venegas Renauld en la Asamblea Legislativa el 7 de abril de 2014, en respuesta al discurso del diputado Luis Fishman, resume cómo se hacían los ensayos clínicos en Costa Rica, las alianzas entre los líderes de los ensayos y los altos cargos del ejecutivo, y la necesidad de aprobar una ley sobre investigación clínica en humanos (Ver Anexo 1).

La Asamblea Legislativa no logró aprobar la ley de investigación biomédica (número 9234) hasta el 22 de abril de 2014. El Ministerio de Salud aprobó su regulación (39061-S) que entró en vigor el 17 de julio de 2015. El 4 de marzo de 2016 se aprobó una enmienda. El reglamento interno de la CCSS todavía no ha sido aprobado (el 20 de noviembre de 2020 se publicó una solicitud de comentarios a la última versión), por lo que hasta esa fecha solo podían hacerse ensayos clínicos en el sector privado. En el Anexo 2 se presenta el cronograma de todos los esfuerzos legislativos que se han hecho hasta la fecha para gestionar los ensayos clínicos en Costa Rica.

3.2. Los Comités de Ética en Investigación y el CONIS, hasta el 2010

Al igual que en otros países, los CEIs fueron surgiendo a medida que el desarrollo de la investigación avanzaba en las diferentes instituciones. El decreto de 1972 crea el primer CEI a nivel del Ministerio de Salud el “Comité de Investigaciones Médicas en Humanos”⁴⁸, y en 1975 se establece el primer Comité Científico Interinstitucional (CCI), que debe aprobar todos los proyectos de experimentación en humanos que se realicen en el país.

Paralelamente, el Hospital Nacional de Niños pertenece a la CCSS fue el primero en establecer un CEI en 1975 para que revisara los proyectos que realizaban investigadores nacionales en colaboración con entidades extranjeras. Le siguió el hospital psiquiátrico en 1977. El Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) publicó su reglamento en 1997.

⁴⁶ Resolución número 10-001668 de la Sala Constitucional de Costa Rica.

⁴⁷ Ibid. Householder et al, 2019.

⁴⁸ Marín Mora AA. Evaluación del cumplimiento de los requisitos de gestión establecidos en el manual de funcionamiento interno de los comités locales de bioética de la CCSS, periodos 2010, 2011 y 2012. Maestría de Gerencia de la Salud. Instituto Centroamericano de Administración Pública. ICAP. Octubre 2013, pág. 14.

Los proyectos de investigación de salud de la Universidad de Costa Rica (UCR) los aprobaba el CEI del Ministerio de Salud. A principios de los años 90s, la universidad empezó a recibir fondos para investigación de los NIH de EE UU. Los NIH exigían que todos los proyectos fueran aprobados por un CEI de la institución, por lo que la UCR tuvo que establecer su propio CEI y siguieron las directrices del NIH⁴⁹. El CEI de la UCR publicó su reglamento en el 2000.

El mayor crecimiento en el número de CEIs se dio a partir de la publicación del Decreto Ejecutivo de 1998, que establecía CEIs en todos los centros asistenciales en los que se hiciera investigación. Para fines de 2002 había seis CEIs acreditados por el CONIS, cuatro estaban ubicados en centros públicos (los de INCIENSA, la Universidad de Costa Rica, el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA), el Hospital Nacional de Niños, el Hospital Psiquiátrico y dos eran privados (Universidad de Ciencias Médicas UCIMED y el Hospital CIMA). Sin embargo, tras la promulgación del Reglamento de la CCSS de 2003, desaparecieron los CEIs de Hospital Nacional de Niños y del Psiquiátrico y apareció el COIBI, y el de la Universidad Nacional (UNA).

Después de que la CCSS publicara su Reglamento de 2005, se volvieron a instalar CEIs en cada centro asistencial (y se les cambió el nombre a comités locales de bioética o CLOBI, pero nosotros no referimos a ellos como CEIs-CCSS).

En 2010, seguía existiendo dos CEIs privados (UCIMED y CIMA), y el resto eran públicos: INCIENSA, IAFA, UCR, UNA, el COIBI, y 43 CEIs-CCSS (31 en hospitales y 13 en áreas de salud⁵⁰). Muchos de los CEIs de la CCSS, a partir de 2007, además de evaluar y supervisar los protocolos de investigación, también resuelven los problemas de ética clínica⁵¹.

Hasta 2010, los CEIs tenían que ser multidisciplinarios (expertos en bioética, investigación clínica, epidemiología, salud pública, servicios de salud, entre otros), equilibrados en género y edad, propuestos por la institución interesada y debían incluir a un representante de la comunidad. Los miembros eran designados por dos años prorrogables solo por un periodo adicional. Los miembros de los CEIs no podían participar simultáneamente en más de un CEI y no podían desempeñar cargos en la administración superior de la institución.

Los CEIs de la CCSS debían tener obligatoriamente un médico, una enfermera, un abogado y un representante de la comunidad⁵², y desde el 2005 debían estar inscritos en el Área de Bioética de la CCSS.

El trabajo de todos los miembros de los CEIs siempre ha sido *ad honorem*, y la institución en donde están ubicados siempre ha sido responsable de dotar al CEI con los recursos humanos y materiales necesarios para su funcionamiento.

⁴⁹ Ibid. Achio, 2008.

⁵⁰ Ibid. Marín Mora 2013. En la página 26 están los nombres de los CEIs y el año en que se establecieron.

⁵¹ Ibid. Marín Mora 2013.

⁵² Ibid. Marín Mora 2013.

El COIBI, consta de 7 miembros, que se identifican a través de una convocatoria pública y que nombra oficialmente la dirección ejecutiva del CENDEISS. También tiene que ser un comité multidisciplinario, equilibrado por género y edad, y debe incluir a un representante de la comunidad. El periodo de nombramiento es de dos años, y pueden ser re-elegidos por un periodo adicional. No pueden ser miembros del COIBI los que ejerzan cargos de autoridad en el nivel central de la CCSS, los que laboren en el CENDEISS, los directores, subdirectores, administradores y subadministradores de hospitales, ni los que tienen conflictos de interés.

En la CCSS, el Consejo Asesor de Comités de Bioética asiste a los CEI locales de la CCSS o CLOBIs capacita e informa a los miembros de sus comités, y establecer acuerdo y lineamientos para el funcionamiento adecuado de los CEIs. Este Consejo está conformado por los presidentes de los CEIs locales y por el equipo de profesionales del Área de Bioética de la CCSS.

Desde el 2003, el CONIS estuvo constituido por 7 miembros propietarios y 7 suplentes, y la Secretaria Técnica y la Asesoría Legal la aportaba el Ministerio de Salud. Oficialmente el Ministro de Salud nombraba a los miembros del CONIS, que debían ser reconocidos por su interés en la bioética, representar varias disciplinas, estar equilibrados según sexo, y debían incluir a un miembro de la comunidad. Los miembros del CONIS trabajaban ad honorem, y no podían participar en ningún otro CEI nacional o internacional. Los miembros del CEI eran elegidos por un periodo de dos años y podían ser renovados a discreción del ministro por dos años más. Hasta el 2010, el ministro contaba con la capacidad para revocar a los miembros del CONIS por ausencias injustificadas, incumplimiento de funciones o conflictos de interés.

El CONIS, entre otras cosas, era responsable de promover, acreditar y supervisar el funcionamiento de los CEIs, tanto públicos como privados; llevaba el registro de ensayos clínicos, investigadores y centros de investigación; podía auditar cualquier proyecto de investigación, CEI o investigador; autorizaba los protocolos de Fase I y Fase II que hubieran autorizado los CEIs, y podían aprobar estudios de Fase III y Fase IV cuando el centro asistencial no contaba con un CEI institucional. El CONIS también tenía la capacidad para suspender o revocar la aprobación de un proyecto de investigación, y la acreditación del CEI.

Marín Mata⁵³ analizó los resultados de las encuestas de evaluación y seguimiento a 43 CEIs institucionales de la CCSS de 2010, 2011 y 2012. Según su análisis, en 2010, el 63% logró cumplir con la composición requerida (5 a 7 miembros); solo el 40% tenía la documentación en orden (hoja de inscripción, acuerdos de confidencialidad), el 60% contaba con una normativa interna de funcionamiento, solo el 37% contaba con los recursos necesarios (sala de sesiones, tiempo para sesionar, archivos apropiados, computadora y acceso a internet), el 72% mantenía las actas, y solo el 33% contaban con un plan de educación continua. Para el 2012, el número de CEIs que contaban con los miembros requeridos y con normativa interna de funcionamiento no había cambiado; pero ahora el 58% contaban con la documentación requerida, solo el 35% tenía los recursos necesarios, el 74% contaba con actas y el 40% tenía un plan de educación continua.

⁵³ Ibid. Marín Mora 2013.

3.3. Ley Reguladora de Investigación Biomédica (9234)

Los hechos que ocasionaron la acción de inconstitucionalidad que interpuso el diputado Corrales en la Sala Constitucional de la Corte Suprema se referían principalmente a los ensayos clínicos. La Sala Constitucional decidió que en Costa Rica no se podría aceptar nueva experimentación clínica en humanos hasta que existiera una ley que la regulara.

La Ley 9234 de 2014 abarca **toda** la investigación que involucra a seres humanos. Varios diputados habían señalado este problema durante la discusión del proyecto de ley en la Asamblea Legislativa, pero desafortunadamente no se logró corregir y ha generado muchos problemas a las universidades y hospitales que realizan investigación básica y estudios observacionales, a los estudiantes que tienen que elaborar trabajos de investigación o tesis y además ha sobrecargado al CONIS.

En este documento no haremos referencia a esos temas, sino que nos centraremos en cómo la ley protege a los participantes en ensayos clínicos, haciendo énfasis en el rol del CONIS y de los CEIs.

Después de definir el objetivo (Art 1) y los términos que se utilizan en la ley (Art 2), el Art 3 enmarca la ley en la defensa de los derechos humanos, y el Art 4 dice que toda investigación debe regirse por los principios de Belmont (no maleficencia, justicia, beneficencia y justicia) y que los CEIs deben asegurarse que los protocolos cumplen con los siete principios de Ezequiel Emanuel (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)⁵⁴. El reglamento de esta ley debería definir y operacionalizar estos principios. Se puede adelantar que si al revisar los protocolos de los ensayos clínicos y hacer evaluaciones o auditorias del trabajo realizado se siguieran los criterios expresados en estos dos artículos es probable que una buena proporción de los ensayos clínicos no cumplieran estos criterios éticos, por lo que no deberían ser aprobados, ya que su ejecución sería ilegal. Será importante verificar si los comités de ética y el CONIS tienen los recursos necesarios para vigilar el cumplimiento de estos dos artículos de la ley.

El Art 5 de la ley impide el pago a los participantes en los ensayos clínicos, excepto cuando se trate de estudios de bioequivalencia, en cuyo caso el comité de ética deberá decir cuál sería el monto apropiado, evitando que el pago sea excesivo y pueda constituir una inducción indebida a participar, lo que interferiría con el respeto a la autonomía del participante. Estos ensayos de Fase I solo pueden ser aprobados por el CEI del Ministerio de Salud, por lo que se podría esperar cierta uniformidad de criterios al establecer el monto del pago.

El Art 6 enumera las responsabilidades del estado, incluyendo en el apartado (f): “... *fomentar la investigación científica y técnica en todas las estructuras del Sistema Nacional de Salud*”, lo que incluiría la CCSS, que cubre al 98% de la población. Este punto puede ser problemático porque

⁵⁴ Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA. 2000;283(20):2701–2711. doi:10.1001/jama.283.20.2701.

algunos costarricenses consideran que, según la ley constitutiva de la CCSS no se pueden utilizar los recursos de la CCSS para hacer ensayos clínicos.

En ese artículo también hay otro acápite que podría comprometer los recursos públicos a: “... *garantizar los derechos y la seguridad de los participantes involucrados en actividad investigadora*” y que se podría utilizar para que la CCSS siga atendiendo los eventos adversos de los participantes en ensayos clínicos, al menos hasta que se demuestre que hay una relación causal con el producto en investigación. Una vez se logra probar causalidad, el Art 53 (i) responsabiliza del costo de estos servicios al patrocinador.

El Capítulo II (Arts 9-18) se dedica al Consentimiento Informado, obliga a que la firma del participante aparezca en cada una de las hojas del consentimiento y aclara que el objetivo del Consentimiento Informado es proteger a los participantes, y no se puede utilizar para proteger legalmente al investigador, patrocinador, la organización de administración por contrato (OAC) o la organización de investigación por contrato (OIC). También dice que la información del consentimiento informado “... *debe ser veraz, clara, precisa y escrita, de manera que no introduzca error, engaño o coacción y que pueda ser entendida por los participantes*” (Art 13).

Sin embargo, no hace referencia a la posibilidad de que quiénes obtengan el consentimiento informado, los médicos que refieren al paciente al ensayo clínico, o el investigador principal induzcan verbal e indebidamente al paciente a participar, utilizando frases como “si fuera mi hijo lo inscribiría”, “sus posibilidades de cura son muy superiores” etc. Sería importante verificar si los CEIs y el CONIS cuentan con la capacidad y los recursos para verificar el cumplimiento de este artículo, incluyendo si el participante ha entendido todos los riesgos, beneficios y responsabilidades que adquiere al inscribirse en el ensayo.

El Capítulo III (Arts 19-23) se dedica a las muestras biológicas y exige que el participante dé consentimiento para su exportación al exterior, salvo en el caso de situaciones epidemiológicas que pongan en peligro la salud pública (Art 19). El Art 20 permite que el participante se retracte de haber otorgado permiso para el traslado de las muestras. Sería importante documentar como se operacionalizan estos artículos y como los CEIs y el CONIS puedan verificar su cumplimiento.

El Capítulo IV (Art 24-33) explica los derechos y obligaciones de los participantes. Entre los derechos figura el derecho del participante a retractarse, a la confidencialidad, a estar bien informado y a que “... *toda la información verbal y escrita sea otorgada mediante un léxico comprensible y en el idioma propio de los participantes.*” También exige que el participante consienta por escrito la cesión de datos de carácter personal a terceros. Si la cesión de datos personales a terceros puede afectar a los familiares del participante se requiere el consentimiento expreso y por escrito de todos los afectados (Art 26).

El Art 28 es importante porque obliga a que los participantes puedan acceder gratuitamente a los beneficios de la investigación de por vida, dice textualmente:

“Los participantes en una investigación clínica tendrán derecho a disfrutar gratuitamente, mientras lo requieran, de los tratamientos preventivos, terapéuticos y diagnósticos generados por el estudio, si se ha demostrado que estos son beneficiosos para la salud, siempre y cuando la prescripción de estos métodos o tratamientos esté avalada por los profesionales responsables del tratamiento y seguimiento del paciente, y en concordancia con lo expresado en esta ley”.

A nuestro entender, no hay ningún otro país en América Latina que haya establecido tan claramente este beneficio, y por un periodo tan largo de tiempo.

El Artículo 30, garantiza que el participante en ensayos clínicos no pierda el derecho a la atención en salud en la CCSS, abriendo de nuevo la posibilidad a que la CCSS cubra los costos de restaurar la salud tras los eventos adversos: *“Ningún participante en una investigación biomédica perderá su derecho a recibir la atención en salud que tendría derecho a recibir antes, durante y después de su participación en una investigación”.*

Los Artículos 30 y 31 hablan del derecho a la protección por daños, y el Art 31 dice específicamente que la investigación deberá estar cubierta por una póliza de responsabilidad civil ejecutable en el país, que proteja a los participantes de los daños y perjuicios derivados de la investigación hasta como mínimo dos años después de que finalice la participación del sujeto en la investigación. El participante debe recibir un comprobante o una copia de la póliza del seguro (Art 32). Esta redacción no permite saber si esta póliza se puede utilizar para cubrir los gastos asociados a restaurar la salud tras un evento adverso, o si solo permite indemnizar al paciente por daños causados durante el proceso de investigación; y el Capítulo VII, al hablar de las obligaciones de los patrocinadores, tampoco lo aclara.

El Capítulo V está dedicado al Consejo Nacional de Investigación en Salud o CONIS, y el Art 34 lo define como *“... órgano independiente, multidisciplinario, de carácter ético, técnico y científico, adscrito al Ministerio de Salud con un grado de desconcentración máxima y con personalidad jurídica instrumental”.*

El objetivo del CONIS es: *“... 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”* (Art 35). El CONIS contará con su propia auditoría interna. Varios diputados de la Asamblea Legislativa objetaron a que el financiamiento del CONIS proviniera de los servicios que presta a las entidades y de los proyectos que regula, por estimar que esto le resta independencia.

Esta ley otorga un alto nivel de independencia al CONIS, cambia su composición, mantiene el mismo número de miembros y amplía sus años de servicio a 5. El CONIS es multidisciplinario e incluye expertos en derechos humanos y ética, sin embargo, no dice explícitamente que deba incluir a expertos en farmacología, metodología de la investigación clínica o estadísticos. Estas omisiones pueden afectar negativamente la aprobación y supervisión de los ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica que se realicen en el país.

Según el Art 39, los miembros del CONIS solo pueden ser revocados por ausencias injustificadas, incumplimiento de su trabajo o por conflictos de interés.

El presupuesto del CONIS proviene de las cuotas por servicio, incluyendo un canon del 3% del presupuesto de los proyectos que evalúa. El Art 61 incluye exenciones al pago de cuotas, pero deja claro que todas las investigaciones patrocinadas por transnacionales farmacéuticas o por organizaciones con fines de lucro tendrán que pagar el canon. Sin embargo, el reglamento no reconoce este punto, y en la práctica no se aplica. Sabemos que el CONIS ha dejado de ingresar el canon de un ensayo de una vacuna de papiloma humano que el poder ejecutivo consideró de interés público. En la Caja 1 se presenta información más detallada sobre como la ley afecta al CONIS.

Caja 1. Detalles de la Ley de Investigación Biomédica relacionados con el CONIS

Miembros: El CONIS debe tener 7 miembros con 7 suplentes, por un periodo de 5 años con posibilidad de reelección. Estos 7 miembros son:

- El Ministro de Salud o su delegado
- El Ministro de Ciencia y Tecnología o su delegado. Si el ministro delega, tanto el titular como el suplente deben ser especialistas en investigación. Si el ministro no delega, el suplente debe ser especialista en investigación.
- Un abogado especialista en derechos humanos y su suplente, nombrados por el Colegio de Abogados de Costa Rica.
- Un representante de la CCSS, preferiblemente del Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social del Seguro Social (CENDEISS) y su suplente. La Junta Directiva no podrá designar a ninguna de las personas que en ese momento la integren.
- Un representante del Consejo Nacional de Rectores (CONARE) y un suplente, quién deberá ser especialista en bioética.
- Un representante en propiedad y suplente que sean agremiados del: Colegio de Médicos y Cirujanos; Colegio de Farmacéuticos; Colegio Cirujanos Dentistas; y Colegio de Microbiólogos y que son nombrados por sus respectivas juntas. El representante se irá rotando anualmente entre estos cuatro colegios.
- Un miembro propietario y un suplente en representación de la comunidad, que será nombrado por la Defensoría de los Habitantes. Este miembro será nombrado por un plazo máximo de 3 años.

Art 37. El CONIS sesionará cada semana y sus miembros recibirán dietas; pudiendo tener reuniones extraordinarias, con un máximo total de 10 reuniones mensuales.

Los miembros del CONIS no pueden recibir remuneración ni reconocimiento material de patrocinadores, investigadores, u organismos dedicados a la investigación biomédica.

Art 38. Los miembros del CONIS deberán ser profesionales en los campos de los derechos humanos, bioética, investigación clínica, epidemiología y servicios de salud. Todos deben tener formación universitaria y estar adscritos al colegio respectivo.

Art 39. Solo se puede revocar a un miembro “por ausencias injustificadas, incumplimiento de sus funciones dentro del CONIS o por conflictos de interés”.

Todos los miembros del CONIS tienen que firmar un acuerdo de confidencialidad y hacer una declaración de conflictos de interés. El CONIS puede consultar con expertos, quienes no tendrán voto, el quórum se establece por mayoría y las decisiones se toman por votación.

El presupuesto del CONIS: ingresos por concepto de inscripción de los proyectos de investigación (3% del presupuesto total), por los servicios de acreditación de los CEIs, certificaciones e inscripciones en actividades educativas, y por las multas. El Art 61 incluye los mecanismos de exención de ese canon del 3% en el caso de investigaciones calificadas como de interés público por el Poder Ejecutivo, las que el Ministerio de Salud considere como prioridades sanitarias, las investigaciones sin patrocinio y las de los estudiantes.

Entre las funciones del CONIS figuran:

- Regular y supervisar y dar seguimiento a las investigaciones biomédicas y garantizar la vida, la salud, el interés, el bienestar y la dignidad de las personas.
- Acreditar, registrar y supervisar el funcionamiento de los comités de ética.
- Acreditar a los investigadores, incluyendo estudiantes.
- Resolver conflictos entre y quejas contra los investigadores, las OICs, las OACs, y los comités de ética.
- Supervisar a los comités de ética, las OICS, OACs, investigadores y centros de investigación; y para ello el CONIS podrá contratar al personal necesario.
- Suspender la aprobación o cancelar cualquier proyecto de investigación, la acreditación de un comité de ética
- Promover la capacitación en bioética
- Verificar que los comités de ética cuentan con los recursos necesarios para su funcionamiento
- Llevar un registro de todas las investigaciones biomédicas aprobadas, de los investigadores, de los centros donde se hace investigación, de las OICs, OACs, de los comités, de los protocolos rechazados y los motivos, de las publicaciones científicas que incluyan resultados de las investigaciones realizadas en el país; y de los comités de ética, investigadores, patrocinadores, OICs, OACs que hayan sido sancionados por incumplimiento de la presente ley.

Como veremos más adelante, hasta febrero de 2020, el CONIS no había logrado independizarse del Ministerio, por lo que tenía que acogerse a sus procesos administrativos y no podía disponer oportunamente de los fondos que había ido recabando. En febrero de 2020 todavía no tenía la infraestructura ni los recursos humanos necesarios, y no había podido contratar inspectores. Todo el personal que trabajaba en la secretaria técnica era personal de otras áreas del ministerio que habían sido cedidos con carácter temporal.

El Capítulo VI se dedica a los CEIs, que en Costa Rica se llaman Comités Ético Científicos (CECs) y los de la CCSS se conocen como Comités Locales de Bioética en Investigación o CLOBIs

(en este documento nos seguiremos refiriendo a todos ellos como CEIs). Según la ley, toda entidad pública o privada en cuyas instalaciones se realicen ensayos clínicos podrá constituir un CEI. Los CEIs deben tener independencia de criterio, deberán estar debidamente acreditados por el CONIS y sus miembros deben estar capacitados en bioética de la investigación. Los investigadores independientes o las entidades públicas o privadas que no cuenten con un comité de ética podrán someter sus proyectos a cualquier CEI acreditado por el CONIS.

El Ministerio de Salud conformará un CEI que estará a cargo de la aprobación de los ensayos clínicos Fase I, incluyendo los estudios de bioequivalencia.

Las entidades públicas o privadas que creen un CEI tienen la obligación de asegurarle suficiente independencia de criterio y funcionamiento, así como todos los recursos para el cumplimiento de sus obligaciones. Por eso no podrán formar parte del comité de ética: (1) los integrantes de las juntas directivas de instituciones públicas o empresas privadas promotoras de investigación biomédica (o sus familiares), (2) los funcionarios de la entidad pública o privada en que ellos o sus familiares ocupen puestos de jefatura o dirección y deciden sobre la autorización de proyectos de investigación biomédica.

Sin embargo, algunos diputados estimaron que es difícil que el CEI sea independiente de criterio si financieramente depende del establecimiento o institución que lo cobija. Es todavía más contradictorio que la ley permita que las OIC y OACs tengan su propio comité de ética, ya que estas empresas están contratadas directamente por los patrocinadores de estudios y por lo tanto no son independientes, tienen que servir los intereses de quienes los contratan.

Todos los CEIs deben incluir a un científico con experiencia en investigación y a una persona que represente los intereses de la comunidad. Tanto los miembros del CEI como el personal de apoyo tienen que firmar acuerdos de confidencialidad y una declaración de conflicto de interés. Dada las funciones que se asignan a los CEIs (Ver Caja 4), llama la atención que no se considere importante incluir a un farmacólogo, a un especialista en métodos de investigación, a un estadístico especializado ni a alguien con formación en ética en investigación.

Caja 2. Algunas funciones que la Ley de Investigación Biomédica asigna a los CEIs

- Asegurar que en las investigaciones biomédicas se respeten estrictamente la vida, la salud, el interés, el bienestar y la dignidad humana, y se cumplan los requisitos y criterios de rigurosidad científica, así como las normas éticas que regulan la materia, entre ellas, el proceso de consentimiento informado, la idoneidad y experiencia de los investigadores, y los requisitos establecidos en la presente ley.
- Proteger los derechos, la seguridad, la libertad, la dignidad y el bienestar de los sujetos que participan en investigación biomédica.
- Tomar en consideración el principio de justicia, de manera que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos

y clases sociales (Nota de los autores de este estudio: esto es muy importante, y habrá que ver como esto se operacionaliza en el reglamento o como lo cumplen los comités)

- Suspender o cancelar proyectos de investigación si se determina que puede estar en peligro la salud o el bienestar de los participantes.
- Dar seguimiento a la ejecución de los proyectos mediante los informes que presente periódicamente el investigador principal, y realizar, por lo menos una vez al año, una auditoria a cada institución y centro de investigación.
- Custodiar archivos
- Enviar informes trimestrales y anuales al CONIS
- Capacitar a los integrantes
- Notificar al Patronato Nacional de la Infancia cuando se aprueben o renueven investigaciones que incluyan niños
- Llevar un registro de las publicaciones o presentaciones que se realicen con los resultados de las investigaciones aprobadas por el comité

Cada CEI determina las tarifas a cancelar por la revisión, supervisión, renovación e inspección de los proyectos aprobados. En el caso de los ensayos clínicos que se realicen en establecimientos de la CCSS, como todos los que tienen patrocinio extranjero deben ser aprobados por el CEI Central de la CCSS, esas tarifas las establecerá el CEI Central.

No hay nada en la ley que sugiera que el CEI deberá revisar los contratos con los investigadores o con las instituciones en donde se realizan los ensayos. Este aspecto es importante porque estos contratos pueden incluir cláusulas que induzcan a los investigadores a inscribir a participantes que no cumplen con los criterios de inclusión, o podrían incentivar la retención de participantes contra su voluntad, o podrían condicionar la publicación de los resultados de los ensayos a la anuencia del patrocinador, comprometiendo la transparencia en la información y posiblemente la integridad de las ciencias.

El Capítulo VII describe las obligaciones del investigador, los patrocinadores, las organizaciones de administración por contrato (OAC) y las organizaciones de investigación por contrato (OIC).

Entre otras cosas, los investigadores deben asegurar que cuentan con el personal, la infraestructura y los equipos necesarios para llevar a cabo la investigación, incluyendo el control de los medicamentos; garantizar la integridad de los datos, y custodiar todos los archivos relacionados con la investigación por un periodo de 15 años. El Artículo 52 dice que el investigador debe publicar los resultados de la investigación, sin reconocer que eso es imposible cuando se trata de ensayos clínicos multicéntricos.

El patrocinador, entre otras cosas, debe seleccionar adecuadamente al investigador, su equipo humano y la entidad en la que se realizara la investigación. Además, debe establecer un sistema de control de calidad y supervisar la ejecución de las investigaciones. El patrocinador será responsable de cubrir el tratamiento de los participantes que sufrieran alguna lesión como consecuencia de la investigación, y debe comprar una póliza de seguros para indemnizar a los participantes que sufran lesiones o a sus herederos.

Esta póliza de seguros debe estar vigente desde el inicio del ensayo hasta dos años después de finalizada la participación del sujeto. También debe obtener una póliza de responsabilidad civil a favor del investigador y su equipo, para posibles reclamos por lesiones atribuibles a la investigación, siempre y cuando no se deba a negligencia, impericia o violaciones al protocolo, en cuyo caso la responsabilidad compete al investigador. Además, al concluir la investigación, el patrocinador deberá proveer a los participantes, de manera gratuita, el medicamento en investigación y enviar un informe de resultados al comité de ética y al CONIS.

Las OICs y OACs deben remitir al CEI el contrato con el patrocinador o con el investigador, para su registro, para que el comité conozca las tareas que le han sido transferidas. Hubiera sido deseable que la ley hubiera otorgado a los CEIs y al CONIS la autoridad legal para revisar estos contratos, y el reglamento hubiera ofrecido orientaciones para su análisis.

No se puede iniciar ninguna investigación biomédica sin que haya sido previamente aprobada por un CEI debidamente acreditado. Ninguna autoridad, pública ni privada, podrá autorizar una investigación sin la aprobación de su respectivo comité de ética (Art 55). Lo que no dice la ley ni el reglamento, es si se pueden empezar a reclutar pacientes tras su aprobación por el CEI o si hay que esperar a que el CONIS haya registrado el proyecto.

Las autoridades sanitarias pueden inspeccionar, en cualquier momento la investigación, incluyendo la historia clínica de los pacientes. Como la Ley no define el término “autoridad sanitaria” no sabemos si los CEIs pueden acceder a las historias clínicas de los pacientes, aunque tengan autoridad para hablar con los pacientes y verificar el proceso y la comprensión del consentimiento informado. Las autoridades sanitarias, los CEIs y el CONIS pueden suspender investigaciones autorizadas cuando tengan indicios de que la salud, la integridad, y seguridad de los participantes está en peligro (Art 56).

Según el Art 59, las autoridades de los hospitales de la CCSS, en donde se pretenda realizar una investigación clínica experimental, podrán denegar la facilitación de recursos de cualquier tipo, si a su juicio, el ceder algún tipo de recurso podría afectar la atención de los pacientes y el servicio médico asistencial a cargo de esa institución. Este artículo es importante, pero es difícil de monitorear su cumplimiento, habrá que ver con qué frecuencia sucede y evaluar si se puede dejar a juicio de las autoridades del centro asistencial.

El Art 62 dice que toda la información sobre un paciente que esté relacionada con la investigación deberá quedar registrada en su expediente y protegerse por un periodo de 30 años en la institución de salud o clínica donde se realizó. Esto no parece congruente con lo que dice el

Capítulo VII, donde se indica que el investigador principal debe custodiar los datos durante 15 años. De todas formas, este artículo podría facilitar que cuando la investigación se realice en centros asistenciales de la CCSS haya un expediente único.

El Capítulo IX describe como se deben manejar las investigaciones en grupos vulnerables. Algunos diputados expresaron desacuerdo con estos artículos por considerar que no protegen suficientemente bien a los grupos vulnerables y subordinados, especialmente a los discapacitados, por lo que en noviembre 2013 presentaron una acción de inconstitucionalidad. Argumentaron que estos artículos violaban la Convención de los Derechos de las Personas con Discapacidad de las Naciones Unidas que Costa Rica ha firmado, y el artículo 13 de la Ley 7600 de 1996 que dice “*Las organizaciones de personas con discapacidad legalmente constituidas deben ser consultadas por parte de las instituciones encargadas de planificar, ejecutar y evaluar servicios y acciones relacionadas con la discapacidad*”.

Sin embargo, tras tres meses de discusión y presiones para que fuera aprobada la ley antes de que se terminara el periodo legislativo, el 30 de abril de 2014, la Sala Constitucional de la Corte Suprema decidió, aunque no unánimemente, que no había ningún vicio sustancial en el proyecto de ley de investigación biomédica. En realidad, dos de los cinco magistrados consideraban que algunos de los artículos de la ley no eran constitucionales. La ley no explica las variables que determinan la vulnerabilidad social, tales como nivel de pobreza y escolaridad.

Las medidas cautelares y las sanciones que el Ministerio de Salud, el CONIS o los CEIs podrán imponer a los investigadores, patrocinadores, la OIC, la OAC, e incluso los CEIs, se describen en el Capítulo X. Además, todos los infractores pueden ser sometidos a procesos de responsabilidad civil, penal o disciplinaria. Si la autoridad administrativa o la sede judicial lo consideran necesario se podrán suspender temporal o definitivamente, parcial o totalmente las investigaciones, el investigador, o la aprobación de proyectos de investigación.

Las multas del CONIS al investigador, patrocinadores, OICs u OACs pueden alcanzar el 30% del valor total de la investigación; y el CONIS podrá publicar en su página web la lista de los sancionados. El CONIS puede imponer a los empleados, representantes o personeros de un CEI una multa de hasta 300 veces el salario base cuando: incumplan o retrasen injustificadamente el cumplimiento de las obligaciones que la ley les otorga y no canalicen oportunamente las denuncias.

El procedimiento sancionatorio se rige por la Ley 6227, Ley General de la Administración Pública, de 2 de mayo de 1978. La ley de investigación biomédica dice que se podrán imponer penas de prisión de 5 a 8 años por experimentación indebida (Arts 78,79), es decir sin obtener su consentimiento informado, por haber provisto información falsa o incompleta, o por haber utilizado mecanismos de coacción o inducción indebida. La pena puede aumentar a 10 años si el infractor es funcionario público y la investigación involucra a población vulnerable. La autoridad judicial también tiene capacidad para inhabilitar a los infractores.

La ley también penaliza a los miembros de CEIs y funcionarios o empleados de instituciones privadas que faciliten la realización de investigaciones de empresas en las que tengan intereses

económicos (Art 81); y a los CEIs que reciban dádivas de empresas que realizan investigación biomédica y a quiénes las ofrezcan (Art 82 y 83). El Art 84 penaliza a los funcionarios del sector público o de entidades privadas que utilicen información privilegiada (protocolos o expedientes médicos o sociales de pacientes o usuarios) para ubicar, reclutar o contactar participantes para la investigación biomédica que le signifique un beneficio económico para él o su familia (Art 84).

Si bien la Ley 9234 está basada en las regulaciones que ya existían en el Ministerio, si se implementara adecuadamente, se evitarían muchos de los problemas que afectado la implementación de ensayos clínicos en Costa Rica y que hemos expuesto anteriormente. Sin embargo, tanto la ley como su regulación evitan utilizar la palabra “experimento” o “sujeto de experimentación” al referirse a los ensayos clínicos y a sus participantes. Esta imprecisión logra que los ensayos clínicos se perciban como menos peligrosos y refuerza la imagen de que estas actividades contribuirán a la ciencia y al desarrollo científico y económico del país.

3.4. La Regulación de la Ley de Investigación Biomédica 39061-S

El Ministerio de Salud tardó 15 meses en aprobar la Regulación de la Ley de Investigación Biomédica (no se publicó en la Gaceta hasta el 17 de julio de 2015), el 4 de marzo de 2016 se aprobó una enmienda y en febrero 2020 estaba en proceso de revisión, pero hasta la fecha (diciembre 2020) no se ha publicado la nueva versión.

El proceso de reglamentación fue liderado por el Ministerio de Salud, que invitó a diversas entidades y expertos a participar. Sin embargo, el documento final fue criticado por haber desoído las voces de los grupos que fueron invitados a participar y por responder a las necesidades y compromisos de los que en aquel momento lideraron el proceso desde el Ministerio de Salud, quienes estaban supuestamente influenciados por los promotores de los ensayos clínicos.

Lejos de hacer un análisis exhaustivo de la regulación, destacaremos algunos vacíos de la ley que podrían o deberían clarificarse en el reglamento. Por ejemplo, en la sección anterior hemos indicado que, si se aplicaran los Arts 3 y 4 de la ley, se solucionarían algunos de los problemas éticos que han rodeado la implementación de ensayos clínicos en Costa Rica.

El Artículo 4 de la Regulación, aclara que según el Art 3 de la ley (el respeto por los derechos humanos) toda investigación biomédica debe garantizar, respetar y cumplir los Derechos Humanos, y especifica que el CONIS, los CEIs, las OACs y las OICs y el personal de apoyo de estas entidades deben:

“... deben cumplir sus funciones y obligaciones con estricto apego a la Declaración Universal de Derechos Humanos, la Convención Interamericana de los Derechos Humanos, el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, la Convención Interamericana para la Eliminación de todas las Formas de Discriminación contra las Personas con Discapacidad, la Convención de los Derechos del Niño, Convenio 169 de la OIT, sobre pueblos indígenas y otros instrumentos vinculantes”.

En cambio, no describe ni operacionaliza ninguno de los elementos del Art 4 de la ley, es decir los principios de Belmont y las pautas éticas de Ezequiel Emanuel. Al no hacerlo, también obvia operacionalizar el artículo de la ley que indica que los ensayos clínicos deben incluir a personas de todos los estratos sociales (principio de Justicia), dificultando que los equipos de investigación lo tengan en cuenta, y que los CEIs verifiquen su cumplimiento. También vale la pena notar que el registro de ensayos clínicos del CONIS no incluye una variable que permita verificar que en los ensayos clínicos se incluyen participantes de todos los niveles educacionales y socio-económicos.

El Art 6 del reglamento se podría haber utilizado para verificar la pertinencia o valor social (uno de los principios de Emanuel) de los ensayos clínicos patrocinados por la industria, pero se limita a decir que: “... *el Ministerio de Salud establecerá la política, prioridades de salud y planes de investigación biomédica considerando el perfil epidemiológico y el análisis de situación en salud*” sin explicar si y cómo este plan afectará a los estudios con patrocinio extranjero.

En cuanto al Consentimiento Informado, el Art 8 de la regulación añade que la hoja final del consentimiento informado deberá estar firmada por un testigo imparcial (sin nexos con los investigadores, la OAC, o la OIC), que los CEIs podrán solicitar que se incluya información adicional en el consentimiento informado, y que se debe transmitir la información del consentimiento informado de forma entendible y en su propio idioma.

Sin embargo, no menciona cómo el equipo de investigación debe evaluar si los pacientes de los diversos estratos sociales que participarán en el estudio entienden la forma de consentimiento informado, ni como el CEI puede comprobar que el participante ha entendido los riesgos, beneficios y obligaciones que adquiere al firmar el consentimiento informado. Para evitar firmas falsas en el consentimiento informado, este artículo exige que se firmen los documentos con la firma registrada en el documento de identificación, y que se adjunte una copia del documento de identificación del participante al consentimiento informado.

Los Art 13, 14 y 15 del reglamento hablan de la gestión de los eventos adversos y de las indemnizaciones en caso de lesión relacionada con la investigación. La ley y el reglamento hacen responsable al patrocinador de financiar el tratamiento de los eventos adversos y exige que el patrocinador tenga una póliza de seguros para indemnizar al participante en caso de lesión o muerte relacionada con el estudio. Sin embargo, el reglamento no menciona ni quién ni cómo se establecerá la causalidad del evento adverso o la lesión, dejando la puerta abierta a que la CCSS continúe financiando el tratamiento de los eventos adversos, e imposibilitando que el paciente o sus familiares reciban la indemnización correspondiente.

Llama la atención que el inciso (a) del Art 14 del reglamento diga que:

*“El patrocinador de toda investigación biomédica debe contar con una póliza de seguro con un plazo de validez que cubra desde el inicio de la investigación y por un mínimo de **dos años** (nuestro énfasis) después de finalizada la investigación. La finalización se tendrá por efectuada en la fecha de entrega del informe final de la investigación o estudio al CEC”* y en el inciso (b) diga que *“para efectos de los participantes, la póliza les cubrirá desde el inicio de*

*su participación, el cual se tendrá por verificado, para cada participante, con la firma del consentimiento informado, y **por tres años** (nuestro énfasis), después de finalizada la participación del participante en la investigación”.*

Y que el reglamento no indica cómo se soluciona este tipo de discrepancia.

En el contexto costarricense, donde hay automedicación con herbolaria y medicamentos, el consentimiento informado debería incluir entre las obligaciones del participante que no debe acudir a otros profesionales de la salud sin informar al investigador principal o al coordinador del ensayo, y tampoco debe automedicarse ni utilizar herbolaria sin consultar primero con el equipo de investigación. El Art 17 del reglamento no menciona estos aspectos.

El reglamento, en su Art 18, amplía las funciones del CONIS al decir que, además de regular a todos los involucrados y custodiar todos los documentos relacionados con la investigación biomédica, el CONIS debe “fomentar el desarrollo de la investigación biomédica”, lo que aunado a que su presupuesto se deriva mayoritariamente de las cuotas que recibe por el registro de los proyectos y la acreditación de investigadores y centros de investigación, lleva a cuestionar su imparcialidad e independencia. El que el CONIS tenga que promover la investigación, podría comprometer su misión como defensor de los derechos de los pacientes.

Este mismo artículo también exige al CONIS “*fiscalizar la independencia del CEI con el investigador principal, patrocinador, o cualquier otra influencia*”. En este sentido, como se ha mencionado no parece apropiado que el CONIS apruebe a CEIs que pertenecen a las OICs y a las OACs, las cuales por definición sirven los intereses del patrocinador y/o el investigador.

Según el Art 2 de la Ley, una OAC es: “*una persona u organización que suscribe un contrato privado con el patrocinador, la organización de investigación por contrato (OIC) y/o el investigador, para realizar una o más de las labores y funciones del investigador en la ejecución del estudio*”.

Una organización de investigación por contrato (OIC) es una: “*persona u organización que suscribe un contrato privado con el patrocinador, para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio*”.

Si el CONIS considera que los CEIs de estas organizaciones cumplen con ese requisito, el reglamento debería explicar cómo se define el término “independencia” en este contexto.

Según la ley, los miembros del CONIS tendrán derecho a recibir dietas, pero el Art 22 del Reglamento especifica que los funcionarios públicos que participen en las sesiones del CONIS durante horas laborables no recibirán dietas.

El Art 26 del reglamento establece que los investigadores solo podrán fungir como investigadores principales si han participado en dos investigaciones intervencionales patrocinadas. Los autores de este informe no entendemos la razón por la que se ha incluido este requisito, sobre

todo cuando no se describe lo que se entiende por “haber participado”, ni se explica en qué se basa la decisión de exigir al menos dos investigaciones.

El Art 30 del reglamento especifica los requisitos que deben cumplir los miembros del CEI. Para el proceso de selección del representante de la comunidad y su suplente determina que:

“Cada CEC [CEI] público o privado mediante oficio notificado de forma personal o al correo electrónico, invitará a las organizaciones que desarrollen actividades vinculadas con temas de investigación biomédica y afines a cada CEC, a que propongan un candidato miembro de la organización, estas organizaciones contarán con un plazo de 10 días hábiles a partir de recibida la invitación para que presenten sus candidatos. Asimismo, cada CEC público o privado o de la institución responsable, colocarán el aviso en la portada principal de la página web”.

Llama la atención no se exija la inclusión en el CEI de expertos en farmacología y/o en métodos de investigación clínica y/o estadísticos, ya que sus conocimientos son especialmente importantes para evaluar adecuadamente los nuevos diseños de los ensayos clínicos y las terapias innovadoras.

Se ha dicho antes que el Art 18 del reglamento exige que el CONIS fiscalice la independencia del CEI, sin embargo, en su Art 32 dice que los miembros del CEI pueden ser revocados “por la autoridad responsable de la entidad pública o privada”. Esto, y el hecho de que los CEIs dependen financieramente de la institución que los cobija cuestionan su independencia.

En Costa Rica, según el Art 44 del reglamento, el investigador tiene que entregarle al CEI una copia del contrato entre el investigador y el patrocinador o en su defecto el representante del patrocinador (inciso l), pero parece que solo es para informar sobre las tareas del investigador. No da pautas para utilizarlo para verificar que no hay nada en el contrato que pueda comprometer el bienestar de los participantes o la integridad de los datos. También solicita que se presente información sobre el proceso de reclutamiento y de obtención del consentimiento informado, pero no dice nada sobre cómo se debe verificar que el participante ha entendido bien los riesgos, derechos y obligaciones inherentes a su participación en el estudio.

La ley (Art 61) dice que todas las investigaciones patrocinadas por las transnacionales farmacéuticas o por organizaciones con fines de lucro tendrán que pagar un canon, en cambio el Art 49 del reglamento no recoge esta salvedad; y como veremos al discutir los resultados de las entrevistas, hay proyectos financiados por la industria multinacional que han quedado exentos del pago.

Otro aspecto cuestionable es que el reglamento delegue en los CEIs las decisiones sobre el uso de placebo (Art 52), así como que exija que el CONIS resguarde la información correspondiente a los ensayos clínicos durante 30 años (Art 51), cuanto a los investigadores solo les exige 15.

El Art 62 operacionaliza adecuadamente el acceso extendido o compasivo para que los participantes en los ensayos puedan seguir accediendo gratuitamente al producto experimental que los ha beneficiado.

El Capítulo 10 del reglamento explica el mecanismo y los plazos para sancionar a los infractores de la ley y del reglamento.

El Art 21 reitera lo que ya decía la ley, que el CONIS debe tener su propia auditoría interna, de la que dependerá directamente; sin embargo, hasta la fecha (noviembre de 2020), no la tiene.

3.5. Evolución de los ensayos clínicos en Costa Rica

Si bien el CONIS es responsable de mantener un registro de la investigación que se hace en Costa Rica, la base de datos consiste en una página Excel que, en principio, solo debe incluir los proyectos de investigación que se han aprobado desde que entró en vigor ley de investigación biomédica 9234 de 2014. Este registro es difícil de analizar y no permite hacer búsquedas precisas, ya que presenta la información según el CEI que lo ha aprobado, por lo que si un estudio se realiza en varios centros hay duplicidades.

Este registro incluye, para cada estudio que revisa el CONIS, la siguiente información: el título, la fecha de aprobación y finalización del ensayo, el número de participantes aprobados, el centro donde se llevará a cabo la investigación, el investigador principal, el patrocinador, si cuenta con póliza de seguros y si se ha hecho una auditoria. El registro también especifica si se trata de un estudio intervencional u observacional, pero sólo se puede saber si se trata de un ensayo clínico con medicamentos leyendo el título, que no siempre especifica la fase del estudio, ni si incluye a niños o un brazo placebo. Por eso, para ver la evolución de ensayos clínicos que se han realizado en el país desde 2005 hasta la fecha, preferimos utilizar el registro federal de EE UU (clinicaltrials.gov), conscientes de que los datos podrían estar incompletos porque no incluye todos los estudios Fases I y IV, y podría no incluir los que han financiado grupos europeos.

Cómo se puede observar en el Cuadro 1, el número de ensayos clínicos que se realizan en Costa Rica disminuyó drásticamente a partir del 2010 y aunque ha ido aumentando, se siguen haciendo menos ensayos clínicos que antes de la declaración de inconstitucionalidad. Sigue habiendo una proporción elevada de ensayos clínicos que incluyen a población pediátrica y un brazo control con placebo. Llama la atención que se registraran ensayos clínicos en Costa Rica durante el periodo que estuvieron prohibidos (27 de enero 2010- 25 de abril de 2014). Hasta el 28 de junio de 2020, solo se había registrado un ensayo clínico de fase II, financiado por la industria, y no incluía a niños ni a un grupo placebo.

Cuadro 1: Evolución de los ensayos clínicos en Costa Rica, 2005-2019

Año	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
# EC registrados	23	16	13	28	14	3	2	0	2	1	6	5	7	5	8
Fase II	7	2	2	3	1						2		2	2	2
Fase III	14	12	7	21	11	3	2		2	1	4	5	3	3	6
Fase IV	1	2	4	4	1								2		
No dice	1														
Patrocinador*															
Industria	21	16	13	28	13	3	2		2	1	6	5	6	5	6
Agencias federales EEUU	2												2		1
Otros	1	1		1	1										1
% con placebo	60	44	31	46	21	33	0		50		33	40	43	40	38
% en <18 años	26	50	23	32	21	66	100		50		17	60	29	20	75

Fuente: Elaboración propia, basado en la base de datos www.clinicaltrials.gov

* Algunos ensayos pueden tener más de un patrocinador



SEGUNDA PARTE

Resultados del Trabajo de Campo

Como hemos visto antes, hasta el 2010, la investigación clínica que se hizo en Costa Rica resultó ser muy lucrativa para varias OACs y OICs, quienes tenían y han ido adquiriendo mucho poder político, y tienen interés en reanudar sus actividades lo antes posible. Por otra parte, hay 1800 médicos (el 18%) sin trabajo (o subempleados, trabajando para otros médicos), por falta de plazas en la CCSS y el Colegio de Médicos está tratando de desarrollar oportunidades de trabajo en el campo de la investigación biomédica. Todo esto ha contribuido a que los líderes del país tengan mucho interés en promover la experimentación en salud, sobre todo la patrocinada por entidades extranjeras, y la relacionada con dispositivos médicos.

El Presidente Ejecutivo de la CCSS acaba de firmar un acuerdo con los NIH de EE UU para promover la investigación en oncología. El Instituto Tecnológico de Costa Rica (TEC) quiere hacer ensayos clínicos con dispositivos médicos, y parece que los están haciendo, pero sin contar con la autorización del CONIS, quién todavía no ha emitido regulaciones para esa actividad. Sin embargo, como la CCSS no ha reglamentado la investigación clínica, en este momento (noviembre 2020), legalmente sólo se pueden hacer ensayos clínicos en el sector privado.

Antonio Ugalde y Núria Homedes entre el 4 y el 9 de marzo de 2019, hicieron 11 entrevistas en profundidad y entre el 9 y el 16 de febrero de 2020 hicieron cuatro entrevistas para ahondar sobre el funcionamiento del CONIS. Todas las entrevistas fueron transcritas textualmente, y posteriormente fueron codificadas y analizadas por los autores de este informe.

Tras describir las características de los entrevistados, dedicamos una sección a documentar como estos percibieron la reglamentación de la ley de investigación biomédica, posteriormente describimos los recursos y funcionamiento de los CEIs existentes, los sistemas para controlar la seguridad del paciente y la integridad de los datos, y las relaciones de los CEIs con otros actores que participan en la investigación biomédica. Posteriormente discutimos los aportes de los CEIs y las propuestas de fortalecimiento, y la última sección está dedicada al CONIS.

1. Características de los entrevistados

En total, se hicieron 15 de las entrevistas en profundidad que recabaron información sobre los CEIs y el CONIS, tuvieron una duración media de 80 minutos (rango 53-123 minutos). Diez de las entrevistadas eran mujeres, una de ellas fue entrevistada dos veces. Las 14 personas entrevistadas ocupaban los siguientes cargos:

- Dos personas habían tenido altos cargos administrativos en el sector salud: uno en la CCSS y otra en el Ministerio de Salud. Esta última tenía mucha experiencia de trabajo en CEIs. Ambos han sido miembros de la Junta Directiva de la CCSS.
- Dos miembros del CEI Central de la CCSS, que está ubicado en el CENDEISS.
- Una miembro de un CEI de un hospital público de la CCSS, que además hace investigación clínica para una OAC.

- Una presidente y una directora de los CEIs de dos OACs.
- El Secretario Técnico del CONIS, y a seis miembros del CONIS que representaban o en algún momento habían representado al CONARE, el Colegio de Abogados, a tres de los Colegios de Profesionales de la Salud (Microbiología, Odontología y Medicina) y a la CCSS.

La mayoría de los entrevistados llevaban mucho tiempo trabajando en ética, al menos una tercera parte tenían alrededor de 15 años de experiencia en CEIs y otra tercera parte alrededor de cinco. Varias de esas personas se habían formado en ética en Europa. Una de las entrevistadas tiene un doctorado en ética. Dos personas habían estado en el CONIS durante más de un ciclo, cada una de las veces representando a grupos diferentes.

2. La reglamentación de la ley de investigación biomédica

En aspectos sanitarios Costa Rica es un caso especial porque la Ley de Investigación Bioética tiene dos reglamentos: el del Ministerio de Salud y el de la CCSS que no puede contradecir al Reglamento del Ministerio y que seis años después de que se hubiera aprobado la ley sigue (diciembre 2020) sin publicarse.

La reglamentación de una ley no puede ir más allá de la ley, pero como hemos visto hay aspectos de la ley que no se han reglamentado, por ejemplo, el Art 4 de la ley que se refiere a los criterios éticos para evaluar los proyectos de investigación y el Art 61 que obliga a que todos los estudios con patrocinio extranjero paguen el canon. Hay otros artículos que se contradicen, por ejemplo, el Art 18 exige que los CEIs sean independientes pero el Art 32 dice que sus miembros pueden ser revocados por la autoridad de la entidad pública o privada.

Varios entrevistados dijeron que el proceso de reglamentación de la ley lo lideró Luis Tacsan, funcionario del Ministerio de Salud y que, si bien se organizaron muchas reuniones con representantes de múltiples instituciones, la mayoría de las aportaciones fueron desoídas. Algunos entrevistados mencionaron que las OACs dominaron el proceso de la reglamentación, y que ni siquiera se incluyeron las opiniones del CONIS, que ya estaba constituido. Varios entrevistados afirmaron que la regulación ha quitado independencia al CONIS, ya que dio mucho poder al Ministro de Salud, que preside el CONIS.

Otra forma de restarle autonomía es controlar el acceso a los recursos, y el Reglamento al no exigir que los proyectos patrocinados por empresas extranjeras paguen del canon (3% del presupuesto que establece la ley), ha provocado que los recursos financieros del CONIS sean insuficientes para cubrir sus gastos de funcionamiento y se puedan independizar del Ministerio de Salud. Como veremos más adelante, el CONIS se ha quedado como un apéndice del Ministerio, los funcionarios de la Secretaria Técnica han sido cedidos temporalmente por otras unidades del Ministerio, la ejecución del presupuesto sigue los procesos de esa entidad y cuando el CONIS

quiere interponer alguna sanción o denuncia tiene que hacerlo a través de los abogados del Ministerio.

Para hacer ensayos clínicos en los establecimientos de la CCSS, la institución tiene que emitir su propia reglamentación. Desde que a finales de los 1990s la CCSS empezó a controlar la investigación que se hacía en sus instalaciones, el Comité Institucional de Bioética en Investigación de la CCSS (COIBI) solo ha aprobado un ensayo clínico pediátrico con patrocinio de la industria farmacéutica multinacional (entrevista 10).

Según los médicos del hospital público en donde se implementó este ensayo, la CCSS cobró mucho por los servicios y tuvo que intervenir la Contraloría General de la República, por lo que los médicos consideran que les reditúa más hacer los ensayos clínicos en el sector privado. Esta misma persona afirmó:

“En el pasado, hasta 2010, se reclutaba en el sector público y se referían los pacientes a los centros de investigación, y a uno le pagaban por reclutar. Entre el 2000 y el 2010, las OACs pagaban a los médicos de la CCSS que referían pacientes a los ensayos clínicos. Estaba todo en los contratos. Ahora la CCSS esto lo ha prohibido, el paciente se tiene que enterar solo, pero nosotros le podemos enseñar la promoción. Si se enteraran en la CCSS que estoy refiriendo me podrían juzgar. Es uno de los aspectos más sensibles de la ley” (entrevista 6).

Estos pagos a médicos reclutadores no se consideran éticos, pero los CEIs que revisaron estos protocolos no opinaron lo mismo.

El COIBI sesiona en el CENDEISS, y evalúa los estudios que se vayan a realizar en la CCSS que cuentan con patrocinio externo, los genéticos, los intervencionales y los ensayos clínicos intervencionales y multicéntricos. Si los CEIs de la CCSS están sobrecargados, el COIBI puede evaluar estudios observacionales de los hospitales, (entrevista 7).

El área de Bioética del CENDEISS es la responsable de elaborar el reglamento de la ley de investigación biomédica para la CCSS, que debe adherirse a la ley de investigación biomédica y al reglamento elaborado por el Ministerio. El proceso de elaboración de este reglamento también ha sido participativo, ha incluido desde los representantes de la industria hasta los colegios profesionales, la universidad y el CONIS, pero, al igual que ocurrió con el reglamento del Ministerio, los grupos externos se han sentido marginados ya que los representantes de la CCSS dijeron *“Aquí no me tienen que decir nada porque la CCSS es autónoma, y la investigación, si se va a hacer en la CCSS tiene que ser de acuerdo con esto”* (entrevista 12). Según, Sandra Rodríguez, directora de la unidad de Bioética del CENDEISS, en febrero de 2019 hacía un año que los ejecutivos de la CCSS estaban revisando la propuesta de regulación, y en noviembre de 2020 todavía no se ha aprobado.

Estos atrasos se explican, en parte, por los cambios en la dirección ejecutiva de la CCSS y en el CENDEISS. Cuando la CCSS empezó a elaborar el reglamento la Dra. María Rocío Sáenz eras su presidenta ejecutiva, el Dr. Llorca la siguió y ahora (nov. 2020) está el Dr. Macaya. Durante ese

periodo en el CENDEISS ha habido cuatro directores: la Dra. Sandra Rodríguez, la Dra. Penny Cuck, el Dr. Monestel y desde el 2018 el Dr. Esquivel (entrevista 7). La frecuencia de cambios han impactado en desacuerdos conceptuales que han impactado las decisiones de la junta directiva por ejemplo discusiones sobre el borrador del reglamento de ensayos clínicos de la CCSS que contradicen la ley de investigación biomédica.

Así, por ejemplo, lo que más interesa a la industria farmacéutica y al NIH de EE UU es tener acceso a las historias clínicas electrónicas de la CCSS; en cambio los médicos prefieren seguir haciendo los ensayos clínicos en el sector privado, donde pueden cobrar, mientras que “ley de enriquecimiento” de la CCSS impide que sus funcionarios reciban una compensación económica cuando realizan ensayos clínicos en la institución.

El tema de acceso a las historias clínicas está generando mucha discusión en el país porque las nuevas metodologías de investigación pretenden explotar esas grandes bases de datos. Los médicos no pueden utilizar los expedientes de los pacientes para referirlos a ensayos clínicos:

“Se considera que la información de las historias clínicas es información privilegiada, y los médicos de la CCSS no la pueden usar para referir pacientes a ensayos clínicos, aunque sean sus propios pacientes, requieren el permiso del director de la institución, y este no se la va a dar porque el estudio no ha sido aprobado por el CEC de la institución. El paciente si puede pedir su expediente. En realidad, en los estudios de [nombra la OAC], hay un papel por el que el paciente autoriza que se acceda a su historia de la CCSS, y tiene que ser el paciente quien lo gestione” (entrevista 6).

Por otra parte, según la ley de Investigación Biomédica un CEI acreditado por el CONIS puede aprobar la realización de ensayos clínicos. En cambio, el borrador de Reglamento que ha elaborado el CENDEISS para los ensayos que se quieren realizar en la CCSS centraliza la revisión de los ensayos clínicos con patrocinio extranjero en el COIBI, pero ni la industria ni los CEIs de los grandes hospitales de la CCSS quieren que el COIBI lo haga (entrevista 6 y 10).

Cuando se hicieron las entrevistas, los CEIs de los grandes hospitales de la CCSS estaban presionado para evaluar sus propios proyectos con financiamiento externo. Algunos ya han logrado aprobar algunos estudios multicéntricos con financiamiento externo que exigen el envío de muestras al extranjero, pero todavía no han aprobado ninguno financiado por la industria farmacéutica (entrevista 6).

Sobre la tensión entre los hospitales de la CCSS y el CENDEISS, un miembro del CONIS nos dijo:

“Bueno, los hospitales hacen lo que les dice el CENDEISS. Si el CENDEISS dice es por aquí... De hecho, tienen una frase en el CENDEISS ‘esto es como tener un hijo mayor de edad en mi casa, tiene mayor edad y tiene cédula, pero se hace lo que yo diga porque está en mi casa’ (entrevista 11).

Esa era la posición de la dirección del CENDEISS, que es ilegal porque de acuerdo a la Ley cualquier CEI acreditado puede aprobar un ensayo clínico.

Según un miembro del CONIS, la misma industria y el CONIS están impidiendo que se apruebe el Reglamento de la CCSS y solicitando modificaciones. Algunas se han ido incorporando, pero muchos de esas sugerencias demuestran que los que proponen los cambios no conocen el funcionamiento interno de la CCSS.

El resultado de todas estas trifulcas es que, como se ha dicho, seis años después de haberse emitido la ley de investigación biomédica, la CCSS todavía no ha aprobado su propio Reglamento y la industria no se acercará a la CCSS hasta tener seguridad jurídica y saber los tiempos que tardaran las diferentes oficinas en aprobar el inicio del ensayo. En este momento se desconoce el tiempo que podría tardar un protocolo en recibir la aprobación o rechazo de la CCSS para poder iniciar un ensayo clínico en uno de sus establecimientos y según una funcionaria del Área de Bioética del CENDEISS: *“El enrolamiento en ensayos clínicos es un enrolamiento competitivo y si usted no tiene aprobado un estudio rápido, se queda afuera”* (entrevista 5).

Sin embargo, según una funcionaria de un hospital público, en las instalaciones de la CCSS se sigue haciendo investigación en humanos en base al Reglamento previo y con conocimiento del CENDEISS. Esto fue corroborado por otra funcionaria del CENDEISS:

“Ahora tenemos dos estudios, que son ensayos, pero son de riesgo mínimo, uno es con un medicamento, por ejemplo, la glutamina, que es como un aminoácido, el riesgo no mayor, o sea... Sí se puede hacer, el asunto es que la Caja en este momento no tiene la estructura o la capacidad organizativa desde el punto de vista de contratos y desde el punto de vista legal, económico, no tiene una base de cómo hacer... El protocolo, una cosa es la parte ética del Comité y otra parte, es la parte administrativa, esa parte administrativa todavía no la tenemos” (entrevista 10).

3. Descripción y recursos de los CEIs incluidos en el estudio

En Costa Rica hay la siguiente variedad de CEIs:

- los CEIs de centros de salud y hospitales de la CCSS (CLOBI);
- el CEI del Ministerio de Salud que es el único autorizado para aprobar ensayos Fase I y estudios de bioequivalencia, pero todavía no está operativo;
- el COIBI de la CCSS;
- los CEIs de hospitales y universidades privados; y
- los CEIs de empresas privadas tales como las OICs y OACs.

3.1 Composición de los CEIs

Según la ley, los CEIs deben contar con al menos 5 miembros: un experto científico con experiencia en investigación, una persona con experiencia en bioética, dos profesionales con conocimiento en investigación biomédica, y un representante de la comunidad. El reglamento especifica la forma en que se seleccionará al miembro de la comunidad, pero no da detalles sobre el nivel de formación que deben tener los otros cuatro miembros en sus áreas respectivas de conocimiento. También sorprende que no se requiera a nadie con conocimientos de farmacología, y no se indica si alguno de los miembros debe tener conocimientos en metodología de los ensayos clínicos o en estadística.

Llama la atención que, en Costa Rica, el único curso que tienen que tomar todos los miembros de CEIs es el de buenas prácticas clínicas, no tienen que hacer ningún curso en ética. En otros países sucede lo opuesto, los miembros de los CEIs tienen que hacer un curso en ética, generalmente por vía electrónica y una duración mínima de 4 horas, y el curso de buenas prácticas clínicas solo se exige a los investigadores. Esta peculiaridad quizás se debe a que, en Costa Rica, el Dr. Rodríguez Gómez, quien es director del ICIC ha liderado el desarrollo de estos cursos a nivel mundial, tal como se lee en su página:

“Conjuntamente con Harvard Medical Internacional en 1998 desarrolló un curso de Buenas Prácticas Clínicas para investigadores, que fue impartido con el patrocinio de Pfizer en toda América Latina. Como parte de dicha iniciativa, en 1999 la Editorial ICIC publica la primera edición de su libro, “Manual de Investigación Clínica”, que ha servido como texto de referencia para cientos de investigadores latinoamericanos. Más de 600 profesionales participaron en este curso en México, Argentina, Brasil, Chile, Venezuela y Costa Rica entre 1998 y el 2003. En el año 2001, con el patrocinio de Pfizer y la participación del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), el curso se adaptó a Internet en español e inglés y se puso en la red. En el año 2004, el curso fue traducido al mandarín y se impartió por primera vez en la República China” (http://cec-icic.com/el_instituto.php).

Los CEIs pueden sesionar con la presencia de la mayoría simple de los miembros, es decir con 3 personas.

Los CEIs públicos. Entrevistamos a un miembro de un CEI de un hospital público quién nos dijo que su CEI constaba de seis miembros propietarios y seis suplentes. Los miembros escogen al presidente del CEI, pero los tiene que avalar la Dirección del Hospital. Todos los miembros del CEI, menos el representante de la comunidad, trabajan en el hospital (menos una enfermera el resto son médicos especialistas, varios microbiólogos). La representante de la comunidad que es trabajadora social. Uno de los médicos tiene una maestría en bioética. Ahora quieren integrar a un oncólogo, porque la CCSS está promoviendo los ensayos clínicos en oncología; y están pendientes de nombrar al otro representante de la comunidad, que ya han elegido, pero no la pueden nombrar hasta que supere el proceso que indica el reglamento. La mayoría de los suplentes también son médicos, uno tiene conocimiento de farmacología, hay una abogada y una administrativa.

Este CEI se reúne semanalmente durante 90-120 minutos, y revisa cada proyecto durante 20. Los últimos años han tenido mucho trabajo porque han tenido que retrospectivamente aportar todos los documentos que requiere el CONIS para los proyectos que se implementaron entre 2014 y 2016, cuando todavía no había reglamento. La institución no ofrece ningún tipo de compensación por el trabajo en el CEI, lo que dificulta que puedan atraer personas que saben de ética y hacen investigación (entrevista 6).

El COIBI consta de cinco miembros, y los suplentes correspondientes; con tres se puede sesionar, pero hay mucho ausentismo y a veces ni siquiera tienen tres. Comité consta de dos médicos especialistas (oncología y dermatología, con maestría en gerencia de proyectos y en administración en servicios de salud, respectivamente), un farmacéutico, una dentista con maestría en gerencia de salud, y la representante de la comunidad es una trabajadora social. El CENDEISS le otorga el apoyo logístico y la secretaría técnica, que consta de dos personas, una de ellas formada en ética en Europa. Según la directora de la Unidad de Bioética del CENDEISS, este CEI tiene acceso a todos los expertos de la CCSS, incluyendo expertos en bioestadística, y no necesitan a nadie más; y por lo tanto está mucho mejor dotado que los CEIs privados. Este CEI sesiona semanalmente durante 4 horas, y se reúnen durante las horas laborales. Solo ha aprobado un ensayo clínico con patrocinio de una empresa farmacéutica extranjera, y fue en 2005.

Para reclutar a los miembros del COIBI, el CENDEISS emite un comunicado que llega a todos los funcionarios de la CCSS solicitando voluntarios que cumplan con las siguientes características *“que tengan el curso de buenas prácticas clínicas, que estén acreditados ante el CONIS como investigadores, que tengan experiencia en investigación normal, observacional y en ensayos clínicos”* (entrevista 10).

La Secretaría técnica del COIBI además de aprobar y supervisar las investigaciones que les corresponde, acompaña a los CEIs públicos hasta que logran la acreditación del CONIS, y luego siguen apoyándolos con visitas periódicas, al menos una vez al año (entrevista 10).

El CEI del Ministerio de Salud todavía a no está funcionando y por lo tanto en Costa Rica no se pueden hacer estudios Fase I, ni de bioequivalencia. Una persona que había participado en la constitución de ese CEI nos dijo:

“El problema principal que yo he logrado identificar ahí, es que hay muchas personas en el Comité que realmente no tienen pero ningún tipo de noción de los que es la investigación clínica, o sea, para darles una idea, todavía la reunión que tuvimos el jueves pasado, este mismo jueves, uno de los miembros preguntó qué es la ICH [International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use], entonces yo sí me molesté y dije: ‘discúlpeme, usted no ha llevado el curso ni siquiera de buenas prácticas’.

Y continuó:

“... realmente hay como cierto grado de frustración, porque no se ha podido acreditar ni siquiera el Comité, o sea, llevan 4 años sesionando para empezar a hacer los manuales, los

procedimientos, los protocolos, pero es un Comité que de hecho no está acreditado. Nosotros vamos, sesionamos, pero no recibimos ningún estudio, ni ningún tipo de cosa, porque todavía no está acreditado por el mismo CONIS... obviamente no todo el mundo tiene que ser un experto en investigación en un Comité, es importante que haya representante de la comunidad, en muchos países es a veces algún abogado, bueno, que en este caso no hay; pero ahí el Comité está conformado por muchas personas que no tienen ningún tipo de noción acerca de qué es la investigación clínica” (entrevista 9).

Al preguntarle sobre el proceso de selección de los miembros dijo:

“Yo creo que gran parte del error fue nombrar personas que tenían estudios en salud pública y que ellos pensaron que, al no haber personas o al haber pocas personas en el país con la experiencia necesaria, ellos [los especialistas en salud pública] podrían asumir esa función y no han sido realmente honestos con el país diciendo: ‘un momento, yo de esto no sé, hay que mandar y buscar gente’. Entonces eso ha producido un atraso enorme. De hecho, una amistad mía, me facilitó el Plan Normalizado de Trabajo del Hospital de la Princesa de Madrid, y obviamente lo entregué para que lo utilizáramos como aval y ni siquiera le han puesto atención, porque no son muy receptivos a las cosas que vienen de afuera” (entrevista 9).

Según este testimonio, parecería que para que el CEI del Ministerio de Salud pueda funcionar, se tendría que re-estructurar e incluir a expertos especializados en estudios de Fase I y de bioequivalencia.

Los CEIs privados. Entrevistamos a la directora y a la presidenta de dos CEIS de OACs, una con trabajo de tiempo completo y la segunda de medio tiempo. El CEI de una de ellas está compuesto por ocho personas: tres médicos, dos representantes de comunidad (un abogado y un ex cura), dos microbiólogos y una estadística. No tienen farmacólogo, lo llaman si lo necesitan. Alguno de estos miembros también es investigador. En el momento de la entrevista esta OAC tenía 38 proyectos activos, que incluyen ensayos clínicos y otras investigaciones y un año más tarde, según el registro del CONIS tenía 83. Dijeron que el CEI dedicaba 4-5 horas a deliberar sobre un solo ensayo clínico.

El CEI de la otra OAC está compuesto por cinco personas, todas mujeres: la presidenta, que tiene experiencia en investigación básica, una oncóloga, una abogada formada en bioética y dos representantes de la comunidad (una es periodista, la otra es ama de casa). El CEI no tiene ni metodólogo ni farmacólogo, si los necesitan consultan con un experto. Se reúnen cada dos semanas. Evalúan de 15 a 18 ensayos de la industria por año; antes de que la Sala Constitucional prohibiera los ensayos clínicos llegaron a tener 90 ensayos clínicos al año.

3.2 Los miembros de los CEIs que representan a la comunidad

Todos los miembros de los CEIs dijeron que los representantes de la comunidad se encargan de verificar que el texto que deben leer y firmar las personas que desean participar en el ensayo

clínico la entienden antes de aceptar. La forma en que la regulación establece que hay que seleccionar a los miembros de la comunidad, lleva a concluir que la mayoría de los representantes de la comunidad están familiarizados con el establecimiento o la institución a la que pertenece el CEI, pero sus opiniones no siempre se tienen en cuenta. No llegamos a entrevistar a ningún representante de la comunidad, pero en una entrevista un miembro del CONIS nos explicó su experiencia previa como representante de la comunidad con las siguientes palabras:

“Cuando yo entré y vi el primer protocolo de investigación, que no tenía ni idea de cómo se revisaba, me di cuenta que [yo] sólo era un adorno, y que a veces se tomaban decisiones – yo protestaba, porque soy filósofa – yo decía, pero yo no tomé esa decisión, eso generó mucha tensión, en el ambiente biomédico es muy difícil, porque es muy vertical y muy patriarcal... me sorprendió el nivel poco democrático y de poca discusión ética: creo que fui un adorno, porque algunas cosas yo las planteaba pero eso no se oía, lo que se hacía era un checklist... cumplió tal procedimiento o no” (entrevista 2).

3.3 Motivación para participar en el CEI

Esta pregunta solo se la hicimos a tres de las personas entrevistadas, y dos de ellas expresaron que su interés se relacionaba con mejorar su capacidad para hacer investigación:

“Me metí en los comités y estoy en este momento en eso, porque siento que puedo aportar algo para que esto mejore, dije ‘lo voy a hacer’; pero mi mayor interés es la investigación en sí, no la bioética en investigación, he aprendido porque creo que van de la mano y si usted se pone a ver, casi toda la gente que ha hecho investigación termina metido en comités de bioética o en educación en investigación, para tratar de mejorar” (entrevista 6).

Otra entrevistada que había sido miembro de un CEI público durante más de seis años comentó que en general, los miembros de los CEIs tienen poco interés en la ética, y que con el tiempo se había ido dando cuenta de que lo que les interesaba era llegar a ser investigadores principales en protocolos clínicos (entrevista 11).

La secretaria técnica de un CEI público en el que hay mucho ausentismo, que había ocupado esa posición durante más de 15 años, dijo que a ella le gusta la ética y la gestión de proyectos, pero que los otros miembros del CEI se apuntan para poder salir de la oficina (entrevista 10).

3.4 Cursos de buenas prácticas clínicas

Un miembro del CONIS, que es la entidad encargada de acreditar estos cursos, dijo:

“Según la regulación, todos los miembros de los CEIs deben tener un curso de buenas prácticas clínicas de al menos 24 horas de duración. Estos cursos se han convertido en un negocio, cuestan unos US\$200, y hay mucha gente dando este curso con un conocimiento muy superficial de la investigación clínica y de la ética en investigación” (entrevista 2).

Un miembro del COIBI explicó cómo esos cursos que organiza el sector privado se aprovechan para indicar como se pueden saltar las regulaciones de la CCSS para reclutar pacientes del sector público

“Hace unos años cuando el CONIS dijo que tenían que hacer el curso de buenas prácticas clínicas, nosotros [CENDEISS] lo damos, y yo lo he llevado ahí, pero también [nombra a una OAC], daba el curso, entonces yo me lo pagué, me costó 200 dólares, entonces cogí mi plata, fui y me lo pagué y me fui a recibir el curso con ellos, porque yo quería conocer, yo no puedo tener criterio si solamente estoy de un lado de la cancha, yo quería conocer. Es increíble lo que uno escucha: ‘Deje el papelito ahí [en donde está la información para el ensayo] para que el paciente llegue y lo lleve, para que se den cuenta del estudio y todo’, o sea, es una forma de captar... ¿no? Y ese día yo me di cuenta, en ese curso, eran de dos [o] tres días, yo me di cuenta cómo ellos manejan esto, cómo les gusta, cómo desarrollan estrategias para captar a los participantes, que yo digo, bueno, no está malo, pero deberían de respetar la normativa institucional para ello” (entrevista 10).

Esta información coincide con lo que nos comentó una investigadora que además es miembro de un CEI de un hospital público, quién además nos dijo:

“Y la formación en investigación de nosotros, no es buena, ni en las universidades, ni en los cursos. Nosotros tenemos que hacer un bendito curso en buenas prácticas clínicas, que realmente no aporta mucho, que es un requisito de papel; pero que no aporta mucho para la vida real” (entrevista 6).

3.5 Recursos de los CEIs

La ley establece que deben tener un espacio físico donde guardar los archivos, tanto físicos como electrónicos. El CEI de un hospital público contaba además con una secretaria de medio tiempo. El COIBI cuenta con una secretaria técnica en la que trabajan dos personas. El CEI de una OAC tiene dos secretarías y su presidenta recibe un salario de medio tiempo; y el CEI de la otra OAC cuenta, al menos con una secretaría técnica de tiempo completo.

Los CEI cobran por la revisión de protocolos con patrocinio extranjero unos US\$2.000 o 2.500 por protocolo, y también cobran por las enmiendas, modificaciones y visitas de supervisión y seguimiento a los centros. Es decir, los CEI privados cuentan con recursos financieros. Los CEI públicos también cobran, pero ese dinero va a parar a una cuenta de la CCSS y no se canaliza hacia los CEIs, lo que según un miembro del CONIS es un problema:

“...los que deberían ser los policías, que son el CONIS, que son los CEIs, se resguardan principalmente en esa justificación de que no hay recurso humano que pueda controlar la investigación que se realiza”...“se ha trabajado en establecer incentivos para la investigación, para nosotros parte pública, estamos abiertos y le damos la bienvenida a las investigaciones, a la industria para que investigue con nosotros, apegados a la normativa institucional y a la ley, pero que ese dinero no se pierda, que ese dinero, si se obtiene, sea para fortalecer los

CEIs, equipar las instalaciones, [tener] más recurso humano, en poder hacer esas visitas de seguimiento de una manera efectiva, a eso tenemos que llegar” (entrevista 7).

Un funcionario del CENDEISSS en una entrevista explicó que los CEIs públicos no tienen apoyo:

“... hay que dar una orden para que el director [de la institución] sepa que tiene que dar el apoyo a esos comités. Se supone que ellos firman, ellos firman todo lo que nosotros elaboramos... ellos se comprometen... llenan toda la documentación que nosotros tenemos para que se puedan acreditar. Pero a la hora de la hora, las cosas no son así, no tienen tiempo, no les dan tiempo a los miembros del Comité, el tiempo adecuado, los sacan para otras actividades, o sea, de parte de la cabeza de cada centro hospitalario, hay todavía mucho que trabajar, porque ellos tienen que convencerse primero de la importancia de lo que es la investigación... y los CEIs siempre se quejan: ‘no nos dan suficiente tiempo, no tenemos una oficina adecuada, no tenemos secretaria.’ La mayoría de comités se quejan de que ellos no tienen secretaria” (entrevista 10).

Los CEIs pueden pedir la ayuda de expertos, pero: *“... lo que hemos encontrado es que es difícil que estos expertos quieran colaborarnos, porque el gremio es muy pequeño. Entonces tuvimos un caso en un protocolo, en el cual había pocos expertos en esa materia, eran tres o cuatro y ninguno quería aportarnos su punto de vista, digamos, médico, científico...Nos costó mucho...” (entrevista 11).*

4. Funcionamiento de los CEIs

Todos los entrevistados dijeron que la función del CEI es proteger a los participantes en investigación clínica. Sin embargo, un funcionario del Área de Bioética del CENDEISSS reconoció que hay muchos ensayos clínicos que fracasan, pero no consideró que fuera un factor a tener en cuenta al aprobar un ensayo clínico y dijo *“Es que no investigaríamos, si lo vemos así, no dejaríamos que se investigue en Costa Rica, en general” (entrevista 5).*

4.1 Proceso de evaluación de los protocolos

La directora del CEI de una OAC describió el proceso de revisión de protocolos como sigue:

“Por ley todos los documentos tienen que venir en español; yo los pido en inglés también porque yo manejo muy bien el inglés y a veces las traducciones son malísimas, entonces necesito ver qué es lo que decía; pero realmente todo viene en español. Segundo, todos nos leemos, bueno excepto los miembros de comunidad, que supuestamente son legos, uno es abogado y el otro es un exsacerdote, entonces no entienden la jerga médica, por eso no lo leen [el protocolo], pero leen el consentimiento y hacen preguntas, y se informan bien, pero todos los demás nos leemos a fondo y las reuniones aquí tardan cuatro, cinco horas, para... hemos exigido más exámenes, siempre pensando en la protección del participante; y también la

epidemióloga o la demógrafa estadística, ella tiene mucho que decir, es decir, el enfoque es: no vamos a someter a un participante a un riesgo, por más mínimo que sea, si sus datos no van a ser útiles (entrevista 4).

Y concluyó afirmando:

Entonces tenemos que estar seguros de que el diseño sea apropiado... Todo eso lo esculcamos, cada estudio tiene un revisor, bueno, en este comité, ¿verdad? Yo no sé en otro. Aquí tenemos un revisor principal y dos adjuntos, y los tres son responsables del detalle, pero todos recibimos antes la totalidad del protocolo, el brochure del investigador cuando es de la industria y viene, y el consentimiento; y todos tenemos la obligación de por lo menos leernos el consentimiento, leído en estudio personal” (entrevista 4).

El CEI podría invitar a expertos externos, pero en la práctica solo una vez llamaron a un especialista en Alzheimer.

La presidenta del CEI de otra OAC dijo que todos lo revisan todo, y en caso necesario invitan a expertos. En dos ocasiones lograron cambios al protocolo: uno fue en el número de pinchazos (bajaron las dosis de 3 a 2). En otro caso cambiaron una definición. A veces también invitan al investigador principal a las reuniones para que les resuelva dudas (entrevista 8).

El CEI de un hospital público utiliza un checklist que sigue los criterios de Ezequiel Emanuel y que se utiliza para registrar los proyectos con el CONIS. Invitan a expertos, que suelen ser gente que ya ha estado previamente en el CEI del hospital (entrevista 6). Esto contrasta con el testimonio de una miembro del CONIS que había estado en el CEI de un hospital público, quién dijo que les era muy difícil encontrar expertos, sin conflictos de interés, y que estén dispuestos a emitir opiniones técnicas sobre los protocolos de sus colegas (entrevista 11).

El COIBI envía los protocolos y consentimientos informados a todos los miembros del CEI el jueves previo a las reuniones que se hacen los lunes. Cuando llegan a la reunión todos deben haberse leído los protocolos durante sus horas libres. En este caso, los contratos entre el patrocinador y el investigador/institución los revisa otra unidad de la CCSS. Precisamente porque no hay claridad en esos procesos, no se aprueba el reglamento de ensayos clínicos (entrevista 10).

Hubo una época en que había un miembro del COIBI:

“... que él sí se leía el protocolo, hacía un análisis, y cuando llegaba a la sesión, entonces explicaba y guiaba muy bien la sesión. Ahora no, ahora este Comité particularmente, no hay forma que ellos revisen protocolos por pares, no hay forma” (entrevista 10).

Para esta entrevistada, no conviene tener abogados en el CEI:

“... con todo el respeto que ellos se merecen, a veces, no es lo más ideal tener abogados en el Comité, te complican mucho el análisis, porque si bien es cierto, en la parte ética, en un

juzgado prevalece la parte legal, la parte de análisis de protocolos no es tan fácil con ellos” (entrevista 10).

4.2 Capacidad de los CEIs para hacer evaluación ético-científica

Las opiniones sobre la capacidad de los CEIs para evaluar los protocolos son contrastantes. Un miembro de un CEI público dijo:

“En los ensayos de las casas farmacéuticas no [hacemos comentarios de diseño], porque son muy sencillos, o sea, es un paciente que tiene estos criterios, hágale esto y sígale tal cosa, realmente metodológicamente no tienen mucha ciencia... o sea, el impacto que tiene un comité de ética sobre un multicéntrico es muy..., o sea, si yo lo critico, [las empresas] me van a decir: ‘no lo hacemos ahí, es más fácil eso que cambiarlo’” (entrevista 6).

En cambio, una miembro del CONIS opinó:

“Entonces el nivel es bajo, esa es la primera crítica que yo hago, muy bajo y entonces creen que como ya llegan al cursito ese de checklist de buenas prácticas clínicas, cumplen con esto no sé qué, no sé cuánto, consentimiento informado, está perfecto y la gente consideró que eso era bioética” (entrevista 2).

Y un ejecutivo de la CCSS dijo:

“Claro que no [los miembros del CEI no se leen los protocolos de los ensayos clínicos], que además hay que ser: experto en estadística, experto en demografía, pero experto, no cualquier gato lee eso, y entonces por supuesto que ahí, lo hemos discutido en la Comisión, cómo vamos a tener un muchacho que además tiene que dar consulta y venir en la tarde a leerse ese mamotreto así de grande, ¿no?” (entrevista 3).

La misma persona que dijo que los protocolos de la industria farmacéutica son muy fáciles de evaluar, dijo que en su hospital público no deberían hacerse:

“O sea, si no nos asignan una partida de tiempo, me parece que es muy irresponsable aceptarlo [revisar protocolos de investigación financiados por la industria], porque hay que vigilar efectos adversos; hay que hacer auditorías mucho más frecuentes; y si no tenemos disposición de tiempo específicamente para el Comité, me parece que sería muy complicado aceptar...pero definitivamente necesitamos tiempo, nosotros no podríamos asumir un ensayo, sin que por lo menos el presidente y algún otro miembro tuviera algunas horas asignadas, exclusivas para dedicarse para eso” (entrevista 6).

No logramos identificar ningún estudio patrocinado por la industria que los CEIs hubieran rechazado.

4.3 Evaluación de la seguridad del paciente, los eventos adversos y las pólizas de seguros

Todos los entrevistados coincidieron en que la información para evaluar la seguridad del paciente la obtienen del protocolo, y de los aportes que hace el investigador principal sobre el balance riesgo-beneficio del ensayo. La presidenta del CEI de una OAC y un miembro de un CEI público informaron que para evaluar ese aspecto dependen mucho de la transparencia del patrocinador y de la información que comparte el investigador.

La ley exige que el tratamiento de los eventos adversos lo cubran las farmacéuticas, pero para ello hay que establecer causalidad, y la ley es algo ambigua porque también exige que la CCSS siga ofreciendo todos los servicios de salud a sus afiliados. Un miembro del CONIS explicó:

“Hay efectos adversos que no se reportan o hay efectos adversos de una investigación privada que terminan atendiéndose en la Institución pública y que la Institución Pública lamentablemente ahorita no tiene la potestad de ir y decirle al patrocinador, ‘esto fue relacionado a la investigación privada, entonces usted págume a mí la atención, esa póliza que me cubra’” (entrevista 7).

Un empleado de la CCSS que es miembro del CONIS dijo que al no haber reglamentado la forma de establecer causalidad ni la forma como se pagan los cuidados por los eventos adversos, existe el riesgo de que esos gastos corran a cuenta de la CCSS o del participante. Un miembro del CONIS comentó:

“Eso [el pago de los eventos adversos] es algo que yo tengo pendiente con las autoridades de la Institución y eso pasa, porque hay N cantidad de investigaciones que se realizan en el ámbito privado, que en el consentimiento informado dicen, que en caso de aparecer un evento adverso, alguna molestia, usted se refiere al investigador principal y le van a atender en el servicio de emergencias del Hospital Bíblica, que es privado o La Católica que son privados, pero tenemos un serio problema: la póliza que les cubre a estos participantes, les va a cubrir esa atención, si resulta que la patología que presentó en ese momento o el evento adverso es relacionado...”

Si resulta que la patología no estaba relacionada, la póliza no lo va a cubrir y el participante es quien tiene que pagar esa atención; entonces ahí estamos también la Seguridad Social atada de manos, porque el paciente entonces por miedo, porque no van a poder costear la atención de emergencias en un hospital privado, pues van al público...” (entrevista 7).

Y añadió:

Además, hay una gran diferencia de criterios, que también quedó en la ley, porque la ley le pone apellido que es una póliza de ‘responsabilidad civil’, que va a tener el participante en caso de alguna lesión o algo así, pero no queda claro en ninguna parte de la ley, que sea una póliza de seguro de salud, entonces bueno, es una responsabilidad civil pero si yo le provoco el daño, pero no hay una póliza de seguro de salud” (entrevista 7)

Este comentario es importante porque no queda claro lo que cubre la póliza de responsabilidad civil, y si por estar, como residente costarricense cubierto por otro seguro, la póliza de responsabilidad civil solo cubre pérdida de ingresos por desempleo o las compensaciones por otros daños.

Otro miembro del CONIS afirmó que los gastos de tratar los eventos adversos los asume la CCSS:

“Las pólizas de seguros suelen estar mal hechas, y a veces una misma póliza cubre los ensayos de varios investigadores. Nos dimos cuenta que dos CEIs compartían pólizas [eran dos CEIs que revisaban proyectos de OACs]. Ellos tienen que tener una póliza de seguros que cubra a todos los participantes en un estudio, si ocurre un evento adverso, de cualquier naturaleza, su internamiento y todo lo que le ocurre a usted, debe ser cubierto por ese seguro; sin embargo, por ejemplo, recuerdo uno, ahorita no recuerdo el nombre del estudio, pero digamos que eran 40 participantes y la póliza era de US\$100.000, US\$100.000 entre 40 participantes.

O sea, un evento y si una sola persona se chupa todo el seguro, digamos que requiera un montón de operaciones, un montón de intervenciones, entonces ¿qué le queda a los demás? Cuando empezamos a hacer cuentas dijimos: ‘eso no es suficiente para todos’, entonces inclusive encontramos que muchos de los estudios compartían pólizas de seguros, entonces metían a los participantes de este estudio con los de otros estudios en la misma póliza, cosas así. Entre los CEI, estos dos que les menciono, compartían pólizas” (entrevista 9).

Un entrevistado, también miembro del CONIS ahondó un poco más y atribuyó parte del problema al Instituto Nacional de Seguros (INS), que es el que emite las pólizas para los ensayos clínicos:

“A mí hay otra cosa que me llama la atención de los ensayos clínicos acá y es la cuestión de los seguros para los pacientes, ¿qué pasa? llamamos a los del INS [Instituto Nacional de Seguros] y les dijimos: ‘¿Por qué ustedes tienen una póliza única para siete ensayos u ocho ensayos? Cuando lo correcto es una póliza por ensayo, ese es el sentido de la ley’, [contestaron] porque nos contratan por un paquete de investigaciones y ¿qué sucede si a un paciente le ocurre algo y en otro estudio le ocurre algo? Respondieron ‘diluye la póliza’, si son 40, 50 y la póliza es de US\$200.000, ahí se va, lo que le alcance a cada uno.

Es decir, compran pólizas del INS de otras aseguradoras privadas...pero las compran en paquete, entonces cuando mandan el registro al Ministerio de Salud, anotan la póliza, anotan el contrato, pero cuando usted lee la letra menuda del contrato, encuentra otros protocolos incluidos en ese..., pues una letrita así, ya tiene usted que estar agarrando tiempo de las sesiones para revisar la letra menuda de las pólizas...” (entrevista 11)

Acabó diciendo:

“Siempre decimos que los seguros están hechos para no pagarse y nunca antes es más

cierto que ahora, pero el hecho de que tras de eso haya seguros en paquetes, es que ya es el colmo del descaro, ¿verdad?” (entrevista 11).

El INS no ha cambiado esto porque de acuerdo a nuestro informante: *“Ellos creen que eso no depende de ellos, depende de quien los contrata”*, y desde el CONIS les dijimos que ellos pueden poner sus condiciones (entrevista 11).

Por otra parte, desde las cúpulas más altas de la CCSS no hay mucho interés en cambiar la situación. Un ejecutivo de la CCSS explicó:

“Los eventos adversos que se producen en los ensayos clínicos que se realizan en el sector privado se tratan en la CCSS, porque son gente asegurada y no se les va a dejar sin atención. No tenemos forma de cobrarles. El problema es que los médicos de la CCSS no tienen acceso a lo que ha estado pasando con el paciente durante la investigación” (entrevista 3)

y un alto cargo de la Unidad de Bioética del CENDEISS expresó la misma idea (entrevista 5).

4.4 Posición frente a estudios de marketing.

Este tema solo surgió en una de las entrevistas, y la directora del CEI de una OAC comentó:

“Nos damos cuenta de cuando se trata de un estudio para promover un medicamento, pero si van a dejarle algo positivo al paciente lo aprobamos. Por ejemplo, tuvimos un estudio para la diabetes tipo II que era de promoción, pero iba a diagnosticar muy bien a los enfermos, se les hacía muchas pruebas, y lo aprobamos” (entrevista 4).

Esta respuesta es un poco simplista porque se ha demostrado que estos estudios acaban encareciendo la atención médica que tendrá que proveer la CCSS.

4.5 Posición frente al acceso post-intervención.

Uno de los aciertos de la ley de investigación biomédica de Costa Rica es que exige el acceso post-intervención al producto experimental, a perpetuidad, para todos los participantes en los ensayos que lo requieran. Sin embargo, este es un aspecto que habrá que monitorear porque, sobre todo cuando se trata de medicamentos caros, existe el peligro de que no se cumpla:

“A nosotros nos pasó con un medicamento para artritis idiopática juvenil. Estuvieron creo que 5 años y el medicamento nunca se registró aquí y el medicamento funcionó, y los pacientes estuvieron mucho mejor y se supone que tenían que darlo de por vida, y por un error regulatorio del Comité en ese momento, bueno, del que administraba, se llevaron todo y los pacientes nunca más lo tuvieron..., que por lo menos por haber participado, la ley de Costa Rica dice eso, que si a mí me sirve, me lo tienen que seguir dando [mientras sea necesario]. Entonces eso ha limitado mucho, porque es muy caro para las casas farmacéutica [regalarlos]” (entrevista 6).

4.6 El consentimiento informado.

Todos los entrevistados dijeron que delegan la responsabilidad de asegurar que las formas de consentimiento informado se entienden en los representantes de la comunidad, pero ninguno de los CEIs habla con los participantes para verificar si verdaderamente han entendido los beneficios, riesgos y obligaciones que emanan de participar en un ensayo clínico. Las entrevistadas que trabajan en las OACs afirman que los participantes entienden el consentimiento informado, a pesar de que una de ellas admite que no lo leen (entrevista 4). En cambio, un miembro de un CEI público dice que los participantes no entienden la información clínica (entrevista 6). Al igual que en los protocolos, las formas de consentimiento informado tampoco usan la palabra “experimentación”, prefieren utilizar el término “investigación”.

Los coordinadores del estudio o los subinvestigadores suelen obtener el consentimiento informado. El participante tiene que firmar todas las páginas, y:

“El CI tiene que llevar el número de cédula y tiene que haber un testigo que verifique la firma, porque en el pasado un instituto había inscrito a 20 pacientes que no existían... Hay que ser realista, la mayoría de las veces el investigador principal no es quien toma el coconsentimiento, las coordinadoras clínicas son las que salvan al investigador principal” (entrevista 6).

La presidenta del CEI de una OAC, tras recordar que por ley tiene que haber testigos de la firma y que no es el investigador principal quien administra el consentimiento informado, sino un subinvestigador o el coordinador del estudio, nos dijo que estos leen el consentimiento informado con el participante, y que incluso les hacen presentaciones con un *powerpoint*. Esta misma entrevistada afirmó que los pacientes deben entender el consentimiento informado porque hay muchos que no aceptan participar, pero no pudimos obtener datos cuantitativos porque según la entrevistada *“el número de personas que no aceptan participar en el ensayo clínico es información confidencial”* (entrevista 8).

La directora del CEI de otra OAC afirmó, sin tener evidencia, que en Costa Rica no hay problemas con el consentimiento informado. Estas son sus palabras:

“La población costarricense y le digo que yo tengo 20 años ahora ya de estar muy de lleno en esto, y la población costarricense es muy educada, es decir, es una población que no se deja engañar. El cuento de los conejillos de Indias es un mito, no sé de dónde salió, pero eso no es... Entonces eso es como un mito, como una historia, una leyenda urbana... Y le voy a decir por qué no lo hemos hecho [entrevistar a los participantes para saber si han entendido el consentimiento informado], porque nos parece que eso es violentar la privacidad de los participantes...” (entrevista 4.)

Y añade:

“... pero estamos muy a punto de hacerlo... Aquí no [es cómo en otros países], le voy a decir, aquí es diferente, le voy a decir por qué, porque tanto el decreto anterior como la ley que es básicamente el decreto ampliado, ¿verdad? con complicaciones, digámoslo así, pero es

la misma cosa... Ambos instrumentos enfatizan mucho qué es una investigación, y después en los medios de comunicación, porque se ha dado de los dos bandos, es decir, ha habido información al público amarillista, que atemoriza, alarmista y otras más bien: ‘no, no se preocupen’, más bien de los patrocinadores (sic), horribles también, ambos extremos feos. A mí me gusta lo que es real, y siempre digamos en nuestros consentimientos empieza así: ‘usted está siendo invitado a esta investigación’ que es la palabra que en Costa Rica mejor entiende la gente” (entrevista 4).

Tras cuestionarle el uso de la palabra investigación, insiste en que experimentación e investigación son sinónimos.

Sin embargo, esa misma persona reconoció que muchos participantes no leen el consentimiento:

“Eso, le voy a decir, que yo me imagino que aquí debe ser el 90%, porque la gente, es decir, todos nosotros tenemos un lapso de atención, no sé cuánto, ocho minutos, 10 minutos, y estas cosas kilométricas de 40 páginas, nadie las resiste. Entonces nosotros lo que estamos empezando a hacer es, cuando el consentimiento es muy largo o muy complicado, estamos exigiendo una hoja resumen, en una hoja, en una plana, dígame: ‘¿Qué me van a hacer? ¿Por qué me lo van a hacer? ¿Cuáles son los riesgos y cuáles son los beneficios si es que los hay? Dígame eso” (entrevista 4).

Una funcionaria del CENDEISSS también dijo que es consciente de que los pacientes no leen el consentimiento informado (entrevista 5). Y un miembro de un CEI público afirmó: “*Cuando tengamos intervencionales si será un problema, los pacientes no entienden la información clínica*” (entrevista 6).

Como veremos más adelante, en un estudio del Área de Bioética del CENDEISSS se entrevistó a madres y descubrieron que no sabían que sus hijos estaban participando en un ensayo clínico.

5. Control de Calidad

Todos los entrevistados mencionaron que revisan los informes de avance que les envían los investigadores, hacen algunas inspecciones, y revisan los informes de los eventos adversos.

Los investigadores principales tienen que entregar informes de avances trimestrales, anuales y cuando se termina el ensayo a los CEIs que lo han aprobado. Estos a su vez los remiten al CONIS. Además, en el caso de protocolos que duran más de 12 meses, los CEIs tienen que renovar anualmente la autorización del ensayo.

Tanto los CEIs públicos como privados hacen inspecciones, los privados las llaman auditorías, pero en general duplican el trabajo que hacen los monitores de la industria, es decir son revisiones

administrativas para verificar que todos los papeles están en orden y los instrumentos están bien calibrados. Ninguno de los CEIs se entrevista con los participantes.

Las auditorías que hacen las OACs y OICs se han criticado porque podrían estar sesgadas, ya que auditan sus propios proyectos (entrevista 6).

El COIBI inspecciona los CEIs de las CCSS una vez al año – esto lo hace el Área de Bioética del CENDEISS, y los CEIs públicos siempre se quejan de que no tienen recursos para hacer inspecciones. En teoría los CEI deben inspeccionar los proyectos de investigación una vez al año.

Sobre los efectos adversos un miembro del CONIS comenta:

“Los eventos adversos cuando se reportan, se reportan tarde. Aquí, el reporte de los eventos adversos, los que son serios [debe hacerse] en un período de 24 horas. Incluso así ha sido difícil un reporte, porque no hay una cultura por parte del participante, que tal vez ‘dice ay, me duele algo, no sé qué’ y no le dice al investigador hasta una semana después, entonces no hay un reporte digamos tan expedito, como uno quisiera... Por ponerles un ejemplo, ha habido reportes de abortos, pacientes que están sometiéndose como participantes de una investigación, que abortaron un 13 de agosto y no comunicaron nada al investigador, hasta noviembre, que fue que lo vieron y era la cita; entonces el evento adverso serio pasó hace 3 meses, 4 meses” (entrevista 7).

Un miembro de un CEI público que realiza proyectos de investigación en el sector privado dijo:

“Ahora tuve una discusión con los del [nombra la OAC], porque en un estudio patrocinado observacional prospectivo, ellos [el personal de la empresa] dicen que ningún efecto adverso es [tá] relacionado al medicamento porque es observacional, pero la casa farmacéutica obliga a [que] los [efectos adversos] que coinciden con lo que está descrito en el brochure, sean reportados como relacionados. Entonces yo creo que una de las cosas difíciles en los ensayos clínicos es: qué dice la casa farmacéutica y qué pretenden ellos [la OAC] que uno reporte, y qué dice el Comité de Ética. Al final de cuentas, yo creo que uno tiene que hacerle caso al Comité de Ética; pero las casas farmacéuticas pretenden que se reporten otras cosas que no son..., o sea, que son de investigación, pero que no son éticamente correctas” (entrevista 6).

Ningún entrevistado mencionó que se hubieran puesto en contacto con los participantes que hubieran experimentado algún evento adverso.

6. Cómo y con quién se relacionan los CEIs

6.1 Relación con la industria.

Durante estas entrevistas se habló muy poco de la relación entre los CEIs y la industria farmacéutica. Como hemos dicho anteriormente, parece ser que la industria se opone a que el COIBI centralice la revisión de sus ensayos clínicos. En relación con los ensayos clínicos, la directora del CEI de una OAC explicó: *“La industria ya no paga lo que pagaba y va a ser peor con los estudios de Big Data, esos los pagan entre el paciente y el investigador”* (entrevista 4).

Este comentario y el hecho de que muchas de las empresas trasladaron sus centros para administrar los ensayos a países aledaños durante los cuatro años que no se pudieron hacer en el país, podría indicar que Costa Rica, en este campo, no recuperará el nivel de actividad que tuvo hasta el 2010.

6.2 Relación con los investigadores.

En el sector privado, la relación entre los CEIs y los investigadores es muy buena. Sin embargo, según un funcionario del Área de Bioética del CENDEISS los investigadores ven al COIBI:

“... como gente que impide la investigación, somos vistos como un obstáculo para la investigación y señalados, y bueno, es difícil que la gente entienda que a la par del impulso que le quieren dar a la investigación, la parte regulatoria tiene que ir de la mano y no puede ser que seamos el hermano pobre, ¿verdad?” (entrevista 5).

Un miembro de un CEI público, que también es investigadora, dijo que el CEI recibe presión del investigador y de los patrocinadores:

“Uno conoce a la gente y tiene un juicio predeterminado de quién es un buen investigador y quien no, además este hospital es muy pequeño, todos nos conocemos. Y muchas veces toman el asunto personal, a mi llegan y me dicen ‘¿Por qué no me aprobaste este estudio?’ No soy yo, o ‘¿por qué me pediste estos papeles?’, no te los pido yo, te los pide la ley. Eso sí es un conflicto que, si hubiera alguien externo [un supra CEI], sería más fácil de resolver. Estoy totalmente de acuerdo con eso [que exista un CEI nacional]” (entrevista 6).

Esa misma persona dijo que a la mayoría de los investigadores no les gusta hacer ensayos clínicos:

“... a mí los ensayos clínicos no me gustan, los hago por un asunto de responsabilidad, porque también debería haber medicamentos, pero también por un asunto económico. Yo creo que no hay ningún investigador que le encante hacer ensayos clínicos, le gustan más las otras...es decir, la investigación que puede hacer uno con los pacientes del hospital en otro

contexto, para darle seguimiento, para ver cómo les va, para no sé, otras cosas, pero la verdad los ensayos, para mi gusto, los ensayos clínicos no son investigación de verdad.

Bueno, yo aprendí a hacer investigación con María Luisa Ávila, entonces ella siempre decía ‘tengamos los estudios de las casas farmacéuticas para poder hacer los estudios bonitos’, que los estudios bonitos son los que ella decía que eran de madre Teresa, porque no tenían financiamiento, pero que como teníamos la plata de los otros, podíamos hacer las cosas que nos gustan. Yo realmente coincidí totalmente con ella, es más bonito hacer un estudio prospectivo de un paciente mío... es mi protocolo, yo lo cambio, yo lo hago, yo lo publico, yo hago lo que yo quiera” (entrevista 6).

Esta entrevistada atribuyó algunos de los problemas éticos que han cometido los empleados de la CCSS a que la institución no financia ni ofrece incentivos a los empleados que destacan en sus tareas, incluyendo en investigación:

“... la CCSS en este momento no tiene una partida..., se supone que hay un presupuesto, pero usted no puede sacarlo. Uno tiene que hacer, del poquito tiempo que tiene, buscar para ver cómo hace investigación, todos buscamos estudios colaborativos y lo que hacemos es buscar, y ofrecer, porque no hay otra, la base de datos a cambio de que publiquemos juntos, eso es lo que hemos hecho todos... A mí no me van a pagar más o menos por tener una, dos, tres, cuatro o 20 publicaciones. Es un asunto personal y no tengo ninguna remuneración por eso... y yo creo que ese es uno de los grandes errores. Aquí no hay un incentivo para que usted sea diferente en nada. En que, si usted es médico y ve a los pacientes, en que si hace investigación, en que si da clases, en que si es miembro de un Comité y tiene que sacar tiempo; todo eso no es...hay muchos de ellos [médicos que implementan ensayos clínicos patrocinados por la industria] que lo hacen para poder tener acceso a la investigación bonita. Todavía hay gente así. No digo que todos, a muchos sí les interesa la parte económica” (entrevista 6).

6.3 Relación con participantes.

El contacto entre los CEIs y los participantes es mínimo. Parece ser que algunos pacientes han llamado al COIBI pero solo para verificar la existencia de un protocolo de investigación.

En 2017, miembros del Área de Bioética del CCSS, no necesariamente miembros del CEI, hicieron una inspección administrativa en respuesta a una denuncia y

“... convocaron a madres de niños, que estaban siendo reclutadas para una investigación, porque sí tenemos la autoridad de convocarles y decirles: ‘¿cómo fue su reclutamiento?’, y en el documento que salió de esa investigación administrativa por así decirlo, se evidenció un reclutamiento anómalo: una persona, un funcionario de una institución, que estuvo beneficiándose de su función pública, para una investigación privada”. En este caso, los funcionarios del Área Bioética de la CCSS preguntaron: “¿Usted sabía que su hijo estaba participando en una investigación? y ellas dijeron: ‘no’. Esto está en un proceso administrativo a lo interno a la Institución. Nosotros lo que hacemos en el área de bioética es pues la

investigación preliminar, y eso es un insumo de la persona que puso la denuncia, para elevarlo a un proceso administrativo, contra el otro funcionario”⁵⁵ (entrevista 7).

Una miembro de un CEI de un hospital público dijo:

“No [no hemos entrevistado a ningún participante], y ningún paciente llega al Comité de Ética a preguntar nada, o sea, yo he tenido que resolver cosas de un par de pacientes, pero no por un asunto del consentimiento ni del ensayo, es por un asunto económico... El CEI nunca oye la contraparte de los participantes de la investigación, porque nunca llegan” (entrevista 6).

El CEI de una OAC había recibido alguna llamada de participantes que querían aclarar aspectos relacionados con el protocolo (entrevista 8).

6.4 Relación con los directores y dueños de los establecimientos en donde está ubicado el CEI.

En el sector público, el director del establecimiento aprueba a los miembros de los CEIs y la selección de su presidente, y además tiene capacidad para echar a los miembros. Es decir, los CEI públicos no son independientes del establecimiento en el que están ubicados y del que reciben todos los recursos.

Del mismo modo, los CEIs del sector privado responden a los intereses de los dueños de las instituciones, y en el caso de los CEIs vinculados a OACs y OICs tienen que responder a los intereses de la industria. Llama la atención que el CONIS los acredite, a pesar de los conflictos de interés inherentes a su estructura organizacional.

6.5 Relación con los reguladores.

Los CEIs de las OACs no tienen buena relación con el CONIS. La presidenta de uno de estos CEIs nos dijo *“El CONIS en este momento no tiene la estabilidad necesaria, para poder ser un ente regulador”* (entrevista 8). Dijo que no saben lo que llevan entre manos y, cuando tienen dudas, el CONIS prefiere prohibir que se haga algo.

⁵⁵ En este caso, el funcionario de la CCSS solicitó se comprara un medicamento muy caro, que solo pueden solicitar los médicos especialistas para ciertos pacientes, y que requiere una autorización especial del Comité de farmacoterapia de la CCSS. Este médico logró que la CCSS pague el medicamento para pacientes que formaban parte de un estudio observacional que estaba realizando en su consultorio, ubicado a 100 m de la entrada de emergencias del hospital público. Cuando surgieron eventos adversos, el jefe del médico involucrado denunció el caso frente al CONIS. El CONIS investigó e inició un procedimiento administrativo contra el médico. En este caso, el problema principal era la mal utilización de los recursos de la CCSS, y que no se habían esclarecido las razones por las que la industria no aportó el medicamento experimental. Además, se descubrió que las pólizas no cubrían y estaban duplicadas... pero la Ministra de Salud, quizás a solicitud del Presidente Ejecutivo de la CCSS, que en ese momento era Fernando Llorca, sacó del CONIS a los miembros que habían participado más activamente en la investigación y redacción de la denuncia. Ahora la investigación se está llevando al interior de la CCSS. (entrevista 7).

La directora del CEI de otra OAC dijo que el CONIS es débil y ha burocratizado tanto los procesos que los investigadores se van a otros países:

“Crean un CONIS que es una institución prácticamente autónoma, con mucho poder, que cuatro años después, todavía no ha podido independizarse del Ministerio de salud porque no tiene los fondos. Ellos creían que iban a recibir chorros de dinero, que era como un tubo, que iban a estar pasando... entonces aquí ha quedado muy poquito” (entrevista 4).

En esta entrevista se confirma que las empresas farmacéuticas innovadoras escogen los lugares en donde pueden experimentar con los menores controles posibles:

“Además, hay como mucha desconfianza, se politizó tanto este proceso, que los investigadores dicen: ‘Bueno, pues mejor lo hacemos en otro lado donde no nos molestan tanto, donde no hay tanta regulación, donde los comités no estén pidiendo listas de requisitos, donde no haya un ente central fuerte’, que bueno, que aunque nuestro CONIS no es fuerte, actualmente yo creo que hay un grupo de personas que se lo están tomando muy en serio y me parece, por lo que percibo de afuera, que tal vez estamos llegando a un momento de estabilidad” (entrevista 4).

7. Valor de los CEIs

La pregunta de para qué sirven los comités la exploramos solo con una persona a la que entrevistamos dos veces. Según ese miembro del CONIS, los CEIs están para certificar lo que quiere hacer la industria:

“¿Cómo es que decía Patricia Borselino? operadores sanitarios, o sea a veces te llegan operadores sanitarios (operatori sanitori) o operadores jurídicos, pero el pensamiento no va más allá, entonces terminan sirviendo a los intereses de otros... no hay pensamiento, a veces yo me he tenido que molestar y he dicho en el CONIS, bueno, ¿cuándo vamos a hablar, a tener una discusión de verdad ética aquí? Aquí hay cosas muy graves y se asustan, pero nada más, de ahí no pasa” (entrevista 5).

8. Fortalezas y debilidades de los CEIs

Un miembro del COIBI dijo que éste comité tenía las siguientes fortalezas:

- El programa de capacitación (que no hemos logrado ver).
- El acceso a todo tipo de especialistas que están al corriente de metodologías y de farmacología.
- Al no estar ubicado en un establecimiento de salud, hay menos relaciones de compadrazgo... menos conflictos de interés.

Como mayor debilidad, miembros de los CEIs públicos y miembros del COIBI identificaron la falta de capacitación. Una funcionaria del Área de Bioética del CENDEISS afirmó que el COIBI no tiene capacidad para evaluar los nuevos diseños, y que la CCSS no da el apoyo necesario y a veces incluso dificulta la participación de sus funcionarios en la reunión del COIBI, por lo que con frecuencia no hay quorum (entrevista 10).

Esa misma funcionaria dijo:

“Para mí es alarmante ver que los miembros de los comités no tienen la educación y capacidad analítica para analizar ensayos clínicos; quizás para estudios observacionales todavía quedan un poco cortos, pero, aun así, cuando son llamados a formar parte de un Comité tienen que llevar una serie de cursos: metodología de la investigación..., vamos a ver, bases de fundamentos de bioética, bioestadística, buenas prácticas clínicas, exigido por la ley; habilidades de comunicación. Ahora, el año pasado está uno nuevo que se llama algo así como..., algo del monitoreo de investigación. Ellos tienen que llevar una serie de cursos, que están bien, y llevan los cursos y todo; pero mi experiencia me dice que el curso no les da las herramientas idóneas para que ellos puedan desarrollar lo que aprenden en el curso o no sé si los cursos no están bien” (entrevista 10).

En el caso de Costa Rica, el sistema de historias clínicas electrónicas de la CCSS se puede considerar una fortaleza del sistema de salud que es importante para hacer investigación clínica pero no por eso fortalece los CEIs. Como todos los costarricenses tienen acceso a los servicios de la CCSS, es probable que los que participan en ensayos clínicos eventualmente sean vistos por profesionales de salud de la CCSS; y, la historia clínica electrónica de la institución incluye una casilla para indicar si el paciente está participando en un ensayo clínico. Si se utiliza adecuadamente, esta casilla puede alertar al médico tratante, y este tendrá más posibilidades de identificar si el paciente está experimentando un evento adverso y de evitar tratarlo con medicamentos que puedan interferir con el producto en investigación. Es más, si el médico que recibe al paciente en la CCSS se pone en contacto con el investigador principal, mejorará la integridad de la información que se recaba durante la realización del ensayo clínico.

Por otra parte, como en muchos otros países con sistemas públicos nacionales muchas personas de estrato social medio y alto acuden a consultorios privados para resolver sus necesidades médicas. Para condiciones médicas complejas, excepto los ricos quienes pueden buscar atención en EE UU y en el sector privado, el resto acude a los servicios de la CCSS. En 2009, se estimaba que la clase media incluía un 40% de la población⁵⁶. No se sabe si el sector médico privado comunica a la CCSS la información sobre sus pacientes y la precisión de la misma. Por lo tanto, es difícil saber la fiabilidad de las historias clínicas de la CCSS para los estudios con Big data que interesan a las empresas farmacéuticas.

⁵⁶ [Eugenia Soto Morales](https://www.elfinancierocr.com/economia-y-politica/aumenta-clase-media-en-costa-rica-pero-con-desigualdad-en-ingresos/TPAM6KHFHBDYRFD36JQH3K7K4/story/) E. Aumenta clase media en Costa Rica, pero con desigualdad en ingresos <https://www.elfinancierocr.com/economia-y-politica/aumenta-clase-media-en-costa-rica-pero-con-desigualdad-en-ingresos/TPAM6KHFHBDYRFD36JQH3K7K4/story/> El Financiero 24 de marzo de 2014.

9. Propuestas de fortalecimiento de los CEIs

9.1 Estrategias de fortalecimiento de la revisión ética de los ensayos clínicos propuestas por los entrevistados.

Capacitar a los CEI. El problema es que el CONIS, entidad responsable de hacerlo, no tiene recursos:

“... estamos como bomberos, surge un problema aquí, surge otro problema aquí, entonces hay que correr aquí, apagar este incendio y este otro, las demandas y no hay, no...yo te digo, yo desde que entré aquí no tengo vacaciones y soy la que hago menos, pobrecito el muchacho, el técnico, que vive angustiado y asustado, todo le da miedo” (entrevista 2).

Un miembro del CEI de un hospital público estuvo de acuerdo:

“Primero que nada educaría a los comités, porque a uno le dan el curso de buenas prácticas clínicas... pero hay muchos cuestionamientos que uno no se pregunta. Uno solo oye cómo se hace y la reglamentación, pero muchas veces los dilemas van surgiendo sobre la marcha, no es algo que uno haya aprendido y probablemente sí hay suficiente literatura y evidencia como para que los comités, primero que nada, estén educados” (entrevista 6).

Lograr que los directivos de la CCSS apoyen a los miembros de los CEIs. Una funcionaria del CENDEISS dijo que la formación de los miembros de los CEIs debería depender del tipo de ensayos que revisan. *“Es importantísimo que estén bien capacitados porque pueden haber llevado todos los cursos; pero es que la teoría se queda ahí, no es lo mismo” (entrevista 10).* Además, insistió en que debía haber más apoyo institucional, y explicó:

“... la dirección médica de cada centro hospitalario tiene que saber qué es un Comité ético-científico y cuáles son las responsabilidades que tiene y todo el apoyo que le tiene que dar en recursos materiales, en recursos humanos, etc., esa es la base. Luego que no solamente les tiene que dar tiempo [a los miembros del CEI] para sesionar, sino que les tiene que dar tiempo para que se capaciten, que no les pongan peros; y les tienen que dar tiempo para hacer las visitas de supervisión de los propios estudios que evalúan, eso es muy importante” (entrevista 10).

Educar a los participantes. Un miembro de un CEI público insistió en la educación de los participantes, motivada en parte por aumentar el reclutamiento:

“Yo creo que en Costa Rica no hay una educación de investigación para el participante, de hecho, ellos no saben para qué sirve el consentimiento, no saben a quién llamar, y más bien ha sido mal utilizado muchas veces para sacar económicamente ganancias. Deberíamos educar de alguna forma a nuestros pacientes sobre los ensayos clínicos, antes de que los vayan a llamar; lo difícil es cómo convence usted a un paciente de que vaya a una charla o a una cosa educativa sobre lo qué es investigación, es una conciencia que en Costa Rica no existe, y

cuando uno lo maneja por fuera, en el ámbito privado, la gente tampoco entiende” (entrevista 6).

Y sugirió lo siguiente:

“Yo de verdad creo que, dentro de la consulta médica regular, los pacientes, deberían ser educados por alguien externo en la posibilidad de participar en un ensayo clínico, sobre todo los pacientes con enfermedades crónicas que pueden ser potenciales sujetos de investigación, los pacientes oncológicos, los pacientes de VIH, tal vez algunas infecciones, los pacientes de reuma... pero alguien que no sea del Comité, que no sea del hospital, sino que sea externo” (entrevista 6).

Una funcionaria del Área de Bioética del CENDEISS sugirió recuperar un programa que el Área de Bioética había implementado en el pasado:

“Nosotros hicimos una campaña hace ya varios años donde le decíamos al paciente: ‘primero pregunte’, así se llamaba, ‘investigaciones clínicas, primero pregunte’ y entonces le dábamos una serie de pautas en donde le decíamos a la gente: ‘bueno, si a usted lo invitan a participar en una investigación que le pueden decir...’ y le poníamos que se le puede decir ‘estudio tal y tal’ los sinónimos que suelen utilizarse, ‘pregunte, esto, esto y esto, antes de decidir si participa o no participa’ esa era una cuestión” (entrevista 5).

Fortalecimiento organizacional. Según una investigadora que es miembro de un CEI público:

“Nosotros aquí en Costa Rica sí necesitamos, ¿Cómo decirlo? Como un lineamiento estándar que venga desde arriba, o sea, que el CONIS se ordene, que el COIBI, en caso de nosotros, se ordene y que los comités locales trabajemos todos en conjunto; pero en este momento, todo está disociado. Y existe la ley, existe una regulación, pero el CONIS no emite ningún criterio y no es un ente al que usted puede acercársele a preguntar” (entrevista 6).

9.2 Reacción a las propuestas de fortalecimiento hechas por los entrevistadores

Tanto algunos miembros del CONIS como los de los CEIs públicos estuvieron de acuerdo con la idea de centralizar la revisión de los ensayos clínicos en un CEI Nacional. En su opinión sería más fácil encontrar a personas capacitadas para hacer las evaluaciones científico-éticas de los protocolos, y también se evitarían los conflictos de interés con los investigadores que trabajan en el mismo establecimiento de salud.

Con respecto a al rol que pueden desarrollar los CEIs para impedir que se hagan ensayos clínicos de productos que si se comercializan serán inasequibles para la CCSS y para los individuos, los entrevistados no mostraron mayor preocupación. Dijeron que la CCSS acaba cubriendo el costo de lo que se necesite, y un miembro del CEI de una OAC dijo que si bien inicialmente los precios son caros, en algún momento se reducen (entrevista 8).

10. Consejo Nacional de Investigación en Salud o CONIS

La ley crea el Consejo Nacional de Investigación en Salud o CONIS, como órgano independiente, multidisciplinario, ético, técnico y científico, adscrito al Ministerio de Salud con un grado de desconcentración máxima y con personalidad jurídica instrumental (Art 34); y establece medidas transitorias. El Transitorio II dice

*“Se autoriza al Ministerio de Salud para que destine recursos humanos, financieros y de cualquier otra índole, que sean requeridos para la operación del CONIS hasta tanto este no cuente con los fondos necesarios para operar y cumplir a cabalidad con las funciones que le han sido asignadas en esta ley. Dentro del plazo **de seis meses** [el énfasis en nuestro] contado a partir de la vigencia de esta ley, el Ministerio de Salud formulará el correspondiente presupuesto que contemple el contenido por la asignación de las plazas necesarias para la conformación, el fortalecimiento y la operación de las competencias del CONIS, así como la dotación de los recursos para financiar la infraestructura y el equipamiento requeridos para el funcionamiento eficaz y eficiente de dicho órgano. El Ministerio de Salud enviará al Ministerio de Hacienda el correspondiente plan de gastos, para que se incluya a favor del CONIS en el próximo presupuesto extraordinario una transferencia por el total de la suma que resulte de la asignación de aquellos recursos.”*

Seis años más tarde (noviembre 2020), el Consejo sigue funcionando bajo el Transitorio II de la ley, aunque en febrero 2020 estaban utilizando parte de sus fondos para acondicionar un área dentro del Ministerio para su propio funcionamiento. Sin embargo, todos los miembros de la Secretaría Técnica -Unidad Técnica de Investigación Biomédica (UTIB) del CONIS son funcionarios cedidos del Ministerio de Salud. Para ejecutar el presupuesto dependen de funcionarios del Ministerio y tienen que seguir sus procesos, para los temas legales tienen que utilizar a la Unidad de Jurídica del Ministerio, y tampoco tienen auditoría propia.

Esta dependencia ha provocado que el Ministerio de Salud tome un rol más protagónico de lo que le correspondería, que afecta negativamente la capacidad del CONIS para realizar sus tareas (jornadas de capacitación e inspecciones), para elaborar reglamentos y para sancionar cuando se detectan infracciones en la realización de los ensayos clínicos.

Todos los entrevistados coincidieron en que el Ministerio de Salud está ejerciendo demasiada influencia sobre el CONIS, y que ha habido ocasiones en que el Ministerio, por iniciativa propia o porque se lo haya solicitado otra entidad ha intervenido para sacar del CONIS a personas que estaban haciendo su trabajo adecuadamente. Por ejemplo, la Ministra de Salud cambió a dos personas de la UTIB porque no estaba de acuerdo con algo que habían hecho, y cuando los miembros del CONIS protestaron, la Ministra de Salud se enfrentó con ellos sin tener en cuenta que se trata de un Consejo Interinstitucional que no responde al Ministerio (entrevista 9 y 13).

En otra ocasión un jefe de servicio de la CCSS denunció ante el CONIS que un médico había logrado que la CCSS comprara medicamentos caros para hacer un estudio observacional, supuestamente patrocinado por la industria, en su consultorio privado, y además la CCSS estaba tratando

los efectos adversos que se habían producido. El CONIS indagó y la representante del Colegio de Abogados redactó una denuncia por utilización indebida de los recursos públicos. La reacción de la Ministra de Salud fue pedir que el Colegio cambiara a su representante en el CONIS (entrevista 9), contraviniendo el artículo 39 de la ley que establece el proceso de remoción de miembros, que es como sigue: *“El CONIS, por acuerdo simple, podrá solicitar al órgano o la institución correspondiente que se revoque el nombramiento de cualquiera de sus miembros por ausencias injustificadas, incumplimiento de sus funciones dentro del CONIS o por conflictos de interés”*.

En febrero de 2020, esa investigación sigue abierta, pero se maneja como un asunto interno de la CCSS, sin la participación del CONIS.

También ha habido casos en que los empleados del Ministerio han manipulado las decisiones del CONIS diciendo falsamente que la ministra había autorizado un proyecto que el CONIS pensaba que no debía ser aprobado. Sin embargo, no solo la ministra no había aprobado el proyecto, sino que había escrito una carta a la OAC diciendo que ese proyecto no debía ser aprobado. Incomprensiblemente esa carta no figuraba en los archivos del CONIS y solo se descubrió en el transcurso de una inspección al centro de investigación. Además, en varias ocasiones se tergiversaron las actas (entrevista 13).

10.1 Estructura del CONIS.

Como dice la ley, el CONIS está compuesto por 7 personas y una UTIB, que según los entrevistados podría constar de 7 personas, pero que como máximo ha contado con tres personas y en febrero 2020 eran sólo dos: un médico general y una secretaria. Legalmente, el presidente del CONIS es el Ministro de Salud, quien siempre delega en algún funcionario del Ministerio.

Según la ley, los miembros del CONIS tienen que rotar, pero no todos lo hacen con la misma frecuencia. Los representantes de los ministerios de salud y de ciencia, tecnología y comunicaciones cambian cada vez que hay cambios administrativos, y esto puede suceder más de una vez durante una misma legislatura; por ejemplo, en un período de 24 meses, el Ministro de Salud ha delegado en tres personas distintas para que lo representen en el CONIS. El representante de los Colegios Profesionales en Salud se rota anualmente, los representantes de la Defensoría y del Colegio de Abogados han sido irregulares en el nombramiento de representantes. Es decir, que hasta ahora los puestos con mayor permanencia son los del representante de la CCSS y del CONARE (entrevista 13).

Los miembros del CONIS, por ser representantes institucionales, no tienen que cumplir con ningún requisito, solo tienen que ser personas honorables. No se han establecido requisitos mínimos ni de formación en investigación clínica, ni en ética. Solo se exige que el representante del Colegio de Abogados tenga experiencia en derechos humanos, y que el representante de CONARE tenga conocimientos de ética.

La falta de requisitos básicos y la frecuente rotación de personal debilitan la capacidad del Consejo para cumplir las funciones asignadas, pues hay que estar continuamente formando a sus

miembros en los criterios ético-científicos a seguir, así como en todos los procesos administrativos. Además, las entidades representadas en el Consejo pueden tener prioridades contrastantes, por ejemplo, al Ministerio de Ciencia y Tecnología le puede interesar más la promoción del desarrollo tecnológico y la innovación, que la protección de los participantes y la regulación de la investigación.

Otras veces, el estatus que a algunos miembros les confiere el gremio al que representan (por ejemplo, el Colegio de Médicos o el Colegio de Abogados), hace que algunos miembros tomen demasiado protagonismo, a pesar de que pueden estar mal informados, por lo que obstaculizan el trabajo del CONIS. Frente a esa realidad, sería importante contar con una UTIB fuerte y profesionalizada. Sin embargo, tampoco se han establecido los perfiles de personal para la UTIB, que por ser personal prestado de otras áreas del Ministerio, algunos miembros del CONIS consideran que son inadecuados. El personal de la UTIB también ha rotado con frecuencia, por ejemplo, en un periodo de 24 meses hubo tres secretarios técnicos, y la persona que aporta el apoyo legal también cambia con frecuencia (hasta tres veces en un año (entrevista 11)).

También, a raíz de un ensayo clínico registrado en el CONIS, se ha cuestionado hasta qué punto el representante de la CCSS en el CONIS se siente obligado, además de contribuir a que el CONIS realice sus funciones, a proteger los intereses de su institución. Este ensayo clínico inscribió a los 26 hemofílicos que se estaban tratando en la CCSS. El tratamiento de la hemofilia es muy eficaz y caro, y la CCSS se asegura de tener cantidades suficientes para tratar a su población. Sin embargo, una OAC logró inscribir a todos los pacientes hemofílicos que había estado tratando la CCSS en un ensayo clínico, con lo que la CCSS se quedó con todos los medicamentos que había comprado la CCSS y tuvo que encontrar la forma de disminuir sus pérdidas.

Este tema ha sido controversial, algunos creen que el representante de la CCSS debe:

“Velar por los intereses institucionales, de manera que no se vaya a lesionar alguno, velar por el resguardo de la información que se puede poner a disposición a través de esta universalidad o del expediente, que tiene prácticamente toda la información de todos los costarricenses, y podrían estar a la mano para hacer una investigación” (entrevista 7).

Sin embargo, esto no es tan fácil como aparenta, ya que todos los miembros del CONIS se comprometen a mantener la confidencialidad de lo que se discute durante sus reuniones. A nuestro entender esta disyuntiva todavía no se ha resuelto.

10.2 Recursos del CONIS.

El plan original era que el CONIS tuviera su propio edificio, y había un presupuesto asignado, pero en algún momento se descartó la idea, sin que nadie haya explicado las razones. En febrero de 2020, el CONIS operaba en un espacio reducido del Ministerio, donde no tenía ni siquiera suficiente espacio para guardar los archivos, en palabras de un miembro de la UTIB *“estamos trabajando con las uñas, con lo que tenemos”*. En ese momento estaban utilizando 90 millones de colones del

presupuesto del CONIS para renovar un área dentro del Ministerio (1US\$=612 colones) (entrevista 15).

Los procedimientos administrativos y de ejecución del presupuesto del CONIS que se hacen a través del Ministerio de Salud son muy lentos, y si se hace una licitación tardan al menos un año en aprobarla. Para negociar la compra de ordenadores se tardaron dos años, y todo el equipo que tenían en febrero de 2020 era muy viejo, excepto un ordenador que les había cedido el despacho del ministro. En el momento de nuestra visita estaban contentos porque finalmente habían podido comprar un vehículo para hacer las inspecciones. Al cuestionar la idoneidad de la compra, pensando en el costo de pagar a un chofer y mantener el vehículo, dijeron que para ellos era importante porque les había resultado muy difícil movilizar recursos para pagar el taxi o reembolsar el uso de un vehículo privado (entrevista 12).

Es decir que, aunque el CONIS cuente con ingresos propios, 3% del presupuesto de los proyectos que registra, tienen muchas dificultades para ordenar el gasto. Por ejemplo, según comentaba un miembro del CONIS:

“... el CONIS ha querido organizar un Congreso y lo han tenido que cancelar por lo menos cuatro veces por los trámites burocráticos a lo interno del Ministerio, no nos dan los tiempos para poder adquirir ese dinero que es de nosotros, no podemos disponer” (entrevista 7).

Por otra parte, las críticas al desempeño del CONIS han hecho que se inhíba de ejecutar el presupuesto. Por ejemplo, como las reuniones semanales duran casi 6 horas, es costumbre ofrecer un refrigerio, pero en lugar de utilizar sus propios fondos, los diferentes miembros del CONIS se turnan para pagarlo.

A pesar de que se supone que el presupuesto del CONIS es público, no logramos tener acceso; pero las cifras no oficiales (20-25 millones de colones), sugieren que las cantidades recabadas no son suficientes para pagar los salarios del personal de la UTIB, y en realidad el Consejo estaba estudiando formas de incrementar los ingresos (i.e. cobrando por las inspecciones o por las acreditaciones de investigadores). Esta falta de presupuesto se debe a que, aunque la ley diga que todos los proyectos financiados por las empresas farmacéuticas tienen que pagar el canon (Art 61 de la ley), el reglamento no recoge este requisito, y el mismo CONIS exonera a muchos proyectos (entrevista 7). Por ejemplo, hay un protocolo de vacunas contra el VPH que está financiado por una multinacional farmacéutica, pero que fue clasificado como “de quehacer institucional” de acuerdo con el artículo 7 de la ley, ignorando que el artículo 61 impide que se exonere a la industria farmacéutica multinacional.

Al preguntar cómo se había justificado esa exención no obtuvimos una respuesta concreta, pero un miembro de la UTIB nos comentó que para tramitar esta exención intervinieron los jerarcas del Ministerio de Salud o de la CCSS, quienes envían su opinión por escrito al CONIS. El CONIS es el que toma la decisión final, y en este caso dejó de percibir US\$60.000. Es decir que el CONIS acaba recortando sus propios recursos (entrevista 15).

10.3 Funciones y desempeño del CONIS.

El artículo 35 de la ley dice 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”* Para ello, el CONIS acredita, registra y supervisa a los CEIs, a los investigadores, a los centros de investigación, y registra los protocolos aprobados por los CEIs.

Solo cuando hay problemas o denuncias revisa y da seguimiento a los protocolos. También le corresponde procesar las solicitudes de exención del pago del canon y acreditar los cursos de buenas prácticas clínicas.

El CONIS se reúne todos los miércoles, de 8:30AM a 2PM, y en caso necesario se hacen reuniones extraordinarias los jueves o viernes. Pueden sesionar con mayoría simple, y las decisiones se toman por votación, y en caso de empate se resuelve con el voto del presidente.

Al principio, el Consejo tuvo que dedicar mucho tiempo a la elaboración de procedimientos y guías, tanto para los que él mismo debe realizar, como para las actividades de los CEIs y de los investigadores (libros de actas, solicitudes de registro de protocolos en el CONIS, entrega de documentación sobre aprobación de protocolos, informes de eventos adversos, declaraciones de conflictos de interés, compromisos de confidencialidad, informes trimestrales y anuales) así como los avales educativos para los cursos de buenas prácticas clínicas (entrevista 14).

Una vez que se elaboraron todos los documentos y guías, en el CONIS hay pocas deliberaciones éticas; las reuniones se dedican a emitir las acreditaciones y certificados, a revisar los informes de eventos adversos y a corregir las actas. Según un miembro del CONIS, ha habido etapas en que la mitad de la reunión semanal se ha dedicado a la revisión de las actas.

En agosto 2020, según la página web del CONIS había 6 OICs, 3 OACs y 17 CEIs acreditados por el CONIS; además de 3.127 investigadores, incluyendo estudiantes, y se habían avalado 30 cursos de buenas prácticas clínicas. También en esa fecha el registro de proyectos indicaba que desde 2009 se han registrado 587 proyectos de investigación, incluyendo estudios observacionales. Entre ellos había 16 estudios que se clasificaron como de interés para la CCSS o el MS, y 5 estudios relacionados con el COVID. Además, el CONIS ha realizado tres simposios internacionales de bioética, el último en agosto 2020.

El CONIS y los CEIs. El CONIS registra y acredita a los CEIs en base a si cumplen o no con los requisitos establecidos. Una vez acreditados, los CEIs tienen que entregar informes de avance trimestrales, anuales y finales de cada sitio de investigación. Estos informes trimestrales no son de acceso público, y tampoco lo son las memorias anuales del CONIS.

Los CEIs deben ser independientes, sin embargo, el CONIS ha acreditado 9 CEIs de OACs y OICs que tienen como misión ayudar a la industria a implementar ensayos clínicos. En una entrevista un miembro del CONIS explicó:

“[El CONIS] podría no acreditar a los [CEIs] de las mismas empresas, pero no tienen capacidad. Ahora los empresarios quieren montar un CEI con ingenieros para que se aprueben los ensayos con dispositivos. El CONIS no se plantea nada, usa checklists, y si el CEI cumple con lo que dice el checklist, pues adelante” (entrevista 13).

Y añadió: *“El CONIS puede suspender a un CEI, pero los privados tienen mucho poder político, y por eso es difícil que lo hagan”.*

El Consejo debe inspeccionar una vez al año los CEIs:

“Vemos las pólizas, vemos si están todos los documentos de los investigadores principales, revisamos los datos que tienen que ver con pacientes, si hay eventos adversos se le consulta cómo fue, que pasó, que explique y que si la persona que coordina eso si ha vigilado al investigador... Vemos las auditorías del patrocinador también, y las comparamos con nuestras auditorías” (entrevista 13).

Sin embargo, no se hacen tantas auditorías como deberían por falta de tiempo y recursos, incluyendo transporte. Estas inspecciones las tienen que hacer los miembros del CONIS, no las puede hacer la UTIB. Un miembro del CONIS dijo que es un requisito de la ley, y afirma que puede hacerse:

“Se podrían visitar a todos, de hecho, yo personalmente hice un cronograma y se lo pasé a los otros miembros del Comité para este año, les dije: ‘de esto no podemos pasar, porque no se está haciendo’, ¿Por qué? Porque otros miembros que han estado en CONIS, incluso actuales, siguen escondiéndose en la parte de la falta de recurso humano, la parte de recursos financieros, lo cual yo soy testigo de eso, sí hace falta, pero yo les digo a ellos: ‘un juez no nos va a decir que usted no es culpable, porque no tenía recurso humano o recurso financiero, usted está obligado a hacerlo; eso es lo que nos va a decir un juez’” (entrevista 7).

Un tema que no indagamos lo suficiente es cómo estas inspecciones complementan la información que reciben regularmente de los CEIs, y si esos informes aportan información sobre la capacidad del CEI para filtrar los protocolos que ponen en riesgo a los participantes, o si los sujetos de experimentación cumplen con sus obligaciones. Pero un exmiembro del CONIS nos dijo (2020) que durante al menos una inspección a un centro de investigación privado se encontraron formas de consentimiento informado mal escritas y traducidas, que el CEI no debería haber aprobado.

El CONIS y los investigadores. El CONIS acredita a todos los investigadores, incluyendo a los estudiantes. Es una acreditación estándar, y los CEIs verifican que los investigadores estén acreditados. Sobre esto, un exmiembro del CONIS comentó:

“[Es]Un cheque en blanco, porque vos estas diciendo, fulanito de tal está capacitado para hacer investigación. Cualquier investigación, intervencional, observacional...cada quién en su campo, pero cuando llega el a un CEI y lleva su protocolo, y él es un médico ginecólogo, por decir algo, y está pretendiendo hacer una investigación en ortopedia, es el CEI el que

debería revisar y verificar y decir no, o sí; no usted no está capacitado, usted no tiene los atestados aquí o tráigame los atestados para decir que usted puede hacer una investigación en ortopedia. Porque no es su campo. Pero él puede decir, ¡ah pero yo estoy acreditado por CONIS y el CONIS dice que yo sí puedo ser investigador! pero los comités son laxos, y se están amparando justamente en esa acreditación del CONIS. Y dicen si el CONIS lo acreditó, hágalo” (entrevista 14).

El CONIS y los protocolos. El CONIS solo registra, no revisa los protocolos. En una entrevista un miembro del CONIS nos explica:

“[solo]... lo que nos llega para revisar de un protocolo: es la información de la aprobación del CEI, una justificación ético-científica de por qué se aprobó la investigación, información general de los investigadores, del equipo investigador, del patrocinador, el financiamiento, el pago del canon que es el impuesto por investigar, ese tipo de cuestiones son las que ya llegan, de manera digamos genérica y es lo que revisamos” (entrevista 7).

En una ocasión el CONIS fue a inspeccionar un centro privado de investigación, pero no pudieron acceder a los expedientes. Les dijeron que la llave del archivo la tenía alguien que estaba en ese momento en la ciudad de Cartago, pero la realidad era que estaban en el Hospital de Niños, en San José (entrevista 11).

También se han detectado casos en que los miembros del CONIS se enteran de los protocolos de investigación por los anuncios que aparecen en los medios de comunicación para reclutar pacientes. Estos anuncios deberían ser aprobados por los CEIs, y esa información debería llegar al CONIS antes de empezar el reclutamiento. Cuando los miembros del CONIS cuestionaron al centro de investigación le dijeron que el proyecto no iba a iniciarse hasta agosto, pero la promoción se estaba emitiendo en marzo-abril (entrevista 11).

Seguimiento de los eventos adversos. En todas las reuniones del CONIS se reciben y discuten los eventos adversos, pero no hay nadie capacitado para valorar esa información. Al igual que los CEIs, el CONIS tiene dificultades para analizar y valorar toda la información de seguridad que les llega.

Importación de productos en investigación. EL Ministerio es la única entidad pública autorizada para importar medicamentos, pero en el caso de los productos en investigación, que no están registrados en el país, necesita la autorización previa del CONIS. El CONIS autoriza en base a la información que le entrega el CEI. El CEI es el que aprueba el protocolo y el que verifica el balance riesgo-beneficio de la nueva molécula. El Ministerio siempre hace lo que el CONIS solicita, es un trámite puramente administrativo. Los centros privados siguen el mismo procedimiento, pero el proceso de importación se hace a través de una Organización por Contrato, Global Medical Logistics, que es una empresa acreditada por el CONIS. Todos estos productos suelen estar exonerados de impuestos (entrevista 15).

Capacidad para sancionar. Cuando hay anomalías, el CONIS tiene que apoyarse en el Departamento de Jurídica del Ministerio para sancionar a los infractores, pero:

“... cuando hemos pescado alguno, que le hacemos seguimiento... esto en el consentimiento informado no está bien ¿cómo obtuvo usted el medicamento? ¿cómo hizo esto o lo otro? [entonces nos dicen] Tenés a la Oficina de Jurídicos y al Ministerio muerto del susto, porque cómo vamos a agarrar a este que maneja tanto dinero y tanto esto..., no tienes posibilidad de nada” (entrevista 2 y 13).

Además, un miembro del CONIS nos explica:

“... en nombre de hacer las cosas de acuerdo con el debido proceso, todo se alarga mucho... y los miembros de la oficina de jurídica que trabajan con el CONIS también rotan ‘En un año, al abogado que trabajaba con el CONIS lo cambiaron 3 veces’ (entrevista 11).

Según un miembro del CONIS, aún los médicos que están en el CONIS tienen miedo de enfrentarse con los investigadores, quiénes gozan de mayor prestigio:

“Los médicos (del CONIS) tienen miedo, los mismos médicos tienen miedo. El Ministerio de Salud ¿quién es? no es nada, es un cascarón. Entonces el secretario general del CONIS, que es un médico general, qué me va a decir, este que no es nada, ¿cómo me va a decir a mí? ¡Yo que soy investigador, que sé de esto, que me gradué en no sé cuánto!, ustedes no saben nada de investigación ¿cómo me va a mí a decir que no estoy haciendo bien las cosas?” (entrevista 13).

“Hasta ahora (febrero 2020), no se ha impuesto ninguna sanción. Sí se ha parado una investigación durante dos años, [lo que] es un desprestigio para el investigador” (entrevista 13).

10.4 A modo de conclusión

El CONIS no puede llevar a cabo todas las actividades que tiene encomendadas. Los problemas son múltiples, incluyendo:

Recursos humanos inadecuados, tanto en la UTIB como en el CONIS. En la primera etapa, los miembros del CONIS lograron formar un buen equipo, pero con el tiempo eso se ha ido deteriorando. La respuesta de una ex-miembro a si volvería a trabajar en el CONIS resume bien la situación:

“No. Justamente lo dijo un abogado, ‘cuando yo estuve en El Consejo, cuando revisábamos o discutíamos sobre temas de algún protocolo o de alguna investigación, era cosa médica, yo de eso no sé nada. Pero, dentro de mi equipo de trabajo había profesionales que me habían demostrado, a mí, que yo podía tener total confianza en su criterio, por todo lo que se discutía ahí, por todo lo que se había hablado ahí, entonces yo descansaba y formaba mi criterio

apoyado en la decisión del grupo'. Si usted no tiene en su comité una persona o personas con cierto bagaje, con cierto conocimiento, en donde usted pueda depositar o complementar sus vacíos para poder tomar una decisión de grupo está mal. Esa es mi idea en este momento. No hay un equipo adecuado, en este momento, en donde uno pueda, justamente, depositar esta confianza para llenar los vacíos que pudiera tener en determinado tema. No, en estos momentos yo no lo haría” (entrevista 14).

Para solventarlo habría que revisar la composición del CONIS, los periodos de permanencia, y los conocimientos mínimos de metodología de investigación clínica, farmacología, ética y derechos humanos que debería tener el conjunto de sus miembros. Además, los miembros del CONIS deberían recibir algún tipo de compensación por el trabajo que realizan.

El CONIS y la UTIB dependen excesivamente del Ministerio de Salud. Los profesionales de la UTIB deberían ser expertos en investigación clínica, y deberían tener permanencia. La UTIB debería contar con inspectores, lo que liberaría tiempo a los miembros del CONIS para realizar otras tareas. Esta gran dependencia del Ministerio contribuye a la politización de la toma de decisiones, impidiendo que se apliquen sanciones y facilitando la exoneración del pago del canon a proyectos que no lo merecen, como los financiados por la industria trasnacional. Un miembro del CONIS dijo:

“Ni el Ministerio ni el CONIS tienen fuerza para hacer mucho. El Ministerio es un cascarón. La gente que trabaja ahí es de bajo nivel, no tienen autoridad para enfrentarse a los investigadores ni a la industria [que patrocina] la investigación” (entrevista 2).

El CONIS está sobrecargado con tareas que podrían manejarse a otro nivel. Por ejemplo, todas las tesis de estudiantes deberían estar bajo en control de las universidades; y el CONIS debería centrarse más en los experimentos que involucran a humanos.

La UTIB debe tener mecanismos para ejecutar su propio presupuesto. El presupuesto en su mayoría debería provenir de impuestos generales, y no del número de proyectos de investigación que se sometan a revisión.

El CONIS no tiene los recursos para hacer que se cumpla la ley de Investigación Biomédica ni la regulación internacional de ensayos clínicos. Sobre todo, cuando las entidades que tiene que regular pertenecen a las familias con mayor poder político y económico del país, y cuentan con el apoyo de la industria farmacéutica y de muchos médicos que desean enriquecerse con los ensayos clínicos.

Pensamos que la opinión de algunos miembros del CONIS está de acuerdo con estas palabras:

Hay intereses económicos muy fuertes en mantener al CONIS de cierta forma diezmado, para que no pueda hacer mucho más, eso me imagino que lo comprenden bien. ¿Por qué? Porque si usted tiene un CONIS fuerte, con mucho recurso, con mucha capacidad de supervisar, de monitorear, de controlar entonces no le sirve a los demás que están pagando

los estudios [ensayos clínicos], esa es la realidad... Entonces hay muchísimos intereses, creo yo, en mantener la estructura como está, un CONIS minado, sin mucha capacidad de participación, precisamente para que no moleste mucho, esa es la idea, 'no molesten, no vengán aquí con ideas revolucionarias de andar supervisando y controlando'” (Entrevista 9).



**CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES**

Costa Rica, dado su reducido tamaño, ha sido un país pionero en investigación clínica y los legisladores, movidos por la necesidad de evitar la violación de los derechos de los pacientes, desde 1976 han tratado de regular esa actividad por ley, en lugar de por decretos ejecutivos. Finalmente, tras más de 30 años de forcejeo entre los diferentes grupos de interés, la Asamblea Legislativa aprobó la Ley Regulatoria de la Investigación Biomédica en 2010.

Esta ley, sin ser perfecta, sienta las bases para proteger adecuadamente a los participantes en investigación. Uno de los problemas que ha sido más criticado es que no se limita a regular la experimentación en humanos, que era lo que los legisladores habían estado tratando de corregir, sino que abarca toda la investigación que involucre a seres humanos, incluyendo investigación básica, estudios observacionales y político-sociales y tesis de estudiantes, generando problemas a las universidades y sobrecargando al CONIS.

Entre los puntos más fuertes de la ley, desde el punto de vista de la experimentación en humanos, destaca el requisito de que el diseño y la implementación de la ley tenga que respetar los principios de Belmont y los criterios de Ezequiel Emanuel (Art 4), y el acceso post-ensayo a los productos que se han testado en el país (Art 28). Costa Rica es el único país que exige que las empresas faciliten el acceso a perpetuidad de esos productos.

Las debilidades más importantes son que no regula el uso de placebo, deja la puerta abierta a que la CCSS siga pagando la restauración de la salud de los participantes que han sufrido reacciones adversas, hay ambigüedad en lo que cubren las pólizas de seguros, y vincula el financiamiento del CONIS a lo que pueda ingresar por sus servicios. Llama la atención, que la ley no exija ni al CONIS ni a los CEIs incluyan a expertos en farmacología y metodología de los ensayos clínicos o estadística, que son disciplinas cada vez más imprescindibles para evaluar los nuevos diseños de los ensayos clínicos y las nuevas moléculas.

La falta de farmacólogos en los CEIs y en el CONIS hace que para evaluar el balance riesgo-beneficio de los ensayos y las nuevas moléculas, se dependa casi exclusivamente en la información que comparte la industria y en las opiniones del investigador principal.

Al igual que en muchos otros países, la ley no exige que los CEIs y el CONIS revisen los contratos entre los patrocinadores, OACs, OICs y los investigadores. El análisis de los contratos podría identificar cláusulas que pueden comprometer la salud de los participantes, por ejemplo, si favorecen el rápido reclutamiento del mayor número de personas, pueden inducir a inscribir participantes que no cumplen los criterios de inclusión y a retener participantes contra su voluntad o que deberían ser retirados del estudio. Estos contratos también pueden comprometer la transparencia de información, y por tanto la integridad de los informes de resultados.

La reglamentación de la ley por el Ministerio de salud también fue lenta, y está siendo objeto de modificaciones. En noviembre de 2020, la CCSS todavía no había aprobado su reglamento interno, por lo que solo se podían hacer ensayos clínicos en el sector privado.

Lamentablemente, el reglamento del Ministerio no operacionaliza aspectos importantes de la ley, incluyendo el Art 4, y la verificación de que los participantes han entendido el Consentimiento informado; y tampoco resuelve la ambigüedad sobre las pólizas de seguros y la gestión de los eventos adversos. Estos criterios tampoco se han incorporado en los manuales y guías que ha elaborado el CONIS.

Por otra parte, el reglamento añade funciones al CONIS que no le había otorgado la ley. Según el Art 18 del reglamento vigente, el CONIS debe promover la investigación biomédica, lo cual pudiera entrar en conflicto con su misión de proteger la calidad de la investigación y a los sujetos que participan en la experimentación (Art 35). Es más, según el Art 35 los decisores de CONIS deben actuar con absoluta independencia de criterio, evitando las presiones de los políticos y de las empresas. Es decir, los decisores del Consejo no pueden sesgar sus criterios para promover la investigación financiada por la industria.

Además, el reglamento, al no recoger la obligatoriedad de las multinacionales farmacéuticas de pagar el canon (3% del presupuesto de los protocolos) debilita financieramente al CONIS y compromete su independencia. Se han documentado casos donde el CONIS, probablemente en respuesta a una solicitud de las autoridades sanitarias, han exento a la industria de cuantiosos pagos. También hay evidencia de que, sin tener la autoridad para hacerlo, el Ministerio de Salud ha intervenido en la remoción de miembros del CONIS que cumplían adecuadamente sus funciones.

La acreditación de los CEIs de las OACs y de las OICs es muy cuestionable porque como se ha indicado no son independientes del patrocinador de los ensayos clínicos (Art 18 del reglamento); y el Art 32 del reglamento también resta independencia a los CEIs de las instituciones públicas porque permite que sus directores tengan injerencia en los nombramientos y revocaciones de sus miembros.

Seis años después de aprobada la ley, la piedra angular de la regulación de los ensayos clínicos sigue siendo muy débil y sigue operando bajo el Transitorio II de la Ley, por lo que depende excesivamente del Ministerio y no goza del nivel de autonomía que le otorga la Ley.

En este contexto, el nuevo marco regulatorio de la experimentación clínica en Costa Rica no ha logrado evitar los abusos que se habían cometido previamente. A pesar de que se han documentado violaciones, no se han impuesto sanciones, solo se suspendió un ensayo clínico durante un periodo de dos años. Esto se debe, al menos en parte, a la debilidad del CONIS y a que las empresas privadas que se dedican a la investigación biomédica siguen teniendo vínculos importantes con los líderes políticos, y cuentan con muchos más recursos que las entidades responsables de su regulación.

Como sugerencias para mejorar la protección de los seres humanos se puede considerar lo siguiente:

1. Fortalecer al CONIS para que pueda responder a lo que exige la ley y libre de interferencias políticas y eso va a requerir:

- Que tenga personal y financiamiento público propio, y no dependa de los ingresos que genere por sus servicios.
- Crear dentro del CONIS una unidad que se dedique a revisar los protocolos de los ensayos clínicos financiados por la industria y a supervisar su implementación. Esta unidad debería contar con los recursos humanos y financieros necesarios. Dado que el CONIS es un Consejo y hay mucha rotación de personal, la secretaria técnica del grupo responsable de la experimentación clínica tiene que estar altamente especializado, e incluir a especialistas en metodología de la investigación clínica, farmacólogos, estadísticos especializados, expertos en bioética, e inspectores.
- Se debe liberar al CONIS de la gestión de estudios observacionales, los estudios sociales y de la conducta, y las tesis de estudiantes que se realizan en las universidades. La experimentación bioclínica en humanos requiere otro tipo de expertos, en estadística y farmacología, y se enfrenta con metodologías y temas esencialmente diferentes. Es una pérdida de recurso humano usar el mismo personal para evaluar proyectos que requieren expertos con perfiles profesionales tan diferentes.
- Una de las deficiencias que hay que subsanar, quizás en colaboración con los expertos en farmacovigilancia del Ministerio o de la CCSS, es la capacidad del CONIS y de los CEIs para evaluar la información sobre eventos adversos.
- Generar procedimientos administrativos para el CONIS que sean ágiles, y le permita cumplir oportunamente sus funciones.
- Reconocer y recompensar a los miembros del CONIS por las horas de trabajo que dedican a esa actividad.

2. Se debe revisar el Reglamento de la ley para subsanar los problemas que se han identificado en este documento; y estas modificaciones deben plasmarse en los manuales y guías que elabora el CONIS para los CEIs. En particular es importante que se operacionalice el Art 4 de la legislación, y se defina la forma en que se puede monitorear su cumplimiento, así como la comprensión del consentimiento informado por parte de los participantes en la experimentación clínica. Para comprobar si se cumple el principio de justicia, se debería modificar el registro de ensayos clínicos para captar información sobre los niveles socio-económicos y/o educacionales de los participantes.

3. Tratándose de un país pequeño, en el que los CEIs públicos cuentan con pocos recursos, tienen dificultades para renovar a sus miembros, y les cuesta identificar a expertos en las áreas temáticas que para que les ayuden a resolver los dilemas relacionados con los protocolos de ensayos clínicos bajo su tutela, se podría pensar en que los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica fueran evaluados por un Comité Nacional, que podría ser la unidad del CONIS especializada en ensayos clínicos. Una vez ese CEI Nacional haya aprobado un estudio, los CEI institucionales pueden decidir si quieren implementarlo en su establecimiento. La mayoría de los entrevistados estuvo de acuerdo con esta propuesta.

4. Si hubiera un CEI Nacional que revisará y supervisará todos los protocolos de ensayos clínicos, se tendría que revisar el papel de los CEIs institucionales, y de las OACs y las OICs.

5. Se deberían establecer mecanismos para que los responsables de proteger a los participantes en ensayos clínicos verifiquen que los inscritos en ensayos clínicos conocen los riesgos, beneficios y obligaciones que adquieren al firmar el consentimiento informado. Este contacto con los participantes debería darse a lo largo de todo el experimento para verificar si los participantes han sufrido algún evento adverso, si han recibido la atención médica necesaria, y si se lo han comunicado al equipo de investigación. Estas conversaciones ayudarían a prevenir que los participantes adopten comportamientos que puedan poner en riesgo su salud (por ejemplo, automedicación con medicamentos o herbolaria), si siguen las recomendaciones que les dan los médicos del ensayo, y a mantener la integridad de los datos.

6. Todos los entrevistados insistieron en que había que capacitar a los miembros del CONIS y de los CEIs, e incluso a los participantes. La necesidad de capacitar a la población en general sobre la investigación clínica persistiría, aunque se contara con un CEI Nacional bien capacitado. En el entrenamiento de los CEIs institucionales debería ajustarse a sus nuevas tareas.

7. La ley dice que el Ministerio de Salud debe constituir un CEI para evaluar los protocolos de Fase I, incluyendo los estudios de bioequivalencia, pero seis años después, el Ministerio no ha logrado constituirlo. Dada esta dificultad y los problemas inherentes a la realización de los ensayos de Fase I, se debería cuestionar la pertinencia de hacer esos ensayos en el país. Los estudios de bioequivalencia generan menos preocupación, en términos de riesgos para los participantes, pero aun así debería hacerse un estudio de mercado para determinar si habría demanda suficiente para justificar el desarrollo de la infraestructura necesaria para realizar tales estudios.

8. El gobierno y la CCSS deben aclarar si los eventos adversos que surgen durante la implementación de ensayos clínicos los debe seguir pagando la CCSS. De no ser así, deberán establecer procesos para evitarlo.

9. Si el país optara por no establecer un CEI Nacional, se debería revisar la conformación de los CEIs que aprueban ensayos clínicos para incluir expertos en metodología de la investigación o bioestadísticos, farmacólogos y expertos en ética. También se debería capacitar a todos los miembros de los CEIs en los principios de bioética y derechos humanos que se han incluido en la legislación.

Si bien Costa Rica ha dado un gran paso con la aprobación de la ley, su reglamentación e implementación ha enfrentado más obstáculos de los previstos. Para implementar la ley de forma eficaz se requiere una estructura organizacional fuerte, que se pueda enfrentar a los conflictos de interés de muchos de los involucrados en la experimentación clínica. La falta de acuerdo entre las autoridades de la CCSS, la Asamblea Legislativa y el Ministerio ha generado ambigüedades en la reglamentación que contribuyen a derivar los ensayos clínicos hacia el sector privado. Sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés de la industria farmacéutica en acceder a grandes bases de datos clínicos, y la CCSS tiene la oportunidad de estudiar cómo puede responder a esos intereses corporativos sin perjudicar a sus beneficiarios.

ANEXOS

Anexo 1. Discurso de la Diputada María Eugenia Venegas Renault en la Asamblea Legislativa, 7 de abril 2014. Expediente del Proyecto de Ley 17777, folios 5281-5286

La diputada Venegas hace un breve recorrido histórico del marco regulatorio de la investigación clínica y dice que “había habido una gran cantidad de denuncias, sobre todo de experimentos que se hacían con niños en zonas muy pobres sin el consentimiento informado de los padres... para terminar con la referencia histórica, cuando se interpuso la acción de inconstitucionalidad que eliminó las regulaciones por decreto, quién fue a oponerse a esta sala para que se declarara sin lugar la acción fue precisamente su médico de cabecera [Nota de los autores: se refiere al médico del diputado Fishman], el Dr. Guillermo Rodríguez [Nota de los autores: dueño del ICIC], y su otro amigo el Dr. Adriano Arguedas [Nota de los autores: fundador del Instituto de Atención Pediátrica], y la exministra de Salud, doña María Luisa Ávila [Nota de los autores, vinculada la ICIC], entre muchos otros médicos empleados de las compañías farmacéuticas.

Dijo don Luis que se habían cerrado veinte centros de investigación y hay que poner atención a esta afirmación, porque don Luis [Fishman] le crea una imagen a quiénes escuchan y les dice que en el país existen un montón de centros de investigación ¿Alguien sabe lo que significa un centro de investigación? Yo creo que le queda grande este calificativo a lo que en realidad existe.

No crea que en su momento no consultamos... y la respuesta nos llegó del Ministerio de Salud fue que en esa categoría solamente existe el Inciensa, que como todos sabemos es público, el Banco de Sangre Umbilical, el Instituto de Atención Pediátrica, Endocrinólogas Costa Rica SA (corte en la grabación), el Repositorio Proyecto Epidemiológico Guanacaste, el Repositorio de Muestras Biológicas y el Laboratorio de Patología, Definición y Procesamiento de Muestras de Sangre”.

Consultamos al Ministerio de salud por el registro nacional de las instituciones o establecimientos de salud que están habilitados para hacer investigación clínica... y la sorpresa fue que a pesar de que solo hay siete centros de investigación, si existen 131 establecimientos en el país donde se hacen experimentos con seres humanos. Y, la sorpresa mayor es que estos lugares son simplemente consultorios comunes y corriente. El Ministerio nunca envió las actas que permitieron la habilitación de esos centros.

Nos dice Don Luis que se despidieron 200 especialistas y 400 puestos de alto nivel... pues es otra de las dudas que no podríamos dejar de consultar en este tema, y la Caja nos respondió que no existen – oigan bien- empresas reportadas como patronos en el país por esa actividad y que, por lo tanto, no pueden dar cuenta de los empleados reportados en planilla ¿Será que esta es una actividad fantasma?

Justamente el Dr. Rodríguez Gómez me dijo a mí en una cena que tuvimos él y yo que su peor error había sido sacar de la clandestinidad esta actividad.

En realidad, lo que ocurre es que en la práctica la farmacéutica se vincula a los [ininteligible], como el ICIC, propiedad del médico de cabecera de don Luis, y desde ahí él contrata con sus amigos, médicos ubicados en distintos hospitales del país, unos en el Hospital de Niños por si el protocolo es pediátrico, otros en el Hospital de la Mujer o en el Hospital Psiquiátrico, otros en el México, otros en el Calderón, en el San Juan de Dios, y todos son contratados por servicios profesionales.

Una ventaja asociada que tienen todos estos médicos es que cuentan con una población cautiva que somos todos los asegurados, con un expediente médico que resume toda la vida y de ahí la importancia entonces de poder regular de manera estricta todo lo que queda en esta ley.

Algunos decían que estas regulaciones eran trabas a la actividad y a la libre empresa. De esta manera se cae otra falacia: que el país dejó de percibir 43 millones de dólares.

A propósito de esto, consulte al Ministerio de Hacienda cuánto eran los impuestos reportados por estas empresas, y cómo era lógico, encontramos que no se reporta este dato. La razón es que muchísimas de estas empresas pertenecen al régimen de zonas francas, por lo que están totalmente libres de pago de impuestos”.

La diputada siguió su discurso enfatizando la diferencia entre “experimentación” y tratamiento. Destacó que no se deja claro a los participantes que están participando en un experimento, y que la experimentación que se hace en Costa Rica no redundará en una gran cantidad de publicaciones científicas ni en beneficios para la población costarricense.

Anexo 2. Hitos en la Regulación de la Experimentación en Seres Humanos en Costa Rica 1972- 2020

- 1972 Decreto Ejecutivo del Ministerio de Salud # 2393 para regular la investigación en humanos
- 1974 Ley General de Salud. Incluye varios de los principios expresados en la Declaración de Helsinki (véase los artículos 26, 64-68 de la ley) y exige que los participantes en investigación clínica otorguen su consentimiento informado y que la investigación se realice con la calidad científica necesaria, por lo que solo se podrá llevar a cabo por investigadores calificados en instituciones acreditadas por el Ministerio de Salud.
- 1975 El Ministerio de Salud operacionalizó estos principios expresados en la Ley General de Salud, en el decreto 5463-SPPS, que regula la investigación y experimentación en humanos y **crea el primer Comité Científico Interinstitucional (CCI)** que se encargará de revisar todos los protocolos de investigación en humanos.
- 1976 La Asamblea Legislativa aprueba una ley para regular la investigación en humanos, pero el presidente de la Nación, con la anuencia del Ministerio de Salud la veta.
- 1977 La Asamblea Legislativa acuerda preparar una ley de investigación en humanos, pero no prospera.
- 1998 La CCSS aprueba su propio reglamento para regular los ensayos clínicos en humanos que se hacen en sus centros asistenciales. Define las responsabilidades de los diferentes actores y evita que los recursos públicos se utilicen para el lucro privado. La CCSS crea el primer Comité Interinstitucional de Bioética e Investigación de la CCSS, y delega funciones a algunos de los CEIs ubicados en sus centros asistenciales.
- Ministerio de Salud reemplazó el decreto de 1975 con el 27349-S4. A través de este reglamento **se creó el CONIS, y se exigió que cada centro u hospital donde se hiciera investigación estableciera su propio comité de ética acreditado por el CONIS para apoyar al CCI.**
- 2000 El Ministerio de Salud Pública las normas y procedimientos para la aprobación, control y monitoreo de las investigaciones en las que participan humanos.
- 2001 El Reglamento de la CCSS refuerza la protección de los participantes en ensayos clínicos con medicamentos y los nuevos procedimientos clínicos, pero deja que cada institución regule todos los otros aspectos de la investigación biomédica.
- 2003 El 3 de marzo el Ministerio de Salud emite el Decreto Ejecutivo N°31078-S que deroga el reglamento de 1998 y se promulga el “Reglamento para las Investigaciones en que participan Seres Humanos”, el cual pretende regular, supervisar y actualizar los procesos

de investigación que se realizan en el país y donde está en juego la salud de las personas.

Se reforma el CONIS y la red de Comités Ético Científicos.

La CCSS emite un nuevo reglamento, crea su propio Consejo Ético Científico Institucional (CECI, que en 2005 se llamará COIBI) para toda la CCSS con tres comités especializados: el de las investigaciones que involucran a: 1) adultos; 2) niños, embarazadas y lactantes; y 3) a otras poblaciones vulnerables.

El diputado José Miguel Corrales presenta en mayo el recurso de inconstitucionalidad de los ensayos clínicos.

2000- Se presentan diversos proyectos para legislar la investigación en seres humanos en la
2004 Asamblea Legislativa. Ninguno progresa.

2005 La CCSS aprueba un reglamento para la investigación biomédica en los servicios asistenciales de la CCSS con el objetivo de controlar el uso de las instalaciones de la CCSS para beneficio de las empresas privadas y de los investigadores. El CEI Central cambia de nombre (COIBI) y crea los CEIs institucionales (CLOBIs).

La CCSS prepara un anteproyecto de ley titulado “Ley de Investigación en Seres Humanos” que no progresa.

El CONIS presenta a la Asamblea Legislativa de la Nación un proyecto de Ley titulado “Reforma Integral a la ley General de Salud No 5.395 y sus reformas” que no prosperó.

2010 La Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia prohíbe (4 febrero) la ejecución de ensayos clínicos en humanos hasta que se apruebe una ley que los regule, y deroga el Decreto Ejecutivo N°31078-S.

2010- Se presentan a la Asamblea Legislativa diversos anteproyectos de ley.
2013

2014 El 25 de abril de 2014 se publica en la Gaceta la ley N 9234. “Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.

2015 El 17 de julio se publica en la Gaceta la Regulación de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica 39061S.

2016 El 4 de marzo se publica la enmienda a la Regulación de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica.