



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y RADIOBIOLOGÍA

*COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DE L'INSTITUT
NATIONAL D'ONCOLOGIE ET DE RADIOBIOLOGIE*

*ETHICAL COMMITTEE FOR RESEARCH OF THE INSTITUTE
OF ONCOLOGY AND RADIOBIOLOGY*

Por Rosa María ORTIZ-REYES, María Antonieta ARBESÚ-MICHELENA
y José Manuel VÁZQUEZ GONZÁLEZ*

RESUMEN

Introducción: En el 1995 se crea el Comité de Ética para las investigaciones, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), debido fundamentalmente al desarrollo de la industria biotecnológica, con el objetivo de divulgar el desarrollo de este Comité se realiza este trabajo.

Métodos: Se revisaron los archivos de la Dirección, el Departamento de Ensayos Clínicos y el Comité de Ética de las Investigaciones del Instituto de Oncología, las normas de las Buenas Prácticas Clínicas del país y otros archivos del Ministerio de Salud, el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos y la agencia reguladora cubana.

Resultados: Se realizaron nueve reestructuraciones, cumpliéndose con lo establecido en las normas tanto nacionales como internacionales. El Manual de Organización y Procedimientos confeccionado ha sufrido cinco modificaciones, como promedio se han evaluado 12 ensayos clínicos por año, con un tiempo promedio para emitir los dictámenes de 36,8 días y un predominio de dediciones de aprobados y aprobados con modificaciones (90,7 %). Se han desarrollado diversas actividades científicas, docentes, auditorías de seguimiento a los ensayos clínicos y la evaluación de otros proyectos de investigación, (toma de muestras y estudios que involucren animales de laboratorio, tesis y de otras

instituciones de salud). En noviembre del año 2016 recibe la Certificado en BPC

Conclusiones: El comité de ética, pionero en su implementación en Cuba, ha desarrollado una diversidad de actividades, afrontando los retos, considerando las mejoras

PALABRAS CLAVES

Comité de ética de la investigación, Ensayos clínicos.

RÉSUMÉ

Introduction : En 1995 fut créé le comité d'éthique de la recherche au sein de l'Institut national d'oncologie et de radiobiologie (INOR) dans le contexte du développement de l'industrie des biotechnologies. L'article est consacré à la présentation du développement de ce comité.

Méthode : Pour réaliser cette recherche ont été consultées les archives de la direction, du département d'essais cliniques et du comité d'éthique de la recherche de l'INOR ainsi que les normes de Bonnes pratiques cliniques du pays et d'autres archives du ministère de la Santé et du Centre coordinateur des essais cliniques et de l'agence de régulation cubaine.

Résultats : Des nouvelles restructurations ont été entreprises pour satisfaire les normes nationales et internationales. Le manuel de d'organisation et de procédure a connu cinq modifications ; le nombre moyen d'essais cliniques évalués par

* Instituto de Oncología y Radiobiología. Calle 29 y F, Vedado, Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba.

année est 12 ; le temps moyen d'émission des avis est de 36,8 jours et le taux de projet approuvés et approuvés sous réserve de modifications est de 90,7%. Diverses activités scientifiques ont été réalisées telles que l'enseignement, le suivi d'essais cliniques et l'évaluation d'autres types de projets de recherche (prises d'échantillon humain et études impliquant les animaux de laboratoire, thèses et autres institutions de santé). En novembre 2016 la certification de Bonnes pratiques cliniques fut obtenue.

Conclusion : Le comité d'éthique de l'INOR, pionnier à Cuba, a mis en œuvre une grande diversité d'activités, faisant face à des défis tout en parvenant à des améliorations.

MOTS-CLÉS

Comité d'éthique, Essais cliniques.

ABSTRACT

Introduction: In 1995 was created the Ethical Committee for Research and the Institute of Oncology and Radiobiology (INOR) in the context of the development of the biotechnology industry. The aim of this article is to present the development of this Committee.

Methods: This research is based on the review of archives of the direction, the department of clinical trials and of the Ethics Committee at INOR; Cuba's norms of Good Clinical Practices were also examined as well as the archives from the Health Ministry, the Centre for the Coordination of Clinical Trials and the Cuban Regulatory Agency.

Results: Nine restructurations were undertaken in order to comply with both national and international norms. The Guide of Organization and Proceeding conceived was modified five times; the mean of clinical trials per year is 12, with a mean of response of 36,8 days and a level of approval and approval under modifications of 90,7%. The Committee undertak various scientific scientific and teaching activities, follow-up of clinical trials and evaluation of other types of research (biological sampling, studies on animals, studies, and research projects of other institutions). In November 2016 INOR was granted the certificate of GCP.

Conclusion: INOR's Etical Committee, pioneer in the country, has developped various activities, faced challenges, and provided solutions.

KEYWORDS

Ethical Committee, Clinical trials.

INTRODUCCIÓN

El primer ensayo clínico de la historia de la investigación cubana, donde se aplica el consentimiento informado ocurre en el siglo XIX y es el estudio sobre la fiebre amarilla llevado a cabo por el investigador norteamericano Walter Reed, basado en los conocimientos del Dr. Carlos J. Finlay.[1] Los siglos XIX y XX se caracterizaron por la existencia de un desequilibrio a favor de la libertad científica por encima de los sujetos de estudio, basados en teorías para perfeccionar el método científico y en intereses institucionales.[2] Durante la etapa que abarca desde el 1959 hasta la década de los '80 la investigación clínica se caracterizó por preservación del legado ético, con existencia de regulaciones poco específicas, así como la insuficiente atención a aspectos éticos y consentimientos informados deficientes.[3]

La institucionalización de los CEI en Cuba es un proceso bastante reciente, y actualmente se encuentra en perfeccionamiento. Antecedentes importantes en el desarrollo cubano en este campo fueron los Comités de Revisión y Ética, en 1983 se crearon los Comités de Ética Médica en Cuba, pero se dedicaban sobre todo a problemas deontológicos y punitivos dentro del marco legal del trabajo en Salud Pública.[1]

Los primeros Comités de Revisión y Ética (CRE) se crearon durante 1992, del tipo *ad hoc*, o sea un comité para cada ensayo clínico, con la participación voluntaria y no retribuida de sus miembros, procedentes de diferentes centros hospitalarios, de investigación o docentes. El papel desempeñado por el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) fue y es importante tanto en la definición de los procedimientos como en la conformación y convocatoria de los CRE. La selección se realiza a partir de expertos reconocidos (lo que le da alto nivel científico a la aprobación de un protocolo) y procedentes de instituciones también de prestigio en la especialidad. Sin embargo, esta característica, dificultó el funcionamiento de los CRE, en lo referente al seguimiento del Proceso de Reclutamiento, Inclusión y Retención de los pacientes o sujetos en el ensayo y también en lo referente a la duración del proceso de obtención del dictamen.[4] Ante esta situación, en 1994, se desarrolló un trabajo conjunto entre el Centro de Inmunología Molecular y las instituciones hospitalarias donde se proponía la conducción de ensayos con formulaciones de vacunas terapéuticas y anticuerpos monoclonales contra el cáncer. Se promovió, en cada institución hospitalaria, la constitución de los Comités institucionales de Ética para la Investigación Clínica (CEIC), ante la necesidad de obtener la aprobación en el menor tiempo posible y también que se hiciera algún tipo de seguimiento de los ensayos clínicos con este tipo



de biomoléculas novedosas con patentes cubanas. Ello garantizaría también, el manejo de la información de la propia institución hospitalaria en cuanto a veracidad y confidencialidad, además de cuidar, en especial, de la integridad y los derechos de los pacientes evaluados y de los incluidos en los ensayos, dada la institucionalización de los CEIC.[5] Este proceso continua con la Resolución del 1997, [5] que faculta a los directores de las unidades del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) para crear comités institucionales de ética de la investigación científica, cuando el volumen y complejidad de las investigaciones que llevan a cabo así lo demanden, fundamentalmente se realizan ensayos terapéuticos con productos biotecnológicos. En el año 2000, el viceministerio de investigaciones[6] dispone “*la creación de un Comité de Ética de la Investigación Científica (CEIC) en aquellos centros que lo requieran*, en el año 2014 se actualizan las reglamentaciones y se dicta una resolución ministerial.[7] En los años 1990-1992, por el desarrollo acelerado de la investigación, el desarrollo de la industria biofarmacéutica y de los requerimientos regulatorios se crea a nivel nacional el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) y el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Basado en las normas internacionales (ICH), en 1998, se aprueban las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) como norma de trabajo para los ensayos clínicos en Cuba.[8-10]

En el año 1976 se crea en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR) el servicio de Quimioterapia Experimental, como Unidad de Ensayos Clínicos (EC), siendo este el primer centro asistencial en realizar ensayos clínicos en Latinoamérica, siendo los protocolos sometidos al análisis y aprobación para su realización solamente al Consejo Científico institucional.[11] Por otra parte en junio de 1986, se designa al INOR como “centro categorizado y de referencia en Oncología y Radiobiología, para evaluar, probar y dictaminar los resultados de la ciencia y la técnica, abarcando los equipos, instrumentos, medicamentos, medios de diagnóstico y los nuevos procedimientos terapéuticos, incluyendo la asimilación tecnológica”.[12-13] Para apoyar el trabajo de los investigadores, durante los años 1990-1992, se crea el Departamento de Ensayos Clínicos, el que establece un conjunto de mejoras en el trabajo de los EC, como es la introducción de la figura de los Coordinadores de Sitio Clínico.[14]

En 1995 se constituye el Comité de Ética para las Investigaciones, dos años antes que se estableciera por la dirección del MINSAP. Entre el 2000 y el 2001, se reciben las primeras Auditorías Internacionales a los EC desarrollados en el INOR, otorgándole la categoría de certificados en BPC a los auditados; se crea en el 2004

el Comité de los EC, como comisión del Consejo Científico e integrado por especialistas de diferentes profesiones que revisan y sugieren mejoras científicas de los diversos protocolos de EC propuestos. Con el objetivo de divulgar el desarrollo del Comité de Ética de la Investigación en el INOR durante sus veinte años de creados, es que se realiza este trabajo.

MÉTODOS

Se lleva a cabo una revisión de los archivos documentales de la Dirección, del Departamento de Ensayos Clínicos y del Comité de Ética de las Investigaciones del INOR, así como las normas de las Buenas Prácticas Clínicas del país y otros archivos documentales del MINSAP, el CENCEC y el CECMED.

El trabajo se desarrollará en tres etapas y se considerará, el número de miembros y de reestructuraciones efectuadas, así como las características fundamentales de cada una de ellas y la profesión del presidente del Comité de Ética.

DESARROLLO

Etapa I, de 1995 a 1999

El 13 de febrero de 1995, surge el primer CEI de una institución hospitalaria, contaba con nueve miembros, siendo su presidente un cirujano, sin embargo no contaba con especialistas en temas de preclínica ni un farmacéutico, lo que se incluyen en la reestructuración del año 1996, pero aún no está reglamentado la presencia de un miembro de la comunidad, lo que se resolvió con la reestructuración del año 1999, cumpliéndose con la estructura y el funcionamiento establecido en las normas nacionales e internacionales (BPC-ICH y Normas del CECMED).[8]

Etapa II, del 2000 al 2009

En la reestructuración efectuada en el 2003 se cuenta con una instrucción emitida por el Ministerio de Salud (MINSAP) y el CECMED publica las Normas cubanas de BPC. El Comité adapta su funcionamiento y se confecciona la primera versión del Manual de Organización y Procedimientos (MOP), además se realizan dos reestructuraciones (2005 del 2009) con una nueva modificación el MOP (versión 2).[15]

Se debe aclarar que la especialidad oncológica es muy compleja en su diagnóstico, tratamiento, por lo que

resulta imprescindible que la membresía médica del CEI sea diversa e incluya cirujanos, inmunólogos, oncólogos clínicos y radioterapeutas por las formas más importantes de tratamiento, además de otras especialidades como la bioestadística, enfermería farmacéuticos que aportan sus conocimientos específicos, la abogada que aporta su óptica legal y el miembro externo su duda *per se*; estos últimos están debidamente reglamentado tanto en normas internacionales como nacionales y el manual del CEI.

Etapa III, del 2010 a la actualidad

En la reestructuración del 2012 se cuenta con 11 miembros y se consolida el trabajo del CEI. En el año 2013 se reestructura en dos oportunidades, una de ellas por el fallecimiento de un miembro, el que se nombra como Miembro de Honor y se incluye un veterinario que trabaja la preclínica, lo que resulta muy importante para el análisis de protocolos de fase I, donde no se cuenta con la experiencia en humanos.

Durante el año 2014 se aprueba una nueva Resolución por el MINSAP[7] que orienta adecuaciones para mejorar el trabajo de estos comités, lo que llevó a que se realizaran dos modificaciones del MOP (versiones 3 y 4) y a implementar los Procedimientos de Trabajo (PNT), en función de obtener la Certificación de Sitio Clínico, según BPC, la que se obtuvo en noviembre del 2016.[13,15]

El proceso de certificación consiste en una evaluación continua, directa e intensa de un nivel de exigencia elevado sobre el cumplimiento de las BPC, las normativas vigentes y la garantía de la calidad en los Sitios y Servicios Clínicos, se asegura el reconocimiento público de implementación de BPC y la credibilidad en los resultados de ensayos clínicos planificados y conducidos en los mismos, por lo que constituye un escalón superior en el trabajo de los comités.[16]

Actualmente, el CEI lo integran once miembros de ellos nueve son profesionales de diferentes especialidades médicas y afines, un graduado en derecho y un representante de la comunidad; cuenta con una representación de diferentes generaciones de profesionales se cuenta con cinco graduados antes de 1980, cuatro graduados en la década de los 90 y dos con posterioridad al 2000. Entre los miembros hay mestizos y blancos por el color en la piel y con la presencia de ambos sexos (36 % masculinos y 64 % femeninos) y el promedio de edad es de 48,1 años, con edades desde 69 hasta 32 años, parámetros tales que demuestran la igualdad de derechos y de validez de criterios si prejuicios raciales o de género. Los posibles miembros a integrar el CEI se seleccionan considerando su idoneidad a través del currículo personal de cada propuesta y por la aprobación

del consejo científico, los que pasan a ser considerados como expertos o suplementes para ser valorados en las siguientes reestructuraciones, que se aprueban mediante una Resolución emitida por el director de la institución.[14]

Algunas estadísticas del trabajo realizado por el CEI durante los veinte años de creado son: el promedio de los EC evaluados por año son 12, de ellos 6 nuevos y 6 modificaciones como promedio, estas últimas, en su mayoría, son modificaciones menores, fundamentalmente para la inclusión de nuevos investigadores. Los dictámenes de los EC presentados representan el 74,4 % como Aprobación, 16,3 % como Aprobados con modificaciones (90,7 %) y el 9,3 % No Aprobados, por causas como la baja incidencia de la localización y tipo de tumores a estudiar, la competencia con otro EC, etc. El tiempo promedio en que se emitió un dictamen fue de 36,8 días, lo cual no se aproxima a lo normado en el Manual del CEI en todas sus versiones.[15-16]

Durante estos veinte años el CEI ha realizado numerosas y actividades científicas, docentes y las propias descritas para esta el CEI,[6,15-18] entre estas últimas, además de las descritas, se encuentran las auditorías de seguimiento a EC, la evaluación de otros proyectos de investigación, que incluyen los de toma de muestras y los trabajos de terminación de residencia, las tesis de Diplomas, Maestría y Doctorados, siempre que estos involucren al hombre, análisis de Proyectos y EC de otras instituciones de salud, además la participación como expertos para evaluar nuevas reglamentaciones de la agencia reguladora, así como que se integró el primer Comité de Revisión y Ética de Ensayos Clínicos, convocado por el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), en el 1994.[18]

Entre las actividades científicas que realiza se encuentran la participación en los Talleres Nacionales e Internacionales convocados por el CENCEC, así como en la ejecución del Taller del CEI del INOR efectuado en el 2009, así como el evento “Ética de la Investigación Científica” efectuados en los años 2011 y 2016. Se recibió, un Reconocimiento por los 15 años de su creación en el marco del Fórum de Ciencia y técnica del INOR en el 2012.[18]

Las actividades educativas, se relacionaron como actividades de Formación y Educación Continuada y actividades Docentes. Estas últimas, fundamentalmente, han sido la capacitación a profesionales del INOR, además la formación en la Maestría de Bioética del ISCM-H, Cuba, en los años 1999 y 2000. También en el Diplomado Nacional de Ética y Cultura organizado por la Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM) en los años 2013 Y 2015, así como un Curso de Bioética y Derechos del paciente, celebrado en la Universidad



Autónoma de Nayarit, México en el 2011.[18] En el caso de las actividades de Formación y Educación Continuada se debe destacar que todos los miembros del CEI tienen formación en BPC y en EC, se ha participado en el Seminario Internacional de Comités de Ética de la Investigación en Salud en el año 2002 y en el Entrenamiento Nacional para CEI en el 2007, así como en Talleres internacionales de Ética y Responsabilidades.[18]

En el mes de noviembre del 2016 el CEI fue distinguido como Certificado en BPC por la Agencia Reguladora cubana.[18]

CONCLUSIONES

A veinte años de su creación el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Oncología y Radiobiología y pionero en su implementación en Cuba, se destaca por sus aportes a la actividad científica del país, desarrollando una diversidad de actividades, afrontando los retos y considerando las mejoras. ■

Declaración de Conflictos de Intereses: Los autores declaran que no existen conflictos entre ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] CIOMS. Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Publicación Científica 563, Organización Panamericana de la Salud, Washington, 1993.
- [2] Resolución Ministerial no. 110 del 31 de Julio de 1997, MINSAP, Cuba.
- [3] Instrucción del Viceministerio de Docencia e Investigación (VADI) 04 del 2000, Creación del Comité de

Ética de la Investigación Científica, Ministro de Salud Pública, Cuba.

- [4] Resolución Ministerial, Creación del Comité de Ética de la Investigación, 40 del 2014 del Ministerio de Salud Pública, Cuba.
- [5] Buenas Prácticas Clínicas. CECMED. MINSAP. Cuba 2000.
- [6] Orta SD y Pascual MA. La investigación en seres humanos en Cuba. Bioética: desde una perspectiva cubana, 1997. 1ª Ed. Centro Félix Varela. La Habana, Cuba.
- [7] Norat T, Soriano JL y Torres O. Apuntes sobre la experiencia de los comités de ética institucionales para la investigación clínica. Bioética: desde una perspectiva cubana, 1997. 1ª Ed. Centro Félix Varela. La Habana, Cuba.
- [8] Fernández Mirabal A. Origen y desarrollo de la Oncología en Cuba. Editorial Ciencias Médicas (ECIMED), La Habana, Cuba, 2011.
- [9] Resolución Institucional 11 / 95, Creación del Comité de Ética de la Investigación Científica, del Instituto de Oncología y Radiobiología, (INOR), 1995, Cuba.
- [10] Resolución Ministerial no. 124 Creación de los Institutos de Investigación, del 20 de Junio de 1986 del Ministerio de Salud Pública, Cuba.
- [11] Archivo documental del Departamento de Ensayos clínicos, INOR, 1990-2017.
- [12] Manual de Normas y Procedimientos del Comité de Ética del INOR, Versión 1, 2002.
- [13] Manual de Normas y Procedimientos del Comité de Ética del INOR, Versión 2, 2013.
- [14] Manual de Normas y Procedimientos del Comité de Ética del INOR, Versión 3, 2016.
- [15] Archivo documental del Comité de ética de la investigación, INOR, 1995-2017.
- [16] Regulación Ministerial 82-15 Requerimientos para la Certificación de BPC. CECMED, La Habana Cuba; 2015.

