

El ensayo clínico de la vacuna contra el virus de influenza A (H1N1) realizado en Costa Rica: cronología de un conflicto ético

Resumen: *Se presenta una relación de los hechos más relevantes relacionados con la aprobación y ejecución del ensayo de la vacuna contra el virus de la influenza A (H1N1) realizado en Costa Rica, se discuten algunos de los conflictos éticos implicados en el mismo y se plantean algunas posibles soluciones.*

Palabras clave: *bioética, investigación con seres humanos, comité ético científico.*

Abstract: *Here I present a list of the most important facts related to the approval and implementation of the influenza virus A (H1N1) vaccine trial in Costa Rica. I also discuss some of the ethical conflicts involved and suggest some possible solutions.*

Key words: *bioethics, human subjects, ethics committees.*

Introducción

El 30 de diciembre de 2009 se publicó el resultado del estudio realizado en Costa Rica para evaluar una vacuna contra el virus A (H1N1) elaborada por la compañía farmacéutica Novartis (Arguedas, Soley & Lindert, 2009). La publicación indica que se trató de un estudio que reclutó sujetos de 3 a 64 años de edad a los que se les suministró la vacuna con o sin adyuvante, que fue aprobado por el comité ético de la “Universidad de Ciencias Médicas” (sic) y en el que los padres de todos los sujetos menores de edad suministraron un consentimiento informado por escrito.

Este ensayo se inició en Costa Rica en agosto del 2009 y ha representado un importante desafío para las instituciones de salud del país debido a los aspectos bioéticos y operativos involucrados. Si bien desde el punto de vista del manejo legal y reglamentario de esta investigación probablemente no se pueda objetar ningún aspecto relevante, desde el punto de vista ético se pueden señalar varios principios en los que habría un conflicto entre las partes involucradas.

A continuación se presenta una breve cronología de algunos de los eventos relacionados con la investigación clínica de la vacuna contra el virus A (H1N1) que se viene realizando en Costa Rica y se señalan algunos de los conflictos de carácter ético que podrían estarse presentando.

Abril de 2009:

El Ministerio de Salud de Costa Rica (MS) declara emergencia sanitaria nacional la atención de la epidemia humana de influenza porcina indicando que muchas personas han fallecido debido a esta enfermedad¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) modifica su definición de pandemia de manera que el criterio fundamental en lo sucesivo será la diseminación de la enfermedad y no la cantidad de fallecidos o enfermos a causa del agente infeccioso².

Mayo:

El Ministerio de Agricultura de Costa Rica decreta la “Emergencia Sanitaria Nacional ante la Pandemia del Virus ah1n1 (sic)”³ señalando que con estos virus en algunos casos se presentan malos resultados de protección obtenidos por

vacunación. El decreto aclara que la emergencia nacional es "...para enfrentar los requerimientos nuevos que genera el estudio, detección y monitoreo de los diferentes tipos de virus de influenza y en especial el AH1N1".

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) señala que se enfrentan demasiados factores desconocidos para predecir cuántas dosis deberían ser fabricadas o si estas serán necesarias. "La otra gran incertidumbre es cómo responderá el sistema inmunológico del cuerpo" y qué dosis se necesitaría para proveer una protección efectiva⁴.

La OMS advierte que se requieren meses para elaborar una vacuna y si hubiera una mutación en el virus de la gripe porcina, los científicos tienen dudas sobre cuán eficaz sería una vacuna hecha con la cepa actual⁵.

Junio:

La OMS declara la pandemia mundial por el virus A (H1N1)⁶ señalando, al mismo tiempo, que la inmensa mayoría de los pacientes experimentan síntomas leves y se recuperan completamente y con rapidez, frecuentemente sin ningún tipo de tratamiento médico.

Novartis anuncia que ya produjo un primer lote de vacunas contra el virus A (H1N1) que servirá para estudios clínicos y que la vacuna estará disponible en setiembre u octubre⁷.

Las implicaciones sociales de un criterio técnico poco fundamentado

Llama la atención que tantos "factores desconocidos" que señalaba en mayo la FDA serán resueltos en el transcurso de un par de meses para que, al cabo de un tiempo muy corto, sea posible autorizar y comenzar a aplicar la nueva vacuna. Este es uno de los múltiples aspectos que se cuestionan respecto a la forma en que las compañías farmacéuticas anteponen sus intereses comerciales al bienestar y salud de la comunidad en general. En este sentido, se cuestiona la calidad de una investigación clínica que se está realizando en lapsos que van contra todas las recomendaciones y saltándose muchos de los requisitos que normalmente existen para estos casos. La

Declaración de Helsinki, por ejemplo, contempla la excepción de revisión de un protocolo por parte de los comités ético científicos (CEC) solamente cuando se trate de recolección o estudio de datos existentes y contempla la revisión expedita (no completa) en investigaciones que no constituyen más que un riesgo mínimo, como lo son la toma de muestras de sangre en adultos sanos no embarazados o procedimientos rutinarios en la práctica clínica (Bulger, 2002,117-123). Ninguna de estas circunstancias se aplica para el caso del ensayo de la vacuna realizado en Costa Rica.

Algunos científicos cuestionarán la declaratoria de pandemia por considerarla apresurada y poco fundamentada. Por ejemplo, Antonio Ugalde, profesor emérito de la Universidad de Texas, advertirá que la OMS, para algunas personas, no ha manejado bien la enfermedad y que por el momento no hay razón para clasificarla como pandemia, sumado a que la mortalidad es si acaso la mitad de la provocada por la gripe estacional.⁸ En un documento público un grupo de profesionales del país cuestionará la declaratoria de pandemia que hizo la OMS ya que este virus si bien es muy contagioso, es poco agresivo, menos que el de la gripe estacional. "La asignación de 'pandemia' podría ser utilizada para tomar medidas extraordinarias, que racionalmente podrían ser cuestionables con los conocimientos actualizados"⁸. Algunas de tales medidas podrían incluir la aprobación de protocolos de investigación clínica como el que aquí se ha venido comentando o la declaratoria de obligatoriedad con respecto a la campaña de vacunación que se haría próximamente. Los estudios sobre la patogenicidad del virus que se irán dando a conocer restarán justificación a la declaratoria de emergencia nacional por el virus pandémico y la campaña de vacunación que se implementará también será cuestionada por considerarse innecesaria y arriesgada.

Julio:

Se anuncia que en un estudio publicado en la revista *Nature* se advierte que el virus de influenza humana A (H1N1) es igual de agresivo que el que provocó la pandemia de 1918 y que es necesaria una vacuna para prevenir el contagio del virus. Al mismo tiempo la OMS señala que

la vacuna estará lista para setiembre u octubre, y la prioridad serán los trabajadores del sector de la salud⁹.

David Fidler, ex-asesor de la OMS, declara que “las vacunas de la pandemia van a ser un recurso escaso y valioso, como el petróleo o la comida durante una hambruna”. “Ya hemos visto cómo los países actúan en esas circunstancias y no es alentador”¹⁰.

Se informa que el gobierno de los Estados Unidos firmó un acuerdo que libera a políticos y a compañías farmacéuticas de toda responsabilidad por los posibles efectos adversos de la vacuna contra el virus de A (H1N1)¹¹.

La compañía suiza Novartis es el primer laboratorio que anuncia estar en proceso de fabricación de la vacuna, y descartó hacer donaciones a los países pobres, a los que solo consentirá una rebaja en el precio¹².

Anthony Fauci, director del Instituto Nacional sobre alergia y enfermedades infecciosas de los Estados Unidos (NIAID), dice no saber si alguien cuenta con datos realmente buenos sobre el uso de adyuvantes en vacunas para niños. Ante la pregunta ¿se probarán (en los Estados Unidos) vacunas con adyuvantes en niños? indicó que el Departamento de Salud y Servicios Humanos decidió que “no tomaremos el riesgo” y se ha decidido no aplicar vacunas con adyuvantes en niños. “No tenemos tiempo para recolectar datos sustanciales”. Ante la pregunta ¿por qué (el NIAID) está probando vacunas solamente de Sanofi Pasteur y CSL Bioterapias cuando Novartis es la que va a ofrecer la mayor parte de las vacunas ordenadas por los Estados Unidos? respondió que Novartis tiene aparatos de investigación clínica muy sofisticados y es capaz de realizarla por sí misma. Al cuestionársele sobre la forma en que puede reaccionar el sistema inmune al co-administrar las vacunas contra la gripe estacional y la vacuna contra A (H1N1) respondió “no lo se...” “inmunológicamente usted no puede predecir el resultado”¹³.

El Consejo nacional de Investigación en Salud (CONIS) informa que los 45 estudios clínicos que se realizan en Costa Rica son desarrollados por farmacéuticas extranjeras con el apoyo de centros de investigación privada del país, con el aval de los CEC y del MS¹⁴. Autoridades del

MS dicen que la selección de Costa Rica para participar en el estudio clínico de la vacuna de Novartis es un reconocimiento “al alto nivel de investigación del país”¹⁴.

La objetividad de las publicaciones científicas

La OMS, apoyándose en estudios como el de *Nature*, reajusta sus cálculos para justificar la inminente puesta en el mercado de la vacuna contra el virus pandémico. Sin embargo, Antonio Ugalde, ya citado, advierte que una variante de la operación de mercadeo de las compañías farmacéuticas es el pago a investigadores que escriben artículos en revistas académicas. “...la gran mayoría de las revistas científicas dejarían de existir si no fuera por las compras de separatas y anuncios de la industria”.

De aquí a pocos meses Novartis demostrará que su “comida” no se regala, ni siquiera a las personas que les sirvieron para producirla. La actitud de la compañía farmacéutica de no hacer donaciones no ya a países pobres sino, ni siquiera, a quienes participaron en los ensayos clínicos, no es de extrañar. Lo que sí extraña mucho es la actitud permisiva del CEC y del CONIS que, al parecer, han cedido mucho a la compañía patrocinadora, exponiendo a un riesgo innecesario a los ciudadanos sin exigir prácticamente nada a cambio, a pesar de que la ley y las normas éticas internacionales lo facultan para ello.

Los investigadores costarricenses que han participado en el ensayo clínico de la vacuna parecen estar convencidos del interés científico del mismo y de que la razón por la que nuestro país participa es por la calidad de la investigación que se realiza aquí. Sin embargo, expertos independientes han advertido sobre los beneficios directos que reciben los investigadores que participan en estudios clínicos y que ello puede sesgar sus decisiones. Bajo estas circunstancias, no es de extrañar que principios éticos como los de justificación de la investigación clínica, relación beneficencia-maleficencia y calidad de la investigación clínica se supediten a otros intereses más prosaicos.

La justificación de la investigación clínica

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, 2002, 56-58, 86-87) establece que antes de realizar una investigación en una población que tiene recursos limitados el patrocinador y el investigador deben procurar que la investigación responda a las necesidades de salud y prioridades de esa población. Las poblaciones con recursos limitados pueden ser vulnerables a ser explotadas por parte de patrocinadores e investigadores de países y comunidades relativamente ricos. Según Macklin (2003, 104) la CIOMS ha establecido que la investigación patrocinada externamente diseñada para desarrollar un producto terapéutico de diagnóstico o preventivo debe ser sensible a las necesidades en salud del país anfitrión y debe conducirse sólo en los países anfitriones en los cuales la enfermedad u otra condición para la cual se indica el producto sea un problema importante. González-Torre (2002, 162-163) indica que, según las directrices de Ginebra de 1993, no deben realizarse investigaciones con seres humanos en países en vías de desarrollo salvo que no puedan realizarse razonablemente bien en países desarrollados y que la investigación responda a las necesidades de salud y prioridades de la comunidad en la que se va a llevar a cabo. Para Drane (2003, 78) si las necesidades, intereses y valores de la gente de los países en desarrollo se respetan como centrales, entonces existe una mayor posibilidad de que la investigación realizada allí sea ética.

Ninguno de estos criterios se satisface con el ensayo clínico de la vacuna contra el virus A (H1N1) dado que no ha representado un problema de salud importante para nuestro país. El MS en sus Políticas de Gestión Institucional no tiene este tema claramente definido ya que solo indica que va a “abordar aquellos determinantes de la salud, tanto salutogénicos como de riesgo, que se consideren necesarios para facilitar la protección y mejoramiento del estado de salud de la población por los actores del Sistema Nacional de Salud” (Ministerio de Salud, 2007, 11).

El cumplimiento de los requisitos legales y de los principios éticos en el protocolo de investigación

El Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos (en lo sucesivo denominado *Reglamento*)¹⁵ fue publicado en 2003 modificando el anterior que, con el mismo nombre, fue publicado en 1998. El *Reglamento* indica que la investigación debe estar muy bien justificada y aprobada por el respectivo comité ético científico acreditado y autorizada por el CONIS cuando corresponda y que debe realizarse también de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg, entre otros. También se crea el CONIS, de 7 miembros nombrados por el MS. A ese respecto llama la atención que una diferencia entre el *Reglamento* vigente, de 2003, y el anterior, de 1998, es que entre sus miembros ya no va a haber representantes del Instituto Costarricense de Investigaciones en Salud, Defensoría de los Habitantes ni de las universidades públicas y privadas sino que todos ellos serán designados por el MS. Además, se reduce la duración del cargo pasando de 4 a 2 años (Trejos Salguero, 2006, 57). Esto puede resultar importante si se considera la necesidad de procurar independencia de criterio del CONIS y la incidencia que pueden tener sobre él las decisiones políticas del Poder Ejecutivo. La OMS también indica que otro aspecto a considerar se relaciona con la selección de los miembros de estos comités: aunque debe haber miembros de la comunidad civil representantes de campos no científicos la mayoría son dominados por los científicos responsables de revisar protocolos de colegas o amigos. También surgen dudas acerca de la competencia profesional para determinar quién está calificado para juzgar el mérito profesional de los protocolos y acerca de la variabilidad e inconsistencia en la interpretación de las guías por parte de los miembros del comité pues, dependiendo de las preferencias, prioridades y experiencia, pueden variar las evaluaciones (Marshall, 2007, 17).

La idoneidad del CONIS es de gran relevancia si se toma en cuenta que entre las funciones de dicho Consejo se encuentran: acreditar los

Comités Ético-Científicos Institucionales (CEC), autorizar los protocolos de investigación con seres humanos, llevar un registro de las investigaciones y suspender la acreditación de un CEC que no cumpla con las normas establecidas. Además, el *Reglamento* señala que los protocolos de investigación deben contener, entre otros aspectos, el compromiso de los investigadores de cumplir con los principios éticos, los beneficios potenciales de la investigación para los participantes y el beneficio esperado para la población. Finalmente, se indica que el CONIS contará con el apoyo de un comité técnico asesor *ad hoc* conformado según las necesidades específicas y convocado por el CONIS cuando lo requiera

En una reforma posterior al *Reglamento* se establece que el interesado en revisar, aprobar y registrar un ensayo clínico en el que participan seres humanos deberá pagar al MS el equivalente al cinco por ciento del presupuesto de la investigación o bien el 0.5% si el estudio es de fase III y IV y ya fue aprobado por un CEC institucional acreditado¹⁶. Esta reforma debe tomarse en cuenta al evaluar el funcionamiento de los CEC debido a que, como lo advierte la OMS (Marshall, 2007,17), en algunos casos los CEC en países en desarrollo pueden sentirse presionados para aprobar protocolos con el fin de tener acceso a beneficios financieros y profesionales asociados con la implementación del proyecto de investigación. Cabe recordar que, según CIOMS (2002,103-104), en la fase I de la investigación de las vacunas se ensaya en una población humana menor a 100 voluntarios, en la fase II se determina la efectividad de la vacuna generalmente en 200 a 500 voluntarios y en las fases III y IV se evalúa de forma más completa la seguridad y la efectividad en la prevención de enfermedades, involucrando un número mayor de voluntarios en un estudio multicéntrico adecuadamente controlado.

Expertos costarricenses¹⁷ señalarán que el estudio realizado en Costa Rica para ensayar la vacuna contra el virus de la gripe A (H1N1) tiene como verdadero fin probar la eficacia de una sustancia llamada MF59, usada como adyuvante. El Dr. Hernán Collado en una carta que dirigirá al CONIS sostendrá que “previo al 13 de agosto de 2009, en ningún lugar del planeta, se han utilizado estas tres combinaciones

de vacunas, con el antígeno A (H1N1) y aditivo MF59 (...) y... de acuerdo con las definiciones de desarrollo de vacunas, este ensayo corresponde a fase I” y no a Fase III como fue registrado en el MS.

El reclutamiento de sujetos para la investigación clínica

Dos principios éticos básicos establecidos por el reporte Belmont respecto a la investigación clínica son el respeto a las personas y la justicia (The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 2002,132-136). El respeto implica autonomía y ésta se relaciona con la comprensión de parte del sujeto y con la voluntad libre de participar. La justicia obliga a que existan procedimientos justos en la selección de los sujetos. Algunos reportes indican que hay ensayos con una proporción de participantes según sexo o edad que no refleja la proporción existente en la población con la enfermedad bajo estudio (Bulger, 2002,117-123). Otros estudios indican que cuando se pregunta a los sujetos por qué participan en investigaciones clínicas más de la mitad responde que es para obtener el mejor cuidado médico posible, solo una cuarta parte responde que para contribuir al conocimiento científico y, además, hay una mala comprensión del paciente acerca de los tratamientos, la distribución al azar o el uso de placebos (Appelbaum, Roth, Lidz, Benson & Winslade, 2002, 139-145). El Dr. Agustín Páez Montalbán, del Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios (17) cuestionó la información para atraer voluntarios que participaran, al anunciarse que se investigaría “una nueva vacuna para la influenza A (H1N1)”. Señaló que, si bien en el consentimiento informado se dice que son varias pruebas, el documento es de 18 páginas y tiene términos que no son de fácil comprensión. También objetó que el anuncio de reclutamiento hablara de probar un “medicamento” o “vacuna”, ya que, según la Ley General de Salud de Costa Rica, solo después que son aprobados podrían calificarse como medicamentos o vacunas. Además aclaró que el estudio en Costa Rica no incluyó mujeres embarazadas

y, hasta ese momento, no se había recomendado ponerles a ellas la nueva vacuna.

Para Antonio Ugalde, ya citado, los países del tercer mundo tienen un potencial infinito de reclutamiento para investigaciones clínicas por varias razones: las personas no comprenden los riesgos de participar, es la única forma que tienen para acceder a medicamentos que supuestamente pueden curarlas y porque sus propios médicos los pueden fácilmente convencer e incluso estos médicos cobran por mandar pacientes para estos ensayos, esto explicaría por qué los ensayos clínicos que se están haciendo en países de bajos y medianos ingresos muestran un incremento exponencial⁸.

La justicia en la investigación clínica

Macklin, (2003, 108) sugiere que para que haya justicia en la investigación clínica internacional lo primero es la genuina colaboración. Esto requiere de capacitación en investigación, del aumento de la capacidad tanto para la evaluación ética como la científica y de esfuerzos conjuntos de los investigadores tanto del país anfitrión como del patrocinador. Recomienda que a los científicos norteamericanos o europeos no se les debe conceder acceso directo a las poblaciones de los países en desarrollo, como se hacía en el pasado. Un segundo paso procesal es incorporar a la evaluación ética de la investigación propuesta una estipulación de compromiso de involucrar a la comunidad o región en el proceso de investigación. Esto incluye consulta o consenso comunitario antes y durante la realización de la investigación, y también una determinación que la comunidad o región tenga probabilidad de beneficiarse de alguna manera de los resultados de la investigación. Este aspecto se relaciona directamente con el de los acuerdos de beneficencia para los sujetos que participan en la investigación clínica que, como se pondrá en evidencia más adelante, es uno de los aspectos éticos más conflictivos en la investigación sobre la vacuna contra el virus A (H1N1) realizada en nuestro país. Para Macklin, (2003, 1109) la justicia también requiere que se fijen prioridades a la investigación, un aspecto ético que ya se

mencionó con respecto a la justificación de la investigación clínica. Las prioridades de las compañías farmacéuticas probablemente no son las mismas que las de los líderes de las comunidades y de los ciudadanos de los países en desarrollo.

El diseño de un protocolo de investigación clínica

La evaluación objetiva del protocolo de la investigación que aquí se discute se dificulta debido a los inconvenientes que existen para acceder al mismo según los indican varios interesados⁸. El autor de este artículo intentó tener acceso al protocolo pero el CEC de la Universidad de Ciencias Médicas se lo negó aduciendo que, por mandato de la Sala Constitucional, dichos protocolos son confidenciales. Esta dificultad contrasta con lo que señala el *Reglamento* en su artículo 2, inciso c, en el sentido de que toda investigación debe realizarse siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki la que, a su vez, en el numeral 16 (World Medical Association, 2002, 148-151) establece que el diseño de todos los estudios debe estar disponible públicamente. De lo que se puede inferir indirectamente respecto a esta investigación es notable que se sigue en el país la tendencia de ensayos clínicos dirigidos, fundamentalmente, a probar medicamentos de compañías farmacéuticas transnacionales en fases III y IV¹⁸. Este comportamiento es similar al que Trejos Salguero (2006,60-68) encontró para el periodo 2003-2006. Por esto no resulta fácil entender cómo, si la investigación científica que se realiza en el país es de tan alta calidad como lo dice el MS para justificar la elección de Costa Rica por la compañía Novartis, casi todos los estudios clínicos son patrocinados por compañías extranjeras para la evaluación de sus medicamentos. Es decir, prácticamente no se realiza ninguna investigación con seres humanos original en nuestro país. No se observa interés de parte de las instancias políticas locales ni de los patrocinadores extranjeros en apoyar el desarrollo de investigaciones clínicas autóctonas para abordar los problemas de salud propios. En la práctica lo que ha predominado, según la información disponible, es permitir que

las compañías farmacéuticas accedan a la población para desarrollar los estudios clínicos que resultan de interés para las primeras. Aquí cabe preguntarse si el “aval y supervisión de los comités éticos científicos” (según exige el *Reglamento*) es suficiente para garantizar la calidad ética y científica de la investigación y si no es recomendable revisar las normas de funcionamiento y los criterios de decisión de nuestros CEC a la luz de los principios éticos internacionales. En la última sección de este artículo se propondrá una respuesta a esta cuestión.

Agosto:

La OMS aconseja a los países llevar a cabo una vigilancia “intensa” sobre la seguridad y eficacia de la vacuna después de aplicarla a la población debido a que las pruebas por vía rápida implican suspender algunos ensayos clínicos¹⁹.

El director del Instituto de Atención Pediátrica de Costa Rica, el socio en el país de Novartis para el ensayo de la vacuna, informa el inicio de la vacunación de los voluntarios de las pruebas, la cual esperan completar en tres semanas²⁰.

Se informa, por parte de las autoridades de salud, que los países con climas tropicales y que comenzaron más tarde con la primera ola, como Costa Rica, esperan la segunda arremetida para finales de noviembre o principios de diciembre²¹. Poco tiempo después los mismos expertos reconocerán que la situación no se ha presentado con la misma gravedad que esperaban. De ahí que prevalezcan las dudas sobre la justificación de la investigación clínica tan apresurada y las medidas que se han venido tomando.

Setiembre:

La FDA anuncia que ha aprobado una vacuna contra el virus de la influenza A (H1N1) que será producida por cuatro laboratorios incluyendo Novartis y Sanofi Pasteur²².

Se informa que Sanofi-Aventis recibió la aprobación en Francia para Panenza, su vacuna libre de adyuvantes contra el virus de la influenza porcina y que países como Estados Unidos rechazan el uso de adyuvantes en sus vacunas²³.

En el *Journal of Biology* (Turner et al., 2009) se indica que la mayoría de los casos de influenza A (H1N1) 2009 en humanos son moderados y

no está claro qué es lo que predispone a algunas personas a complicaciones severas. Además, se advierte que parece ser solo cuestión de tiempo para que mutaciones en el virus afecten la unión a anticuerpos y, en consecuencia, la efectividad de la vacunación.

El MS informa que se ha estado negociando con Novartis un *benefit-back* (beneficio de regreso) por la participación en su ensayo clínico. Respecto a los efectos adversos de la vacuna indican que es poco probable que surjan efectos nuevos con la inmunización contra el virus de la gripe A (H1N1)²⁴.

La relación riesgo-beneficio

El Colegio de Enfermeros de Francia colgó en su página en internet un comentario acerca de los riesgos de la vacunación masiva contra el virus A (H1N1)²⁵ refiriéndose, entre otras cosas, a la relación riesgo-beneficio: por un lado la posibilidad de sufrir una gripe moderada si las personas no se vacunan y por otro lado la posibilidad, débil pero definitiva, de sufrir una enfermedad neurológica (síndrome Guillain-Barre) o autoinmune si se vacunan. Esto último se relaciona con el corto período de prueba que ha tenido la vacuna durante sus ensayos clínicos y con el uso de adyuvantes.

Las apreciaciones del MS en el sentido de que es poco probable que surjan efectos nuevos con la inmunización contra el virus de la gripe A (H1N1) contrastan con la firma del acuerdo entre el gobierno de los Estados Unidos y las compañías farmacéuticas para liberar a los políticos y a las compañías de toda responsabilidad por los posibles efectos adversos de la vacuna y con el consejo de la OMS para llevar a cabo una vigilancia “intensa” sobre la seguridad y eficacia de la vacuna después de aplicarla a la población. El riesgo es, en realidad, mayor de lo que las autoridades nacionales han querido admitir.

Las prioridades en el gasto público para la salud

El país pretende comprar miles de vacunas a un precio estimado de 7 dólares cada una y no

habrá donaciones ¿Será ético que quienes administran los bienes públicos gasten tales recursos para atender una situación de pandemia cuya pertinencia se ha cuestionado seriamente en vez de ocuparse de otros problemas más graves y urgentes? Existe un imperativo ético de establecer prioridades, sobre todo cuando los recursos son escasos.

Octubre:

Se informa que el MS solicitó a Novartis una donación de 50.000 dosis de vacunas contra el virus de la gripe A (H1N1) o de un secuenciador de virus, equipo utilizado para vigilar la pandemia y cuyo costo asciende a \$150.000²⁶.

El Estado de Nueva York anuncia la suspensión de la controvertida obligación de vacunarse contra la gripe A (H1N1) para los empleados de la salud, que habían recibido con recelo la medida.²⁷

Novartis rechaza la solicitud la donación de vacunas y del secuenciador²⁸.

El acuerdo de beneficencia para los sujetos que participan en la investigación clínica

El peligro para la salud pública por el virus A (H1N1) parece cada vez menos real y la suspensión de la obligatoriedad de vacunarse en el Estado de Nueva York es un elemento que nuestras autoridades de salud deberían considerar al pretender organizar campañas de vacunación mal justificadas.

En el artículo 49, inciso g del *Reglamento* se indica que el patrocinador de la investigación con seres humanos (Novartis en este caso) debe aportar una carta de compromiso en la que se indiquen los beneficios que recibirán los participantes. La vacunación por sí misma no debería considerarse beneficio suficiente debido a que ello implica también el riesgo inherente del ensayo clínico. Además, si la vacuna no resultara efectiva entonces los supuestos beneficios para los participantes desaparecerían. Por esta razón es éticamente correcto que se soliciten mayores beneficios.

La Declaración de Helsinki establece que la investigación médica solo se justifica si hay una

probabilidad razonable de que la población en la que se realizará el estudio se pueda beneficiar de los resultados de la investigación y que al concluir el estudio a cada paciente que entró debería asegurársele el acceso al mejor método profiláctico, diagnóstico y terapéutico identificado en la investigación (World Medical Association, 2002, 148-151). La CIOMS (2002,56-58) indica que cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, estará disponible razonablemente para beneficio de aquella población o comunidad. Esto es aplicable especialmente en investigaciones realizadas en países en los cuales los gobiernos carecen de recursos para poner ampliamente a disposición tales productos o beneficios. Si el conocimiento obtenido a partir de la investigación en tal país es usado, primariamente, en beneficio de las poblaciones que pueden asumir el costo del producto probado, la investigación puede caracterizarse como explotadora y, por tanto, como no ética. En la negociación de los beneficios debe tomarse en cuenta que el desarrollo de una infraestructura de atención de salud debería facilitarse al comienzo de la investigación de manera que pueda utilizarse durante y después del desarrollo de tal investigación. Claro está que el patrocinador difícilmente puede poner a disposición de la comunidad en forma generalizada una intervención beneficiosa hasta un cierto tiempo después de concluido el estudio, ya que los suministros pueden ser escasos y, de cualquier manera, no puede hacerse antes de que una autoridad reguladora de fármacos la haya aprobado.

La CIOMS (Ídem) aclara que el concepto de "disponibilidad razonable" es complejo y necesita determinarse en cada caso. Entre las consideraciones relevantes se incluye la cantidad de tiempo durante la cual la intervención o producto desarrollado estará disponible para los sujetos de investigación o la comunidad o población afectada y el costo para el sujeto o el servicio de salud. Recomienda que si existe una buena razón para creer que es improbable que un producto desarrollado por la investigación esté razonablemente disponible para beneficio de la población de una comunidad después del término del estudio no es ético realizar la investigación en tal comunidad.

La CIOMS (CIOMS, 2002,86-87) también se refiere a la obligación ética de los patrocinadores

externos de proporcionar servicios para la atención de salud y agrega que las obligaciones de los patrocinadores en estudios particulares deberían aclararse antes de que comience la investigación. En este acuerdo deberían participar el patrocinador, las autoridades del país anfitrión, otras personas interesadas y, cuando corresponda, la comunidad de la cual proceden los sujetos. Aunque los patrocinadores, en general, no están obligados a proporcionar servicios de atención de salud más allá de los necesarios para realizar la investigación, hacerlo es moralmente digno de elogio. Tales servicios incluyen, típicamente, el tratamiento de enfermedades adquiridas en el curso del estudio. Por ejemplo, podría acordarse tratar casos de enfermedades infecciosas adquiridas durante el ensayo de una vacuna diseñada para inducir inmunidad contra esa enfermedad.

Para Drane (2003,75) el patrocinador de la investigación debe cumplir con el requisito de disponibilidad razonable decidiendo a qué clase de terapia o producto tendrán acceso los participantes de la investigación. Sin embargo, se pregunta ¿por qué la responsabilidad de proporcionar un beneficio debería recaer exclusivamente sobre el patrocinador de la investigación? Una cuota de responsabilidad debería corresponder también a los organismos gubernamentales y las agencias internacionales. Las consideraciones económicas también se hacen presentes al decidir qué significa “razonablemente disponible”. Preguntas que deben responderse son, por ejemplo: ¿Disponibilidad razonable significa que el producto, droga o vacuna debería ser proporcionada o simplemente comercializada en el país en desarrollo? ¿Debería ser proporcionada gratis o a un precio reducido? ¿Se está hablando de una nación o de una comunidad local? ¿Quién determina el grado de disponibilidad de un producto? ¿A cuánta gente y a quiénes específicamente será proporcionado el producto? De nuevo, esto debería establecerlo el MS por medio del CONIS al evaluar los protocolos de investigación antes de ser aprobados.

Macklin (2003,104-106) señala que las industrias farmacéuticas objetan que “...razonablemente disponible” es ambiguo y que, si hacer accesible un producto en forma “gratuita” se hiciera una condición para realizar la investigación, las empresas farmacéuticas nunca iniciarían ensayos.

Para Marshall (2007,20-21) aunque hay consenso en que los participantes en la investigación deberían recibir los tratamientos exitosos, no está claro cómo negociar estos beneficios e implementar su aplicación. Este autor indica que la experiencia en algunos países africanos ha permitido diseñar un marco de beneficios que incluye una guía de beneficios dentro de los que se encuentra la disponibilidad de los tratamientos cuya efectividad haya sido probada, el desarrollo de las capacidades locales por medio de entrenamiento e infraestructura, medidas de salud pública, colaboración en investigación a largo plazo con la población y planes para compartir los beneficios financieros y de propiedad intelectual con la comunidad de estudio. También se impulsa el principio de transparencia: debe existir un repositorio de acuerdos sobre los beneficios que debe estar accesible públicamente y las consultas públicas deben implementarse para informar a las poblaciones locales.

Emanuel (2003, 85-93) señala que algunas personas van más allá al considerar que antes de iniciar un protocolo se debe hacer una provisión explícita para asegurar que si hubiera resultados positivos se garantizará a toda la nación el tratamiento.

Noviembre:

Novartis alega que la posibilidad de donar vacunas a Costa Rica se trató de una “confusión de hechos” e indica que las normas éticas de la compañía no permiten vincular la realización de estudios clínicos con ningún tipo de donación. Según Novartis, los beneficios para Costa Rica fueron el “conocimiento científico” y un socio para futuras investigaciones²⁹.

En un comunicado de prensa colgado en la página del MS³⁰ se informa que “...La aprobación o rechazo de los estudios depende de elementos éticos, científicos y de calidad de la información acorde a los reglamentos nacionales y los lineamientos internacionales de buenas prácticas clínicas...El Ministerio de Salud, nunca solicito (sic) a la Novartis donaciones, ...No es política de este despacho solicitarle “limosnas” a las farmacéuticas transnacionales...ya que lo que el país requiere para hacerle frente a esta pandemia, saldrá de nuestros propios recursos...”

El balance entre los intereses económicos y los intereses científicos en la investigación con seres humanos

Antonio Ugalde, en documento ya citado, advierte que, respecto de la creación de nuevos productos farmacéuticos, los resultados dejan en evidencia el espíritu comercial que mueve a esta industria. De las cuantiosas ventas de las compañías, son relativamente bajos los montos que reinvierten en investigación y desarrollo⁸.

Ante la discrepancia ética que se presenta entre una compañía farmacéutica y las instituciones de salud cabe preguntarse si es conveniente para los intereses de la población, representada en el MS, contar con tales "socios" y si, por el contrario, los CEC no deberán ser más exigentes con los protocolos de investigación que aprueban.

Diciembre:

En un comunicado en el que responde a las acusaciones de haber declarado una "falsa pandemia" la OMS aclara que "La OMS ha calificado en todo momento de moderado el impacto de la actual pandemia de gripe... Si bien los virus gripales son marcadamente impredecibles, se espera que ese impacto moderado se mantenga a lo largo de toda la pandemia"³¹.

Se informa que un grupo de embajadas (incluyendo las de Francia, Canadá y Suiza) introdujo la vacuna contra la gripe A (H1N1) para aplicarla a sus funcionarios sin contar con la autorización del MS. La Ministra de Salud afirma que, si bien "...las embajadas son soberanas... las vacunas... tienen que pasar por territorio costarricense, y ahí hay una ilegalidad". El embajador suizo Hans-Rudolf Hodel se negó a indicar cuáles eran otras embajadas que habían hecho lo mismo y agregó: "No, seguramente que no se lo voy a decir. Costa Rica es un país tan fisgón, y seguramente no les voy a ayudar en eso"³².

La cooperación en políticas de salud

Como se mencionará en la última sección de este artículo, la investigación con seres humanos se debería ubicar en un sistema general de políticas de salud y este, a su vez, debería contar

con la cooperación de diversos sectores involucrados. Algunos de tales sectores son el gobierno local y los gobiernos de otros países socios. Sin embargo, la actitud de algunos de los diplomáticos involucrados en la introducción no autorizada de vacunas en nuestro país refleja lo lejos que todavía nos encontramos de tal cooperación.

Enero de 2010:

Se informa que, según un artículo publicado en el *New England Journal of Medicine*, la vacuna ensayada en Costa Rica entre los meses de agosto y setiembre de 2009 demostró ser eficaz y segura en niños y adolescentes³³.

La ministra de Salud informa que las 200 mil dosis de la vacuna Panenza (Sanofi Pasteur) (de las 1.8 millones solicitadas) que pronto llegarán al país están certificadas por la OPS y que fue probada en tres ensayos clínicos, que el uso de timerosal en estas vacunas es seguro y que la definición de "pandemia" se relaciona con diseminación y no con gravedad³⁴.

Oficialmente se declara que es obligatoria la vacunación contra el virus de influenza humana A (H1N1) para las personas consideradas de alto riesgo³⁵.

El funcionamiento de los comités éticos científicos (CEC)

Para autores como Lolás (2003:68) no son los textos y las normas las que producen una real salvaguarda de los derechos de las personas que participan en una investigación ya que sus significados pueden ser múltiples y están expuestos a inadecuada comprensión, tergiversación intencionada y desconocimiento. Para dicho autor la real protección para los sujetos y los principios éticos reside en la conciencia de los investigadores. No obstante, es ampliamente aceptado como principio ético y legal la necesidad de regulación y control de la investigación con seres humanos por parte de los CEC. Por ejemplo, Emanuel (2003, 85-91) señala que, si bien existen principios éticos ampliamente reconocidos y aceptados, requieren de interpretación práctica y especificación que depende del contexto. Se requiere de "...una variedad de habilidades que condicionarán el tipo de

capacitación y las aptitudes que será necesario asegurarse que tengan los investigadores clínicos evaluadores". Drane (2003,78) señala que la tarea de los evaluadores éticos es primeramente obtener información pertinente. Luego, tienen que asegurar que la investigación bajo consideración sustente la promesa de un importante desarrollo. Finalmente, tienen que asegurar que los resultados positivos de la investigación estarán disponibles para algunas personas en la comunidad donde ésta se llevó a cabo.

No basta con fundar y poner a funcionar los CEC sino que es necesaria la constante evaluación de las normas que regulan su funcionamiento así como su operatividad. Así, la OMS recomienda que los CEC deben operar libres de sesgos o cualquier influencia de quienes conducen la investigación y deben contar con políticas y procedimientos documentados disponibles para el público (World Health Organization, 1995:7,16-19). Marshall (2007,17) advierte que los CEC pueden ser incapaces de funcionar efectivamente debido a que carecen de independencia o autoridad o porque son vistos simplemente como una formalidad. Además, para Arboleda-Florez (2003,139-140) deben formularse constantemente nuevas normas acerca de la investigación con seres humanos debido al descubrimiento de tecnologías, a las nuevas realidades políticas y sociales y a la necesidad de controlar la calidad ética de los investigadores. En este sentido, el considerable incremento de ensayos clínicos para evaluar productos farmacéuticos por parte de compañías transnacionales en países en desarrollo justifica una revisión de las normas y principios éticos involucrados en esta actividad.

La OMS (World Health Organization, 2002,1) señala que, como parte de las buenas prácticas de los CEC, debe haber un sistema de aseguramiento de la calidad y evaluación del desempeño que incluya evaluaciones externas independientes diseñadas para asesorar, educar y mejorar el proceso de revisión ética. También sugiere establecer un sistema en el que se defina cuáles son las entidades responsables de la asesoría y evaluación de los CEC así como las circunstancias y frecuencia de las revisiones.

Políticas de investigación

Sin bien el papel de los CEC respecto a la investigación con seres humanos es de gran importancia, esto debería enmarcarse dentro de un sistema más general de políticas de investigación y de salud. Ya desde 1974 La Conferencia General de la UNESCO (UNESCO, 1974,4) recomendó que, para aplicar los conocimientos científicos y tecnológicos a aumentar el bienestar cultural y material de sus ciudadanos, cada Estado miembro debería dotarse del personal, las instituciones y los mecanismos necesarios para formular y poner en práctica políticas científicas y tecnológicas nacionales.

González-Torre (2002,163-165) considera que el problema de los países en vías de desarrollo con la industria farmacéutica no se limita solamente a la investigación con seres humanos sino que involucra las políticas de salud ya que no pueden ser las mismas que las de los países desarrollados dado que éstos tienen características socioeconómicas y de salud diferentes. Para subsanar estas diferencias la OMS (Marshall, 2007, 1,13) recomienda que se fortalezcan las asociaciones entre los investigadores en los países pobres y en los países ricos de manera que se impulse la infraestructura de salud local y la continuación de los programas de investigación en los que representantes de la comunidad se involucren en los proyectos de investigación desde el inicio.

Según Pellegrini (2000,54) las políticas en cuanto a la ciencia y la tecnología tienen que ver con la identificación de un conjunto de problemas de carácter general, socialmente construidos, que van a conformar un marco de referencia para definir los objetos específicos de investigación.

Campaña de vacunación:

El Reglamento a la Ley Nacional de Vacunación señala que la Comisión Nacional de Vacunación define los esquemas especiales de inmunizaciones, con base en la realidad epidemiológica y la información científico-técnica actual³⁶. A la luz de la información científico-técnica actual y de las consideraciones éticas que

se han venido mencionando, es cuestionable la pertinencia y seguridad de la campaña de vacunación contra el virus A (H1N1) que se ha decretado en nuestro país.

Febrero:

En un fallo de gran trascendencia la Sala Constitucional de Costa Rica resuelve un recurso presentado en el 2003 y deja sin efecto el *Reglamento* con lo que también se suspenden los estudios con seres humanos aprobados después de esa fecha. Lo anterior, según la Sala Constitucional, debido a que los experimentos con seres humanos deben ser tutelados por una ley ya que se relacionan con derechos fundamentales³⁷.

Conclusiones

A partir del análisis bioético del ensayo de la vacuna contra el virus A (H1N1) realizado en Costa Rica es posible proponer las siguientes conclusiones:

1. No deben aprobarse ensayos clínicos que violen los principios éticos básicos internacionalmente aceptados.
2. Un estado de excepción insuficientemente justificado no autoriza la exención de requisitos éticos relacionados con la investigación con seres humanos.
3. La investigación científica con seres humanos debe relacionarse con las necesidades propias de salud del país.
4. Los comités éticos científicos requieren de comisiones de apoyo, asesoría y regulación externas.
5. La investigación con seres humanos debe ser coherente con las políticas nacionales de investigación y de salud.

Notas

1. Decreto 35217-MP-S.
2. Puede ser consultado en la dirección: <http://edition.cnn.com/2009/HEALTH/05/04/swine.flu.pandemic/index.html>. (Consultado el 3 de junio de 2011 a las 9 a.m.)
3. Decreto 35300 MAG http://www.pgr.go.cr/scij/busqueda/normativa/normas/nrm_repartidor.asp?param1=NRTC&nValor1=1&nValor3=76898&nValor2=65707&strTipM=TC&lResultado=2&strLib=lib¶m2=1. (A pesar de la heterogeneidad en la nomenclatura empleada en este documento los términos ah1n1 y AH1N1 se refieren a la misma entidad biológica).
4. Reuters, *La Nación*, 11 de mayo de 2009. En lo sucesivo, todas las notas relacionadas con La Nación hacen referencia a este diario de circulación nacional en su versión electrónica.
5. AP, *La Nación*, 14 de mayo de 2009.
6. Puede ser consultado en la dirección: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html (Consultado el 3 de junio de 2011 a las 9 a.m.)
7. AFP, *La Nación*, 13 de junio de 2009.
8. Eduardo Ramírez Flores, *Semanario Universidad*, Edición 1829, 04 al 10 de noviembre de 2009.
9. Irene Rodríguez, *La Nación*, 14 de julio de 2009.
10. AP, *La Nación*, 16 de julio de 2009.
11. Strobe, M. Legal immunity set for swine flu vaccine makers. *Associated Press*, 17 Julio 2009.
12. Marcela Cantero, *La Nación*, 29 de julio de 2009.
13. *Nature* 460:562.
14. Marcela Cantero, *La Nación*, 31 de julio 2009.
15. Decreto Ejecutivo N° 31078-S de 5 de marzo del 2003, publicado en *La Gaceta* N° 61 de 27 de marzo del 2003
16. Puede ser consultado en la dirección: http://www.pgr.go.cr/scij/busqueda/normativa/normas/nrm_repartidor.asp?param1=NRTC&nValor1=1&nValor3=60923&nValor2=55604&strTipM=TC&lResultado=19&strLib=lib¶m2=2 (Consultado el 3 de junio de 2011 a las 9 a.m.)
17. Foro Vacunación contra el virus A (H1N1), realizado el 12 de noviembre de 2009 en el laboratorio del LANAME, Universidad de Costa Rica
18. En la dirección electrónica del MS <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/inicio-menu-principal-comisiones-ms/138> se puede consultar un listado parcial de las investigaciones con seres humanos registradas en el MS. La información, no obstante, estaba actualizada a noviembre de 2008 la última vez que se consultó en enero de 2010.
19. Agencias, *La Nación*, 06 de agosto 2009.
20. Marcela Cantero, *La Nación*, 18 de agosto 2009.
21. Irene Rodríguez, *La Nación*, 29 de agosto 2009.
22. DPA, *La Nación*, 15 de setiembre 2009.

23. http://nl.newsbank.com/nl-search/we/Archives?p_action=list&p_topdoc=41 (consultado el 10 de enero de 2010, 11 a.m.), <http://www.sanofi-aventis.es/!es/sp/layout.jsp?scat=0CDE33FA-DE71-4B23-949E-D9254384F341> (consultado el 3 de junio de 2011, 9:30 a.m.)
24. Marcela Cantero, *La Nación*, 20 de setiembre 2009.
25. www.syndicat-infirmiere.com/Vaccination-H1N1-mefiance-des.html (consultado el 10 de enero de 2010, 11 a.m.)
26. Alonso Mata, *La Nación*, 01 de octubre 2009.
27. AFP, *La Nación*, 23 de octubre 2009.
28. Alonso Mata, *La Nación*, 30 de octubre 2009.
29. Alonso Mata y Luis Edo. Díaz, *La Nación*, 05 de noviembre 2009.
30. <http://www.ministeriodesalud.go.cr/> (consultado el 3 de junio de 2011, 9:30 a.m.)
31. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091203/es/index.html (consultado el 3 de junio de 2011, 9:30 a.m.)
32. Luis Edo. Díaz, *La Nación*, 24 de diciembre 2009.
33. Irene Rodríguez, *La Nación*, 05 de enero 2010.
34. Luis Edo. Díaz, *La Nación*, 05 de enero 2010.
35. *La Gaceta* No. 14 del 21 de enero del 2010. http://historico.gaceta.go.cr/pub/2010/01/21/COMP_21_01_2010.html#_Toc251749256 (consultado el 3 de junio de 2011, 9:30 a.m.)
36. Puede ser consultado en la dirección: http://www.pgr.go.cr/scij/busqueda/normativa/normas/nrm_repartidor.asp?param1=NRTC&nValor1=1&nValor3=65787&nValor2=55809&strTipM=TC&lResultado=22&strLib=lib¶m2=3. (consultado el 3 de junio de 2011, 10:000 a.m.)
37. Luis Edo. Díaz, *La Nación*, 04 de febrero 2010.

Bibliografía

- Appelbaum, P.S., Roth, L.H., Lidz, C.W., Benson, P. & Winslade, W. (2002) False Hopes and Best Data: Consent to Research and the Therapeutic Misconception. En R. E. Bulger, E. Heitman & S.J. Reiser (Eds.), *The Ethical Dimensions of the Biological and Health Sciences* (pp. 139-147). (2nd ed). New York: Cambridge University Press.
- Arboleda-Florez, J. (2003) La investigación en sujetos humanos: poblaciones vulnerables. En: Lolas, F. Quezada, S. (Eds.). *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas* (pp. 129-142). Santiago de Chile: Organización Panamericana de la Salud.
- Arguedas, A., Soley C., & Lindert, K. (2009) Responses to 2009 H1N1 Vaccine in Children 3 to 17 Years of Age. *The New England Journal of Medicine*. 30. Consultado en: www.nejm.org (10.1056/NEJMc0909988).
- Bulger, R.E. (2002) Research with Human Beings. En R. E. Bulger, E. Heitman & S.J. Reiser (Eds.), *The Ethical Dimensions of the Biological and Health Sciences* (pp. 117-125). (2nd ed). New York: Cambridge University Press.
- Conferencia General de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (Unesco). (1974) *Recomendación relativa a la situación de los investigadores científicos*. New York: Unesco.
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (2002) *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Ginebra: CIOMS.
- Drane, J. (2003) Algunas reflexiones personales sobre la participación de la OPS en temas de bioética. En: Lolas, F. Quezada, S. (Eds.). *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas* (pp. 71-81). Santiago de Chile: Organización Panamericana de la Salud.
- Emanuel, E. (2003) ¿Qué hace que una investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Lolas, F. Quezada, S. (Eds.). *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas* (pp. 83-95). Santiago de Chile: Organización Panamericana de la Salud.
- González-Torre, A.P. (2002) *Bioética y experimentación con seres humanos*. Granada, España: Comares.
- Lolas, F. (2003) Aspectos éticos de la investigación biomédica. Conceptos frecuentes en las normas escritas. En: Lolas, F. Quezada, S. (Eds.). *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas* (pp. 65-70). Santiago de Chile: Organización Panamericana de la Salud.
- Macklin, R. (2003) Investigación colaborativa internacional: acontecimientos recientes. En: Lolas, F. Quezada, S. (Eds.). *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas* (pp. 97-109). Santiago de Chile: Organización Panamericana de la Salud.
- Marshall, P.A. (2007) *Ethical challenges in study design and informed consent for health research in resource-poor settings*. Geneva: World Health Organization.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2007) Políticas Institucionales. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud. Consultado en: <http://www>.

ministeriodesalud.go.cr/index.php/Inicio-menu-principal-marco-estrategico-institucional-ms el 10 de enero de 2010, 11:00 a.m.

The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. (2002) The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. En R. E. Bulger, E. Heitman & S.J. Reiser (Eds.), *The Ethical Dimensions of the Biological and Health Sciences* (pp. 128-138). (2nd ed). New York: Cambridge University Press.

Pellegrini, A. (2000) *Ciencia en pro de la salud*. (Publicación Científica y Técnica No. 578). Washington: Organización Panamericana de la Salud.

Trejos Salguero, R.I. (2006) Análisis de la situación actual de la regulación en materia de investigación clínica en sujetos humanos en Costa Rica desde el 2003 hasta el 2006. Tesis de Maestría no publicada, Instituto Centroamericano de Administración Pública, ICAP.

Turner, S.J., Brown, L.E., Doherty, P.C. & Kelso, A. (2009) Q&A: What have we found out about

the influenza A (H1N1) 2009 pandemic virus? *Journal of Biology*. 8 (8), 69. Consultado en: <http://jbiol.com/content/pdf/jbiol179.pdf> el 15 de diciembre de 2009, 3:00 p.m.

World Health Organization. (1995) *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products*. (WHO Technical Report Series, No. 850, Annex 3). Washington: World Health Organization.

World Health Organization. (2002) *Surveying and Evaluating Ethical Review Practices. A complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research*. Geneva: World Health Organization.

World Medical Association. (2002) Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. En R. E. Bulger, E. Heitman & S.J. Reiser (Eds.), *The Ethical Dimensions of the Biological and Health Sciences* (pp. 148-151). (2nd ed). New York: Cambridge University Press. Jorge Granados Zúñiga Magister Scientiae en Bioquímica, Universidad de Costa Rica.