

CURSO BUENAS PRACTICAS CLINICAS



Investigación clínica - biomédica Tipos, fases, protocolos y otros

Desirée Sáenz Campos, MD, MSc, PhD.

Catedrática, Escuela de Medicina UCR.

Area de Medicamentos y Terapéutica Clínica, CCSS.



Ética en Investigación:

- Conceptos generales de la investigación biomédica. Papel de la estadística
- Tipos, modelos y diseño de investigaciones biomédicas.

- Protocolo de investigación biomédica y manual del investigador.
- Documentos del estudio y recolección de datos.
- Aleatorización y protección del ciego (ECAs).
- Usos de placebo
- Manejo de los fármacos producto de investigación

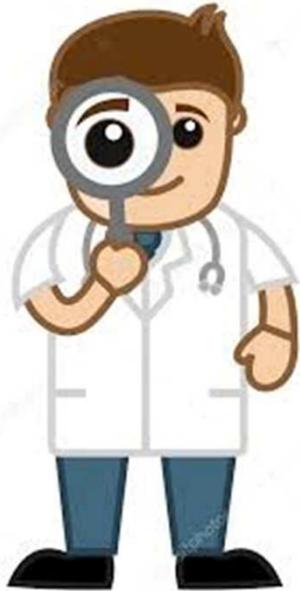
- Manejos de eventos adversos y reporte de casos
- Fases de la investigación clínica (fármacos y vacunas).



- Investigación biomédica **experimental, clínica o intervencional:**

aplica una **intervención** preventiva, diagnóstica o terapéutica a seres humanos

producto experimental, dispositivo médico procedimiento clínico o quirúrgico, intervención psicológica



- Investigación biomédica **observacional, epidemiológica o no intervencional**





Investigación científica...





Usa el **método científico** Barrantes 1999

Tipo particular de investigación:

Rigurosa, organizada, cuidadosamente realizada

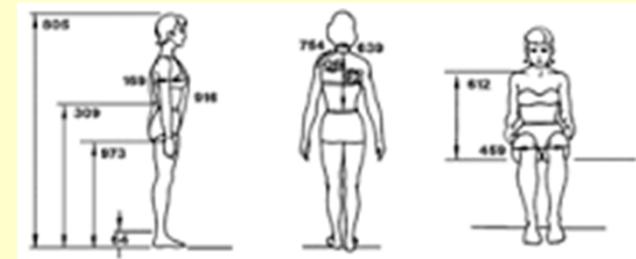
- ✓ **Sistemática:** no casual, plan y sigue proceso
- ✓ **Empírica:** recoge y analiza datos
- ✓ **Crítica:** siempre evalúa y mejora
- ✓ **Estructurada:** nunca caótico ni anárquico



Investigación científica...

... accede a la realidad mediante

- los sentidos,
- la razón y
- los instrumentos.



Principio: *neutralidad valorativa* Barrantes 1999



Investigación como proceso

concepción



protocolización



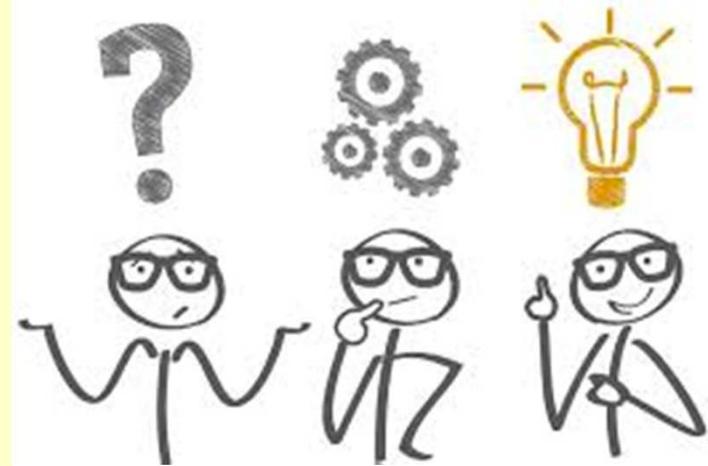
ejecución



análisis de resultados



informe



1 Definición del problema.



2 Planeación de la investigación.



3 Recolectar la información.



4 Analizar la información.



5 Presentar los resultados.

1º *Qué quiere* ... investigar?



Objetivo !

*... expresión de una **meta exacta** que el investigador desea alcanzar y por lo que se ha propuesto realizar la investigación.* Barrantes 1999



Tipos, modelos y diseños de investigaciones *biomédicas*: científicas – salud.

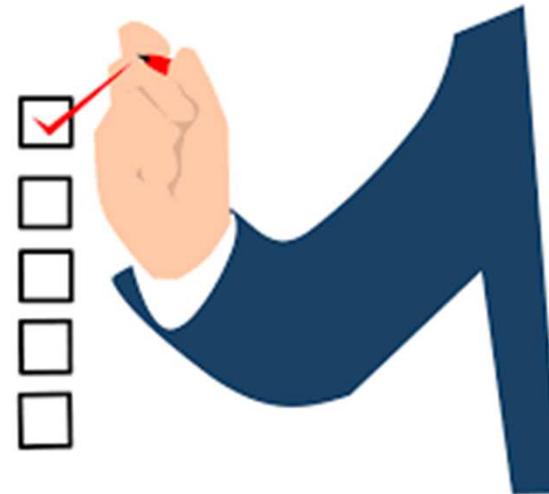
Concepción



Protocolo !

Definir Objetivo:

- ✓ Alcance
- ✓ Enfoque
- ✓ Diseño
- ✓ Temporalidad
- ✓ Intervención?
- ✓ ...
- ✓ ...



Tipo según el ALCANCE:



- **Exploratoria**: *identifica tendencias, identificar relaciones potenciales entre variables y elementos claves: **estudios piloto***
- **Descriptiva**: *mide 1 o más variables, describe propiedades específicas, predicciones incipientes. OBS*
- **Correlacional**: *evalúa grado de relación entre 2 o más variables, propósito predictivo y valor explicativo parcial. OBS*
- **Explicativa**: *analiza la causa de los eventos, explica por qué ocurre y en qué condiciones, con hipótesis causales * ECA*



Investigación



Enfoque **cuantitativo**

cuantificar y aportar evidencia en situación natural o controlada

- observacional
- experimental

Enfoque **cualitativo**

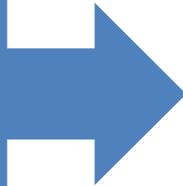
comprender un fenómeno en ambiente natural

- fenomenológica
- interpretativa
- etnográfica
- intervencionista, etc

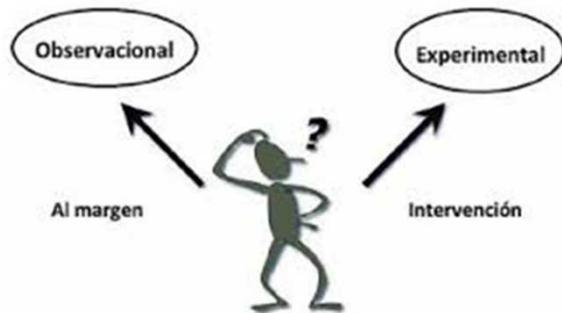


Diseño experimental -
intervencionista

Investigación
científica



Investigación
clínica
- biomédica -



Diseño observacional



Diseño experimental - intervencionista:

- control o manipulación sobre **una** (o más) variables
- **modifica** la realidad para observar un desenlace
- provoca **riesgos**

variable independiente = **intervención - Tx** (no cambia)

- controlada por investigador
- produce efecto **medible**

variable independiente



variable dependiente: efecto - desenlace

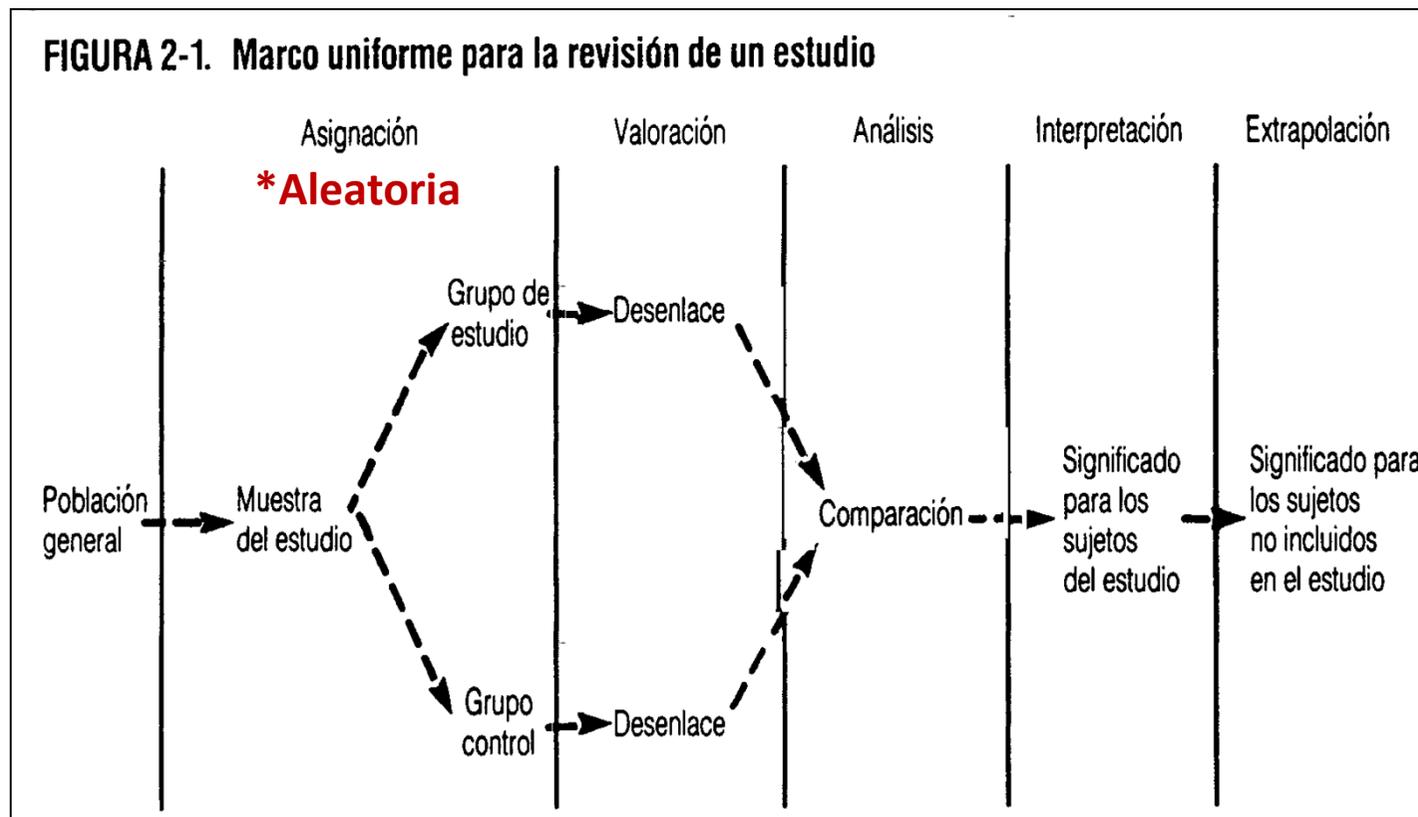


en Medicina:

ensayo clínico aleatorizado (ECA)

Ensayo clínico **aleatorizado** (ECA)

- intervención
- grupo control*
- seguimiento



Investigación
clínica - biomédica

... Diseño *experimental*

Intervención (Tx experimental)

no aleatorizado

*cuasi*experimental



Estudio comparado: *expuestos +* controles (distrib
NO aleatoria)

Series de pacientes con Tx comparado

Serie de pacientes con Tx y control histórico



Cuantitativos

- ensayos clínicos



MODIFICA y cuantifica variables

Investigación
Clínica - biomédica

Diseños experimentales



Cualitativos

- investigación-acción



MODIFICA la realidad - actitudes



Investigación
clínica - biomédica



Obs *desapercibida* !!
NO invasiva - intrusiva...

- **Diseño observacional**

observación sistematizada,

sin control sobre las variables

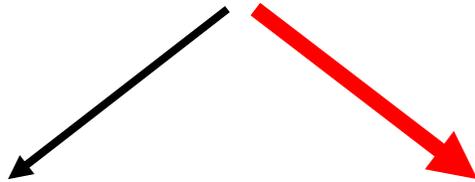
(porque ya ocurrió o no se puede/quiere controlar)



Diseños observacionales

Cuantitativos

- *series de pacientes*



No comparadas

Comparadas (EPI):

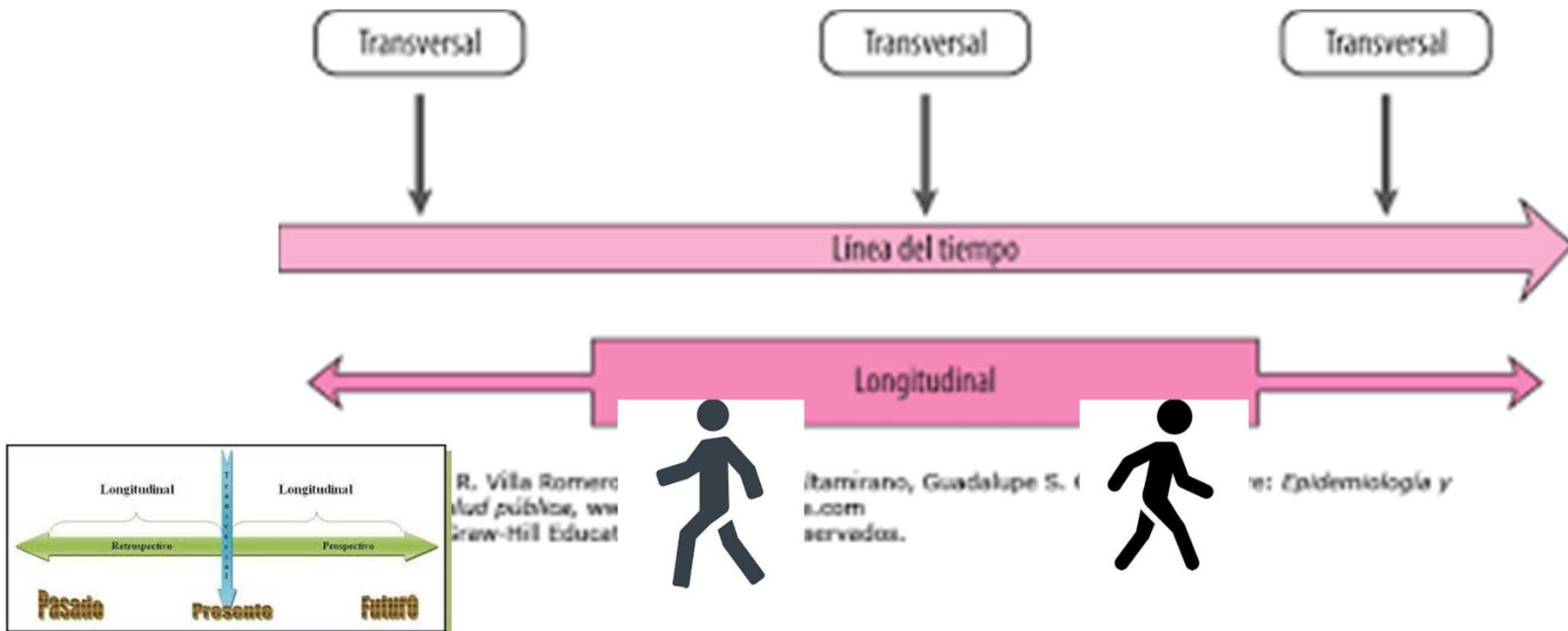
- *Estudios de cohorte*
- *Casos y control*

Cualitativos

- *estudio de caso*



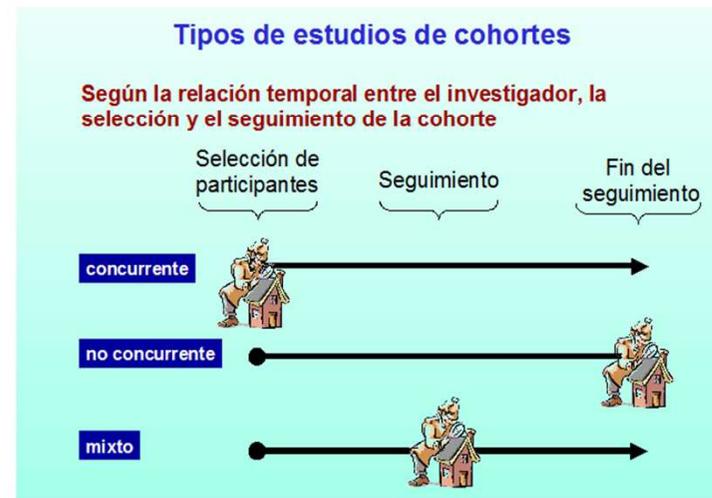
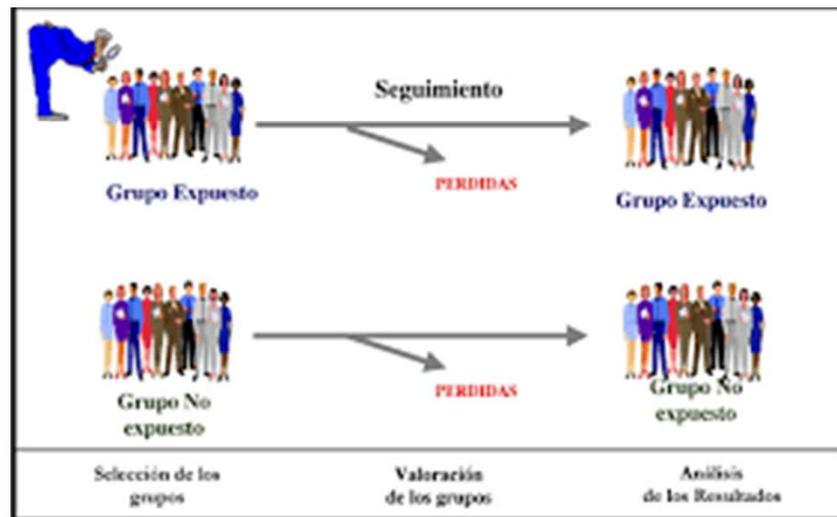
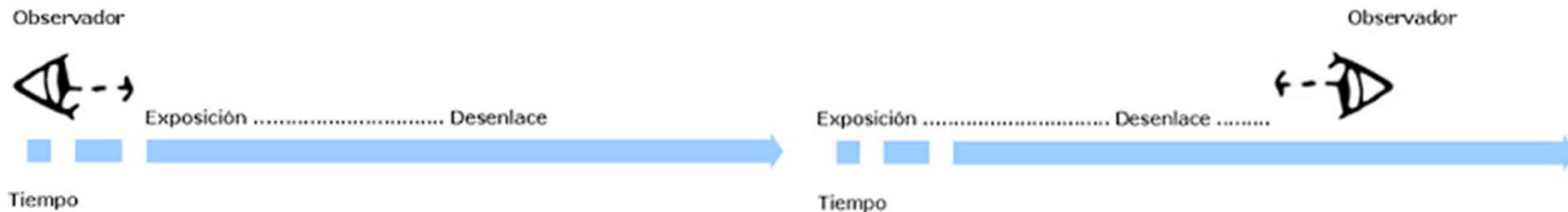
- Diseño según temporalidad:
 - transversal (solo OBS)
 - longitudinal:



- Diseño según temporalidad:

- longitudinal:

1. seguimiento a través del tiempo para observar un efecto: ECAs, cohortes y series comparada

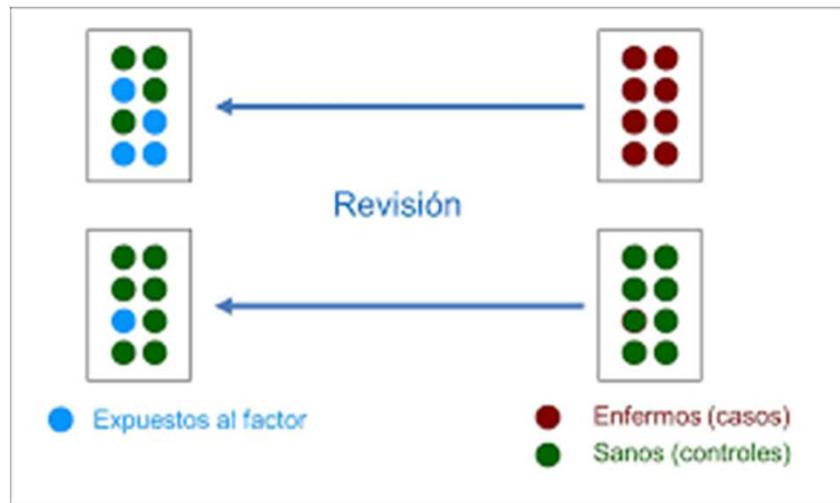
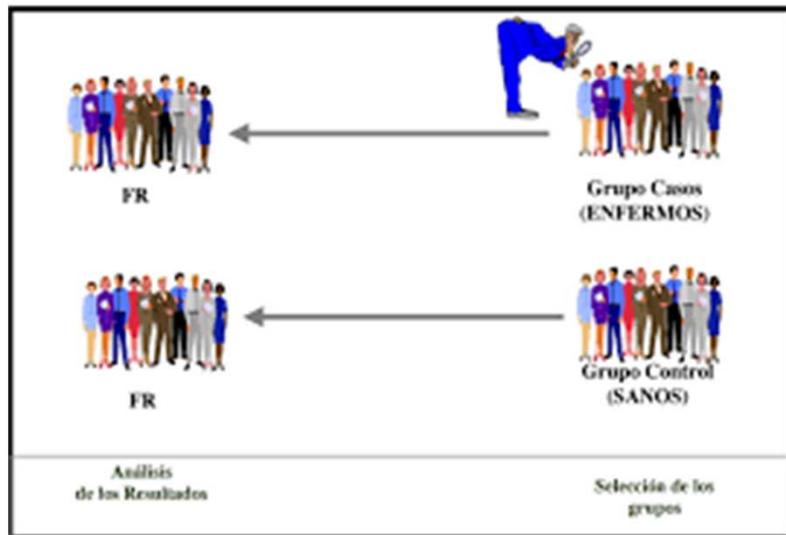


- Diseño según temporalidad:

- longitudinal:

2. se **devuelve** en el tiempo del sujeto investigado para buscar factores del desenlace ACTUAL

Ej: casos y controles (OBS)





ANTES de empezar a escribir el protocolo

..



1. Definir y plantear el problema de investigación

- establecer **objetivos**
- desarrollar **preguntas/hipótesis** de investigación
- expresar justificación



2. Planteamiento del problema de investigación

- **Establecer objetivos**

*... establecer **qué** pretende la investigación...*

*... puntos de referencia que **guían** la investigación*

- Planteados con precisión
- Susceptibles de lograrse
- Expresados en infinitivo verbal



Considerar siempre: *factibilidad de prueba empírica.*

Objetivo general:

acción referida a la meta amplia, abarca la totalidad del problema por resolver...

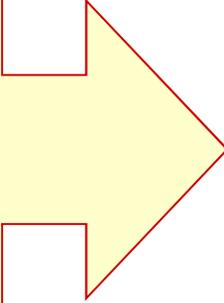
(investigar) evaluar, comparar, analizar, determinar

...

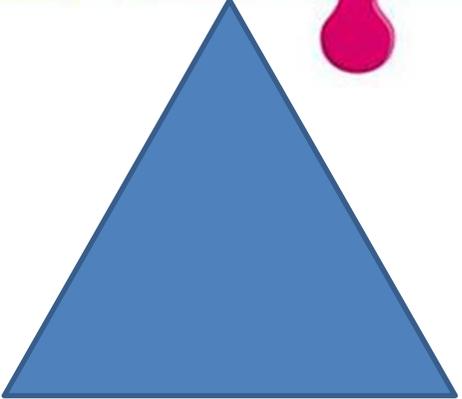
... **qué se quiere hacer EN la investigación ?**



Objetivo general



Objetivos específicos



Preguntas de investigación

Hipótesis de investigación

Objetivos específicos:

metas con alcance *menor*,

abarcen subproblemas o partes del objetivo general
* concretos * medibles

citan las variables del estudio...

Identificar, cuantificar, definir, determinar, analizar...



Σ obj ESPECÍFICOS = obj GENERAL

2. Planteamiento del problema de investigación

- Desarrollar preguntas/ hipótesis de investigación

... formular claramente y sin ambigüedad como preguntas concretas y específicas:

qué efecto... ?

en qué condiciones ...?

cuál es la probabilidad de ...?

cómo se relaciona ... con...?



orienta hacia las respuestas que se buscan ...

2. *Planteamiento del problema de investigación*

- Desarrollar preguntas /hipótesis de investigación

... respuestas tentativas a un problema ...

- *proposiciones tentativas de hechos o relaciones,*
- *provisionales,*
- *serán comprobadas directamente por la investigación,*
- *son conceptuales (no estadísticas),*
- *citan las **variables** del estudio.*



2. *Planteamiento* del problema de investigación

- Expresar justificación

... es necesario justificar el estudio exponiendo sus razones...

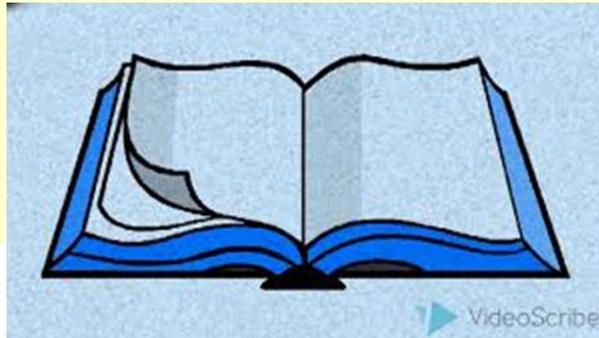
Plantear:

- propósitos definidos
- conveniencia
- beneficios
- relevancia
- implicaciones prácticas
- repercusión



Problema de investigación + objetivos

Protocolo



Protocolo para investigación clínica

Documento

- científico
- legal
- administrativo
- contiene la propuesta del estudio





Ley Reguladora de Investigación Biomédica

N° 9234

LA ASAMBLEA LEGISLATIVA

DE LA REPÚBLICA DE COSTA RICA

DECRETA:

LEY REGULADORA DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica

N° 39061-S

La Gaceta 17/07/2015.

Reforma Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica

N° 39533 -S

La Gaceta 04/03/2016.

ARTÍCULO 1.- Objeto

El objeto de la presente ley es regular la investigación biomédica con seres humanos en materia de salud, en los sectores público y privado.

Protocolo: documento que describe la hipótesis, el objetivo o los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un estudio. También, proporciona los antecedentes, los fundamentos y la justificación del estudio.

Cuadro 2. Contenido requerido en los protocolos para la investigación biomédica observacional o epidemiológica ⁽⁷⁾.

- a) Título del estudio.
 - b) Nombre y dirección del patrocinador.
 - c) Resumen del estudio.
 - d) Justificación del estudio.
 - e) Objetivos, hipótesis y preguntas que deben responderse.
 - f) Resumen de los resultados de todos los estudios anteriores sobre el tema, publicados o no. \cong Marco teórico
 - g) Descripción detallada del diseño del estudio.
 - h) Cantidad de participantes necesaria para lograr los objetivos y determinación estadística. \cong Muestra
 - i) Criterios de inclusión y exclusión. \cong Selección
 - Variables \cong j) Análisis de laboratorio, imágenes, pruebas psicológicas y otros. \cong Invasivo?
 - k) Planes para el análisis estadístico de los datos.
 - l) Beneficios para el participante individual.
 - m) Beneficios para la población.
 - n) Tiempo necesario para desarrollar el estudio total y por participante. \cong Cronograma
 - o) Previsiones para resguardar la privacidad, confidencialidad y almacenamiento de los datos, detalle de la anonimización de los datos de los participantes.
 - p) Determinar el uso futuro de las muestras biológicas y los datos del participante. \cong Invasivo?
 - q) Derechos de publicación de los resultados.
 - r) Lista de referencias bibliográficas.
- Adicionalmente, se debe explicar cómo se hará lo siguiente (qué, quién, cómo, cuándo se hará):
- i. Reclutamiento de los participantes.
 - ii. Obtención del consentimiento informado, si aplica.
 - iii. Asentimiento, si aplica.
 - iv. Comunicación a los participantes de información de interés sobre los resultados del estudio.
-

Cuadro 1. Contenido requerido en los protocolos para la investigación biomédica experimental, clínica o intervencional ⁽⁷⁾.

- a) Título del estudio.
 - b) Nombre y dirección del patrocinador.
 - c) Resumen del estudio.
 - d) Fase del estudio.
 - e) Justificación del estudio.
 - f) Objetivos, hipótesis y preguntas que deben responderse.
 - g) Resumen de los resultados de todos los estudios anteriores sobre el tema, publicados o no, preclínicos y clínicos.
 - h) Descripción detallada del diseño del estudio.
 - i) Cantidad de participantes necesaria para lograr los objetivos y determinación estadística.
 - j) Criterios de inclusión y exclusión.
 - k) Descripción de todas las intervenciones y procedimientos.
 - l) Otras terapias permitidas o prohibidas.
 - m) Análisis de laboratorio, imágenes y otros.
 - n) Planes para el análisis estadístico de los datos.
 - o) Planes para el monitoreo de seguridad y si hay una Junta de Revisión de Datos de Seguridad.
 - p) Riesgos y efectos adversos esperados.
 - q) Para dispositivos médicos se debe incluir los posibles riesgos del mal uso o usos alternos del dispositivo, si aplica.
 - r) Plan para el reporte y manejo de los eventos adversos.
 - s) Beneficios para el participante individual.
 - t) Beneficios para la población.
 - u) Tiempo necesario para desarrollar el estudio (total y por participante).
 - v) Previsiones para resguardar la privacidad y confidencialidad de los datos, plan para uso de códigos y apertura del ciego, si aplica.
 - w) Determinar el uso futuro de las muestras biológicas y los datos del participante.
 - x) Derechos de publicación de los resultados.
 - y) Lista de referencias bibliográficas.
- Adicionalmente, se debe explicar cómo se hará lo siguiente (qué, quién, cómo, cuándo se hará):
- i. Reclutamiento de los participantes.
 - ii. Obtención del consentimiento informado.
 - iii. Obtención del asentimiento informado (si procede).
 - iv. Manejo de eventos adversos, casos inesperados y emergencias.
 - v. Administración de terapia alterna, si hubiera falla terapéutica y si aplica.
 - vi. Continuación de la terapia al finalizar el estudio.
 - vii. Manejo del embarazo y su producto en caso de embarazo durante el estudio.
 - viii. Comunicación de información nueva a los participantes si esta pudiera afectar su decisión de permanecer en el estudio.
 - ix. Comunicación a los participantes de información de interés sobre los resultados del estudio.
-

Ley N° 9234
Ley Reguladora de
Investigación Biomédica,
La Gaceta 25/04/2014.
http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&Valor1=1&Valor2=77070&Valor3=96424&strTipM=TC.

Protocolos para investigación en salud

- Estrategia metodológica \cong diseño:

cómo?

a quién?

hacer qué ?

con qué ?

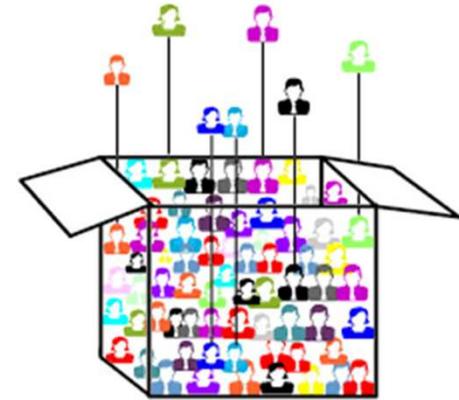
dónde?

cuando ?



Protocolos

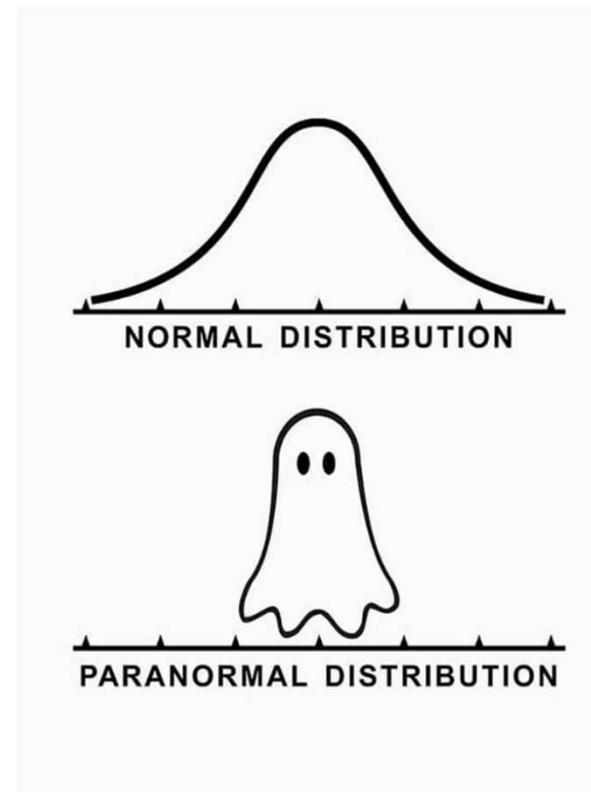
- Población - muestra:
 - *definir población blanco*
 - *técnica para extracción poblacional de la muestra: aleatoria o no?*
- ** Representatividad ...**



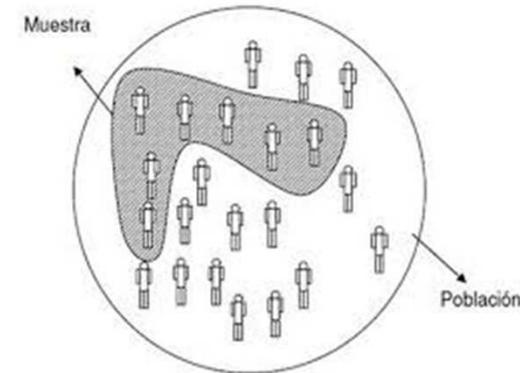
Tamaño de la muestra:

- *criterios para calcular n*
- *poder de prueba*

Var biológicas: Teorema del límite central



Protocolos



- Selección:
 - *criterios de inclusión*
 - *criterios de exclusión* —delimitan características particulares
 - *procedimiento para el reclutamiento*
 - > *homogeneidad*
 - < *extrapolación !!*
- ❖ *Conformación de grupos - ECAs:*
 - *mecanismo para asignar cada participante al grupo de Tx*
 - *previsiones para evitar embarazos*



Protocolos



Intervención:

fármaco, forma, dosis, vía, etiquetado, suplemento

PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN

Control: Tx activo – PLA - Tx activo+PLA?

Esquema de aleatorización para distribuir el Tx

Enmascaramiento – diseños en ciego?

Medicación de rescate



VARIABLES



Tabla	Acción	Registros	Tipo	Creación	Tamaño	Resión
Interfaz		5,144	MySAM	v08_00000_01	4.4 KB	
Clasificación		1,000	MySAM	v08_00000_01	110.0 KB	
vaya		23	MySAM	v08_00000_01	2.7 KB	
usuario		2,000	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
granada		6	MySAM	v08_00000_01	1.4 KB	
Infraestructura		24	MySAM	v08_00000_01	9.8 KB	
Energy		6	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
hija		2	MySAM	v08_00000_01	5.8 KB	
leen		6	MySAM	v08_00000_01	1.6 KB	
maraya		2,004	MySAM	v08_00000_01	2.4 KB	
maragala		141	MySAM	v08_00000_01	117.3 KB	
maragala		64	MySAM	v08_00000_01	4.8 KB	
maraya		6,000	MySAM	v08_00000_01	3.8 KB	
plata		20	MySAM	v08_00000_01	1.2 KB	
poly		2	MySAM	v08_00000_01	2.4 KB	
pink		6	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
panchabaca		6	MySAM	v08_00000_01	4.8 KB	
panchabaca		6	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
panchabaca		142	MySAM	v08_00000_01	144.8 KB	
panchabaca		1,000	MySAM	v08_00000_01	400.0 KB	
panchabaca		1,000	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
región		114	MySAM	v08_00000_01	49.2 KB	
rosa		6	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
sakiba		6	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
sanjose		1,004	MySAM	v08_00000_01	112.4 KB	
Spool		6	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	
stool		6	MySAM	v08_00000_01	1.8 KB	

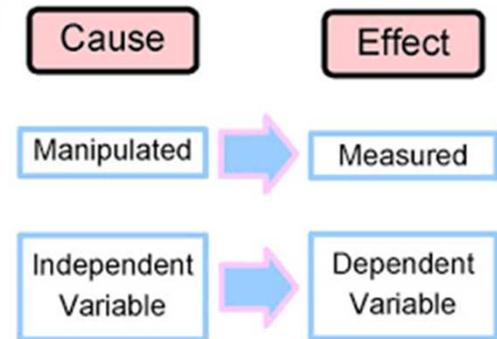


objetivos específicos



Diseño + tamaño n + criterios de selección + variables:
validez externa \Rightarrow posibilidad de **GENERALIZAR**

VARIABLES



- Identificar “*palabra clave*” en obj. específicos
- para esta investigación: *qué es?, qué significa?*
- criterios de evaluación, *cómo y cuando se mide?*
- indicadores (datos por obtener), unidades: %, mg, cm, etc.
- instrumentos (medios) para recoger información

Variables

características que se miden en un estudio

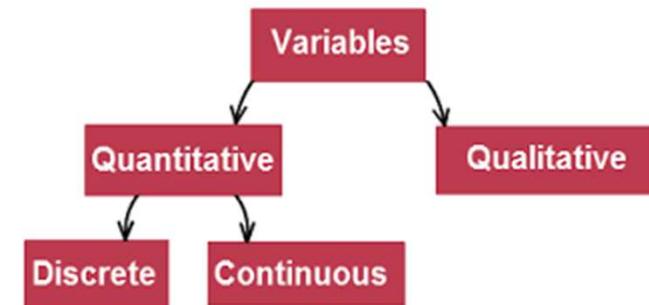


naturaleza:

- cualitativas: nominales, categóricas y ordinales
- cuantitativas: discretas - continuas

según escala o nivel de medición:

- escalas de razón
- escalas de intervalo
- escala ordinal
- escala nominal



Variables ***universales***, operativas o de control:

ej: número de paciente, iniciales del nombre, N° cédula, N° cama.

Variables **Cualitativas**

se aplican a **atributos**,

traducción cuantitativa de una información **no** medible,

son discretas, no manipulables con aritmética



1. escalas **nominales dicotómicas**:

mutuamente excluyentes,

con 2 posibles valores: si-no ...

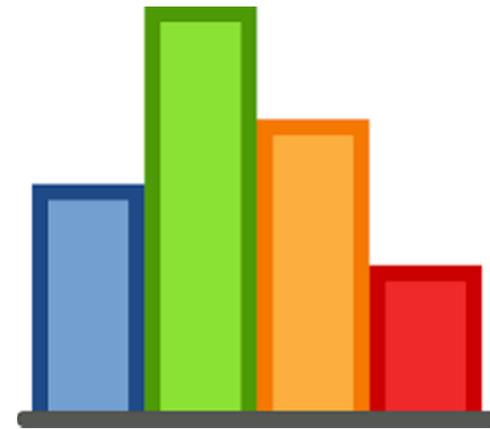
ej: sexo, fumador, asegurado, tipo de hospital (público-privado),

Variables **Cualitativas**

2. escalas **nominales categóricas**:

para clasificar aspectos no jerarquizados, mutuamente excluyentes

ej: religión, raza, diagnósticos, etc.



3. escalas **ordinales**:

evaluación de aspectos jerarquizados: mayor \Leftrightarrow menor

con un mínimo de 3 valores ordenados, categorías con intervalos variables.

ej: estadio de enfermedad, intensidad del dolor, grado sedación, APGAR, etc.

Variables **Cuantitativas - continuas**

recuento numérico, aplicación de operaciones aritméticas

aspectos cuantificables - mesurables

representan parte de una escala infinita, intervalos iguales entre categorías

1. escalas de **razón**:

incluye cero verdadero y absoluto = no existe

ej: FC, vol urinario, peso, talla, edad, PA, glicemia, VAS para dolor, etc.

2. escalas de **intervalo**:

no cero verdadero

ej: temperatura, estados de ánimo por VAS, etc.



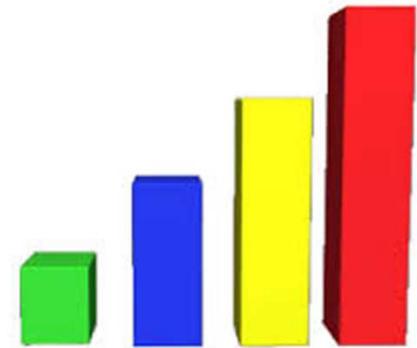
Variables **Cuantitativas - discretas**

recuento numérico, no manipulables con aritmética

aspectos cuantificables en intervalo exacto (no fracciones)

pueden aplicarse a aspectos jerarquizados

1. escalas de **razón**



*incluye cero verdadero y absoluto= **no** existe*

cuantifican un dato específico

ej: N° medicamentos, N° hijos, N° de consultas, días de hospitalización, etc.

Protocolos

- Plan operativo
 - *secuencias de evaluación*
 - *cronograma – actividades para ESTA investigación:*
 - *Periodo de reclutamiento*
 - *Periodo de selección*
 - *Periodo de seguimiento*
 - *Periodo de análisis*

Table with columns: ACTIVIDADES, FECHA INICIO, FECHA FIN, RESPONSABLE. The table lists various activities and their corresponding dates and responsible parties.



Cronograma de Actividades

Gantt chart titled 'Cronograma de Actividades'. It shows a timeline from 'Inicio' to 'Fin' with various colored bars representing activities. The chart is organized into columns for 'Inicio', 'Evaluación', 'Selección', 'Seguimiento', and 'Análisis'.

Nº	Actividad	Inicio	Evaluación	Selección	Seguimiento	Análisis
1	Definición de objetivos y alcance	Inicio				
2	Reclutamiento y selección	Inicio				
3	Diseño de instrumentos de evaluación	Inicio				
4	Validación de instrumentos de evaluación	Inicio				
5	Aplicación de instrumentos de evaluación	Inicio				
6	Analisis de resultados	Inicio				
7	Elaboración de informe final	Inicio				
8	Presentación de resultados	Inicio				
9	Seguimiento de resultados	Inicio				
10	Análisis de resultados	Inicio				
11	Presentación de informe	Inicio				

≠ Cronograma **general** de la investigación + análisis + informe

Protocolos

- Diseño y preparación de **formularios**
 - *según variables y secuencias de evaluación*

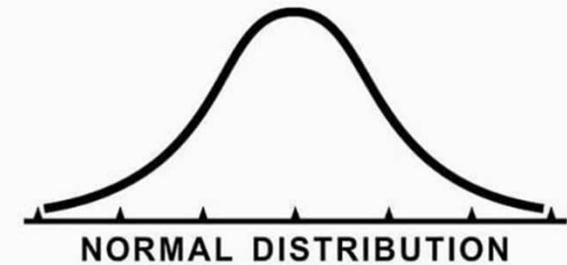
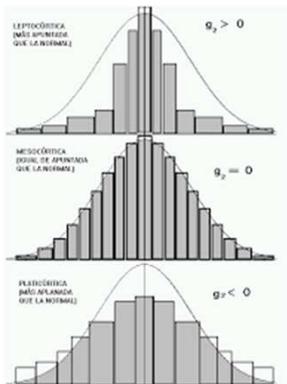


- Procesamiento de **datos y análisis**
 - *base de datos ?*
 - *estadística descriptiva ?*
 - *estadística inferencial: pruebas y decisión: $p < 0.05$?*

Análisis estadístico

1. Descriptivo: proceso para recopilar, organizar y presentar los datos → *resultados*

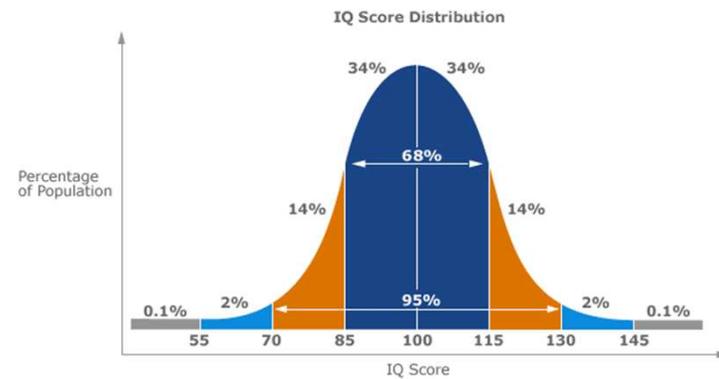
- Medidas de tendencia central
- Medidas de dispersión,
- Distribución de frecuencias,
- Tabulaciones,
- etc.



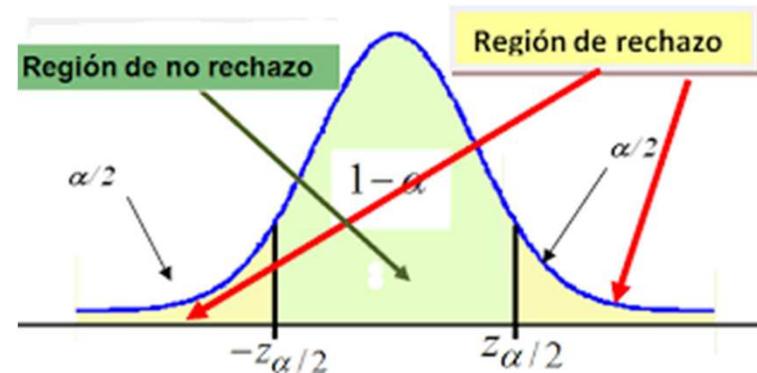
Análisis estadístico - 2

2. Inferencial:

- *Probar hipótesis*
- *Predecir eventos*
- *Establecer relaciones entre variables*



Aplica pruebas estadísticas + criterio para decisión



Consentimiento informado por exposición a:

1. una intervención experimental

y

2. evaluaciones, test, punciones, Rx, extracción de muestras biológicas ... ADICIONALES según protocolo...

≠ práctica clínica habitual

riesgos !!

Investigación clínica - PLACEBO

Solo para ECAs

Ley Reguladora de Investigación Biomédica
N° 9234

ARTÍCULO 63.- Uso del placebo

Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda investigación biomédica deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- a)** El uso de un placebo es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada o tratamiento existentes.

- b)** Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.



Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica
N° 39061-S

CAPÍTULO VII De la investigación con seres humanos

Artículo 44.-Del sometimiento, aprobaciones y autorizaciones de la investigación biomédica experimental, clínica o intervencional ... presentar:

s) *Para estudios con vacunas y medicamentos debe incluir una copia de la etiqueta en **español**, según lo siguiente: indicar que son **PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN**, código de referencia del estudio, forma farmacéutica, vía de administración, número de lote, número de unidades, fecha de vencimiento, dosificación si aplica, condiciones de conservación, identificación del participante y cualquier otra información necesaria para el participante.*

Definir dónde se almacenan y cómo se distribuyen - despachan.

Protocolos para investigación clínica

- Anexos -1
 1. Formulario para recoger datos



Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica
N° 39061-S

Capítulo VII artículo 44

Anexos -2:

c) Monografía o **manual del investigador** en su idioma original y su traducción oficial en **español**, con fecha y versión.



d) Consentimiento informado, en español, en lenguaje sencillo y comprensible, con fecha y versión.

e) Asentimiento informado, en español, en lenguaje sencillo y comprensible, con fecha y versión, si aplica.

Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 39061-S

Artículo 46.-Del **SOMETIMIENTO, APROBACIONES Y AUTORIZACIONES** de la investigación biomédica **observacional o epidemiológica**. Previo al inicio de toda investigación observacional o epidemiológica, la institución o investigador debe someter ante el CEC de su elección un **paquete de sometimiento** que consistirá de la siguiente documentación:

- a) Carta de solicitud por escrito del investigador para la revisión del estudio para su posible aprobación
- b) **Protocolo** del estudio en español con fecha y versión
- c) Consentimiento informado, en español, en lenguaje sencillo y comprensible, con fecha y versión, si aplica. En los casos donde no se utilizará consentimiento informado se someterá una carta que justifica su no utilización.
- d) Asentimiento informado, en español, en lenguaje sencillo y comprensible, con fecha y versión, si aplica.
- e) Diarios, cuestionarios u otros materiales para el participante en español.
- f) Presentar lista de países y centros en donde se realiza el estudio y número de participantes, esto cuando sean estudios multicéntricos.
- g) Copia del contrato entre el patrocinador, el investigador, si aplica, OAC y OIC.
- h) Presupuesto del estudio.
- i) Certificación de aprobación del protocolo por un CEC acreditado en el país de origen del patrocinador, si aplica.
- j) Cantidad total de participantes, total en Costa Rica y en cada sitio de estudio (en caso de estudios multicéntricos).
- k) Descripción del sitio, instalaciones y detalles para este estudio.
- l) Sometimiento del estudio a otro u otros CEC en Costa Rica; resultado de la revisión (aprobación, no aprobación, detalles).
- m) Presentar la justificación de incluir como participantes a personas pertenecientes a poblaciones vulnerables (si aplica) y una descripción de las medidas especiales para minimizar el riesgo y las incomodidades para estos participantes.
- n) Presentar las normas o criterios de acuerdo con los cuales los participantes pueden ser retirados del estudio.
- o) Presentar los métodos de registro y reporte de eventos o reacciones adversas y las medidas para afrontar esas complicaciones.
- p) Para investigaciones en mujeres embarazadas, si corresponde, presentar los procedimientos para supervisar el producto del embarazo, con especial atención a la salud de la mujer y del niño.
- q) Presentar los procedimientos y personas responsables propuestos para obtener el consentimiento informado.
- r) Presentar el procedimiento para informar a los participantes sobre los resultados del estudio.
- s) Presentar el protocolo para asegurar la confidencialidad de la toma de datos y los registros, incluyendo sistemas de almacenamiento.
- t) Presentar Currículum vitae de todos los miembros del equipo de investigación, acompañado de fotocopia de documento de identidad, la licencia profesional vigente o ejercicio profesional temporal vigente en caso de personas extranjeras, del colegio profesional respectivo, constancia de curso de Buenas Prácticas Clínicas con menos de tres años de antigüedad y avalado por el Conis.
- u) Copia de la acreditación de investigadores y subinvestigadores.
- v) Compromiso de todos los miembros del equipo de investigación de cumplir con la Ley N° 9234, el presente reglamento, las Normas de las Buenas Prácticas Clínicas, y con el ordenamiento jurídico relacionado con la investigación biomédica.
- w) Declaración de conflictos de interés de todos los miembros del equipo de investigación.
- x) Certificado de habilitación y acreditación, si aplica, vigente del sitio de la investigación, laboratorios, regencias, y demás instalaciones de la investigación.
- y) Compromiso del investigador principal de presentar los informes periódicos y finales según se establezca.
- z) Compromiso del patrocinador de reportar los resultados finales al CEC, sean estos positivos o negativos.
- aa) Compromiso del patrocinador de participar al investigador en la publicación de los resultados y explicar qué papel jugará el investigador en la publicación
- bb) Explicación de cómo va a reclutar a los participantes, incluyendo cualquier material que se pretenda usar.
- cc) Carta de firmas autorizadas en la documentación del estudio y funciones del equipo de investigación.

**FORMULARIO AP-III
RESUMEN DE PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA OBSERVACIONAL**

Título del estudio:

Entidades participantes:

Investigador principal:

Centro(s) asistencial(es) donde se realizará el estudio:

Justificación del estudio:
 Establecer Magnitud del problema: Ej el 10 % de la población general padecen de la patología. (prevalencia, incidencias).
 Trascendencia. Impacto que produce la patología a nivel de los pacientes y comunidad.
 Vulnerabilidad: posibilidades de que el problema vaya a ser resuelto y cómo su estudio ayudaría.
 Factibilidad: Recursos financieros, humanos materiales con los que cuenta.
 Viabilidad: Contempla que la investigación planteada esté conforme a las políticas y objetivos del país y la CCSS.

Pregunta de investigación o hipótesis:

Objetivos:

Diseño metodológico

Diseño del estudio:

Población de estudio:

Criterios de inclusión y exclusión:

VARIABLES ESTUDIADAS:

Tamaño de la muestra:

Técnica de muestro y unidad de análisis:

Plan de trabajo

Duración del estudio:

Fecha estimada de inicio y período de enrolamiento:

Pruebas estadísticas utilizadas:

Limitaciones y posibles sesgos del estudio:

Resultados esperados e impacto del estudio:

Instrumento para la recolección de información:

**FORMULARIO AP-I
SOLICITUD DE REVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA OBSERVACIONAL**

ATENCIÓN Estimado(a) Investigador(a): Este y todos los formularios de solicitud de revisión de protocolo de investigación, deben ser presentados en versión impresa y digital.
 Se recomienda que la redacción de todos los documentos se apege rigurosamente a las reglas gramaticales del español, en los niveles léxico, sintáctico y ortográfico, de modo que resulte clara y concisa la lectura para el Comité.

1. Título del proyecto:

Número de protocolo del patrocinador: Última versión del protocolo:

2. Nombre del investigador(a) principal: Grado académico:

Número de cédula: Número de investigaciones dirigidas:

Lugar de Trabajo:

6. Tipo de Investigación (marque todas las opciones que sean necesarias):

Reporte de casos Intervencional (drogas / medicamentos)

Serie de casos Intervencional (dispositivos)

Observacional descriptivo de registros médicos Investigación genética

Transversal Estudio de campo basado en la población

Observacional analítico de casos y controles Otro (Especifique):

Observacional analítico de cohorte

DECLARACIÓN DEL TUTOR(A) INSTITUCIONAL¹
NO OBJECIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN POR PARTE DE JEFATURA DE UNIDAD /SERVICIO Y DIRECCIÓN MÉDICA DEL CENTRO ASISTENCIAL

**FORMULARIO AP-V PRESUPUESTO A UTILIZAR EN
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA OBSERVACIONAL**

1. Recursos Humanos*

Institución(es)	# Personal Asignado	Especialidad	Grado Académico	Costo por hora	Costo por mes	Costo total
Universidad						
Tutor (CCSS)						
REMES (CCSS)						
Otros: Especificar						

* Este rubro no puede ser financiado por el FIIT-CCSS.
 ** Agregar al costo total las siglas a.d. por "ad honorem" en el caso de investigadores independientes.

**FORMULARIO AP-IV
PRUEBAS DE LABORATORIO Y ANATOMO-PATOLÓGICAS
A UTILIZAR EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA OBSERVACIONAL**

Título del estudio:

Nombre del investigador principal:

Desglose todos las pruebas de laboratorio y de patología (sangre, orina, fluidos corporales) que se realizarán con base en lo descrito en la propuesta de protocolo sometida a revisión. Esta lista debe incluir tanto las pruebas que se realizarán como cuidado de rutina del participante como aquellos estudios que se realizarán como propósito de la investigación.

No se realizarán pruebas de laboratorio para este estudio

Cortesía Dra. A.L. Rivera
 INCIENSA-UCR

Exención del CI:

ARTÍCULO 12.- Aprobación del consentimiento informado

Párrafo 2: *En los casos de las investigaciones **observacionales**, el Comité Ético Científico, previo análisis exhaustivo del contenido y alcances de la investigación, podrá **EXIMIR** de la firma del consentimiento informado, cuando considere que ello no afecta los derechos de las personas participantes.*

Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 39061-S

Art 46: .-Del **SOMETIMIENTO, APROBACIONES Y AUTORIZACIONES** de la investigación biomédica **observacional o epidemiológica**.

*... **paquete de sometimiento** que consistirá de la siguiente documentación:*

*ítem c: **En los casos donde no se utilizará consentimiento informado se someterá una **CARTA QUE JUSTIFICA SU NO UTILIZACIÓN.*****



**Reforma Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica
Decreto N° 39533**

Artículo 1. Reformas

Artículo 3°-Definiciones y abreviaturas. Para los efectos del presente reglamento y su aplicación se entiende por:



w) Evento adverso: suceso o acontecimiento no deseado que ocurre durante o después de la participación en una investigación biomédica por el uso de un medicamento, dispositivo, procedimiento u otra **intervención**. Se debe caracterizar de la siguiente manera: intensidad (leve, moderado o severo), relación con el medicamento o la intervención (no relacionado, probablemente relacionado o relacionado) y severidad (serio o no serio)."

grave

RAM:

Severidad

Leve

Moderada

Grave

Mortal

Una reacción adversa **grave** es *cualquier incidente médico que, a cualquier dosis utilizada normalmente en seres humanos:*

- **produzca la muerte**
- **exija la hospitalización del paciente o prolongue la hospitalización de un enfermo ya hospitalizado**
- **ocasiona una discapacidad o incapacidad permanente o significativa, o**
- **sea potencialmente mortal.**



Protocolos para investigación clínica

**Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica
Decreto N° 39061**

Artículo 44.-Del sometimiento, aprobaciones y autorizaciones de la investigación biomédica ***experimental, clínica o intervencional.***

v) Los **métodos de registro y reporte** de eventos o reacciones adversas y las **medidas para afrontar esas complicaciones.**



Protocolos para investigación clínica

Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica
Decreto N° 39061

Artículo 44.-Del sometimiento, aprobaciones y autorizaciones de la investigación biomédica experimental, clínica o intervencional.

ff) Compromiso del *investigador principal* de **REPORTAR** los eventos adversos serios (EAS), los inesperados o clínicamente significativos al CEC correspondiente, en un plazo de **24 horas** después de conocerlos y el seguimiento oportuno de los eventos. Asimismo, de reportar al CEC mensualmente los eventos adversos no serios relacionados y en el informe trimestral, los eventos adversos no serios no relacionados.



Protocolos para investigación clínica

Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica
Decreto N° 39061

Artículo 44.-Del sometimiento, aprobaciones y autorizaciones de la investigación biomédica experimental, clínica o intervencional.

gg) Compromiso del *investigador principal* de **REPORTAR** los *eventos adversos serios (EAS)*, los *inesperados o clínicamente significativos* por el uso de **medicamentos, equipos o dispositivos** médicos que estén registrados en el Ministerio de Salud.

¿Experimentación con no registrados?



Protocolos para investigación clínica

**Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica
Decreto N° 39061**

**Artículo 45.-Del contenido del protocolo de investigación biomédica
experimental, clínica o intervencional. ...**

- o) Planes para el monitoreo de seguridad y si hay una Junta de Revisión de Datos de Seguridad.
- p) Riesgos y efectos adversos esperados.
- r) Plan para el reporte y manejo de los eventos adversos.



ARTÍCULO 51.- Obligaciones del investigador

o) Informar al CEC, en un plazo máximo de **veinticuatro horas**, de todos los **eventos adversos serios o problemas inesperados** ocurridos en la investigación biomédica a su cargo.



Fases de la investigación clínica fármacos y vacunas







Investigación clínica

- fase I = Tolerabilidad biológica / Pkin + dinámica
 - sujetos sanos – pacientes en Oncología
- fase II = Seguridad + dosificación, *exploración* eficacia
 - pequeños grupos de pacientes **MUY** seleccionados
 - Series de casos, diseños comparados NO aleatorios y ECAs
- fase III = **Eficacia**: *indicación – dosis* + Seguridad (EA)
 - ECAs: Dx y características clínicas seleccionadas

Fase IV: *POST-comercialización*

- ECAs:
 - * nuevas indicaciones
 - * poblaciones especiales
 - * bioequivalencia
 - * biosimilares



- estudios observacionales:

– Farmacoepidemiológicos

- * EUM – efectividad, hábitos de prescripción, etc
- * Farmacovigilancia - seguridad

CONFIDENCIAL

NOTIFICACION DE SOBRESICHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Para tener acceso a esta información, el paciente o el profesional de la salud debe haber informado previamente a la autoridad competente (AEMPS) de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

2. Este formulario debe ser completado por el profesional de la salud que ha informado a la autoridad competente.

3. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

4. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

5. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

6. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

7. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

8. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

9. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

10. Este formulario debe ser enviado a la autoridad competente (AEMPS) en el plazo de 15 días hábiles desde la fecha de inicio de la sospecha de una reacción adversa a un medicamento.

NOMBRE DEL PACIENTE Sexo Hombre Mujer Edad Fecha de ingreso

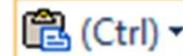
MEDICAMENTO (S) Dosis, forma y vía de administración Fechas de inicio y final de la prescripción Motivos de la prescripción

REACCIONES Fecha de inicio de la reacción Fecha de finalización de la reacción Descripción de la reacción

OBSERVACIONES ADICIONALES

NOTIFICADOR Médico Farmacéutico Enfermero Otro

Nombre: _____ Lugar de trabajo: _____ Profesión: _____ Teléfono: _____ Fecha: _____ Firma: _____

Cuadro 3. Descripción oficial de las fases de investigación clínica para el desarrollo de las vacunas y los medicamentos ⁽⁷⁾.Fases para desarrollo de los medicamentos:

Fase I: consiste en la introducción de un medicamento en seres humanos por primera vez. Participan sujetos voluntarios sanos para evaluar en qué niveles de uso del fármaco se observa toxicidad. Se prosigue con los estudios de dosis-respuesta en los pacientes para determinar la seguridad del medicamento y, en algunos casos, indicios iniciales de su efectividad. Estos estudios se proponen establecer una evaluación preliminar de la seguridad y del perfil farmacocinético y, cuando sea posible, un perfil farmacodinámico. Salvo excepciones debidamente fundamentadas, se llevan a cabo en pequeños grupos de individuos voluntarios sanos. A esta fase pertenecen, además, los estudios de bioequivalencia, dado que estos se efectúan también en voluntarios sanos.

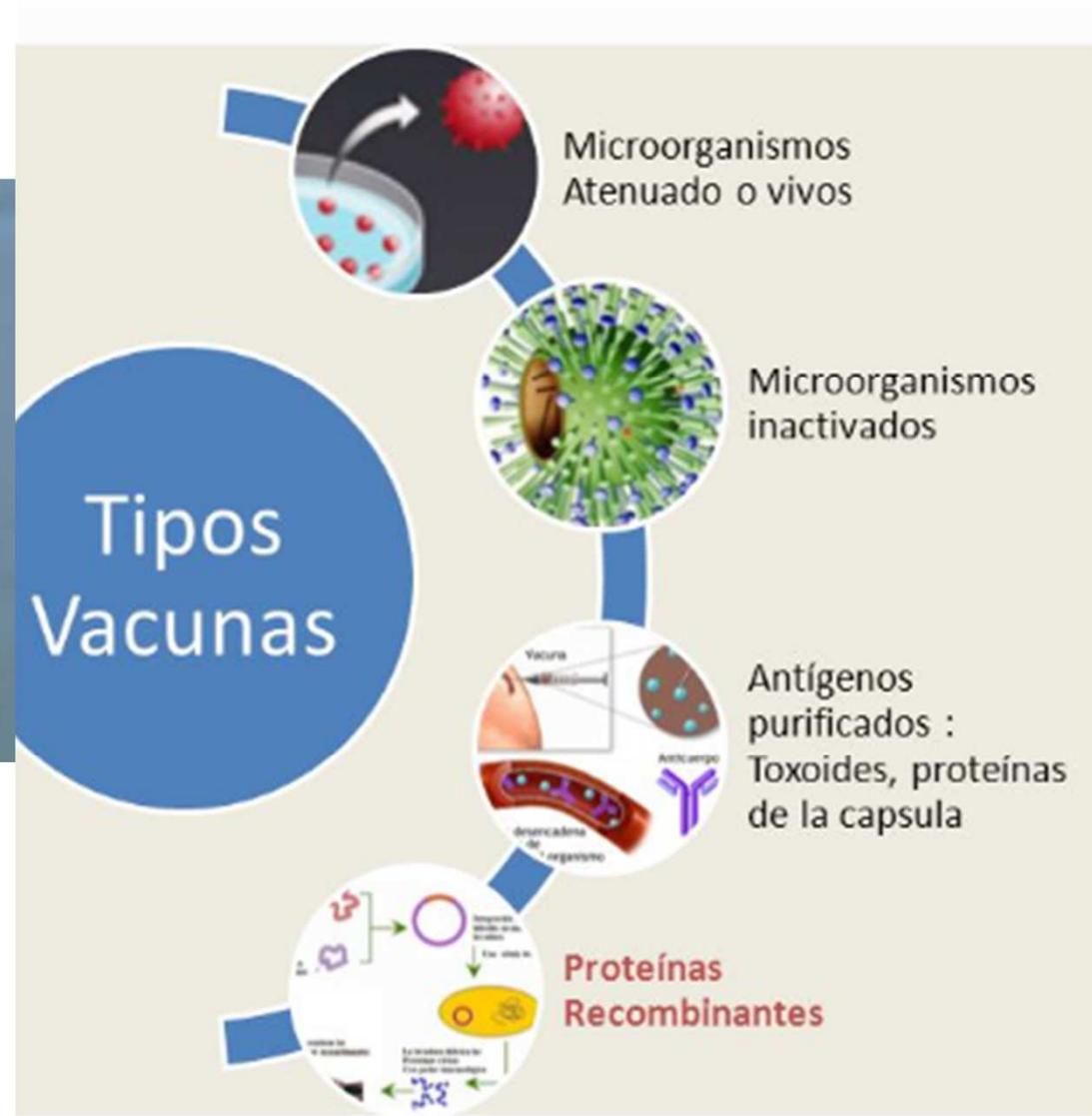
Fase II: consiste en ensayos clínicos controlados, diseñados para demostrar la efectividad y la seguridad relativa. Generalmente se efectúa en un número limitado de pacientes estrechamente supervisados.

Fase III: se realiza después de establecer una probabilidad razonable de la efectividad del medicamento y tiene como objetivo obtener información adicional de su efectividad para indicaciones específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al medicamento. Esta fase incluye estudios controlados y no controlados.??

Fase IV: los ensayos se realizan después de que el organismo nacional de registro de fármacos ha aprobado un medicamento para su distribución o comercialización. Estos ensayos pueden incluir investigación destinada a explorar un efecto farmacológico específico, establecer la frecuencia de las reacciones adversas o determinar los efectos de la administración a largo plazo de un medicamento.

Eficacia

Vacunas



Vacunas

Tabla 3. Clasificación de los estudios clínicos en vacunas según fase, objetivos y población

Fases	Objetivos del estudio	Población diana
I	Seguridad, inmunogenicidad preliminar	Adultos, adolescentes, niños saludables en dependencia de la vacuna Fase I nueva para los recién nacidos
II	Seguridad, inmunogenicidad, dosis respuesta, esquema de dosis	Población blanco (número pequeño, cientos)
III	Eficacia, seguridad	Población blanco (número grande, miles)
IV	Estudios de seguridad a gran escala en poscomercialización	Población general



Vacunas

Ley Reguladora de Investigación Biomédica

N° 9234

Cuadro 3. Descripción oficial de las fases de investigación clínica para el desarrollo de las vacunas y los medicamentos ⁽⁷⁾.

Fases para desarrollo de las vacunas:

Fase I: se refiere a la primera introducción de una vacuna en ensayo en una población humana para determinar inicialmente su seguridad y sus efectos biológicos, incluida su inmunogenicidad. Esta fase puede incluir estudios de dosis y vías de administración.

Fase II: se refiere a los ensayos iniciales para determinar la efectividad de la vacuna en un número limitado de voluntarios; esta fase se centra en la inmunogenicidad.

Fase III: tiene como objetivo evaluar de forma más completa la seguridad y la efectividad en la prevención de enfermedades, involucrando un número mayor de voluntarios en un estudio generalmente multicéntrico adecuadamente controlado.



EFICACIA



Preguntas