

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

**CARRERA DE FARMACIA
GRADO DE LICENCIATURA**

**ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS BIOÉTICOS
RELACIONADOS CON LA FASE CLÍNICA EXPERIMENTAL Y
LA COMERCIALIZACIÓN DE LAS VACUNAS VPH, LA
VACUNA PANDÉMICA A H1N1, ASÍ COMO LAS
IMPLICACIONES BIOÉTICAS ACTUALES QUE SE PUEDEN
PRESENTAR EN LA VACUNA EN DESARROLLO PARA EL
SARSCoV2 DURANTE LA FASE EXPERIMENTAL**

AUTORA

ZULLY MUÑOZ PRADO

TUTORA

DRA. MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGEZ

SAN JOSÉ, COSTA RICA, MARZO, 2021

Tabla de contenido

Dedicatoria	9
Agradecimiento	10
Resumen.....	11
Siglas y abreviaturas.....	12
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	14
Planteamiento del problema	14
Objetivos	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	16
Justificación	16
Antecedentes de la investigación	19
Antecedentes internacionales.	21
Antecedentes nacionales.....	24
Proyecciones.....	25
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	27
Bioética.....	27
Breve reseña de los Códigos Internacionales basados en Bioética.	27
Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, (aprobada por aclamación por la 33ª sesión de la conferencia general de la UNESCO, el 19 de octubre de 2005).	27
Código de Núremberg.....	28
Declaración de Helsinki. Declaración De Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.....	30
Informe Belmont. Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación.	32
Normativas y Leyes de Costa Rica.	34
Normativa Nacional. Ley General de Salud (Ley 5395).	34
Decreto Ejecutivo 31078-s Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos.	35

Reglamento para la Investigación Biomédica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social	35
Los Derechos Humanos y sus principios.	35
Dignidad humana y derechos humanos.....	36
Beneficios y efectos nocivos.	36
Consentimiento.....	36
Igualdad, justicia y equidad.	36
Aprovechamiento compartido de los beneficios.	37
Algunos principios de Bioética mencionados en esta investigación.....	37
Utilitarismo.....	37
Principio del doble efecto.	37
Reseña sobre la Bioética en Costa Rica.	38
Las vacunas.....	39
Historia e importancia.	39
Importancia de las vacunas.....	41
¿Cómo actúan las vacunas en el cuerpo?	41
La respuesta natural del cuerpo.	42
¿Cómo ayudan las vacunas?.....	43
Inmunidad colectiva.....	44
¿Cómo se desarrollan las vacunas?	44
Componentes de una vacuna.	44
Antígeno.	44
Conservantes.	45
Estabilizantes.	45
Sustancias tensioactivas.	46
Sustancias residuales.....	46
Diluyente.	46
Coadyuvante.....	46
¿Cómo se desarrollan las vacunas?	46
Fase 1.	47
Fase 2.	47
Fase 3.	47
Virus del papiloma Humano. VPH.....	48
Tipos de VPH.....	51

Ciclo vital de los VPH.....	51
Epidemiología de la Infección por VPH.....	53
Patogénesis.....	53
Participación del VPH en la Carcinogénesis Cervical.....	54
Características de la Proteína E6.....	55
Efecto de E6 sobre la Proliferación Celular.....	55
La proteína E6 como mediadora de la respuesta inmune.....	56
Vacunación contra VPH.....	57
Virus A H1N1	57
Los virus Influenza.....	58
Clasificación y estructura.....	58
Características del genoma viral.....	60
Virus Influenza Porcina (VIP).....	62
Infección humana con Influenza porcina.....	62
El virus Influenza A H1N1 y la pandemia.....	62
Coronavirus	64
Características de los Coronavirus	65
Clasificación, Estructura, composición de la partícula viral, organización del genoma y proteínas codificadas.....	65
Proteínas Virales.....	67
Proteína S.....	67
Proteína N o proteína de la nucleocápside.....	67
Proteína de la envoltura, E.....	68
Proteína de membrana, M.....	68
Proteínas no estructurales y accesorias.....	68
Ciclo de replicación de los Coronavirus.....	69
SARSCoV-2: Identificación y análisis filogenético.....	71
Análisis de secuencias.....	72
Implicancias biológicas.....	73
Análisis Filogenético.....	74
Patogenia de los Coronavirus	75
Diagnóstico de laboratorio	77

Recolección y envío de muestras	77
Diagnóstico de COVID-19	81
Tratamiento.....	85
Vacunas contra Coronavirus	85
Vacunas contra coronavirus humanos.	85
Candidatos vacunales para el SARSCoV-2.....	87
Desafíos bioéticos para el desarrollo de las vacunas para el SARSCoV-2	87
Aspectos inciertos con respecto a las Vacunas de SARSCov-2.....	88
Disposiciones de la Vacunación	90
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	92
Enfoque de la investigación	92
Diseño metodológico.....	92
Criterios de inclusión	93
Criterios de exclusión	93
Fuentes de información	93
Fuentes primarias.....	93
Fuentes secundarias.....	93
Fuentes terciarias.....	94
Métodos de investigación.....	94
Análisis documental.	94
Análisis de contenido.	94
Variables de la investigación	94
Categoría de Análisis.	94
Procedimiento de recolección y análisis de datos.....	97
Fase I. Búsqueda de información.	97
Fase II: Agrupar información.....	97
Fase III: Aplicar criterios de inclusión.	98
Fase IV: Análisis de la información.	98
Fase V: Resultados y conclusiones.	98

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	99
Vacuna A H1N1	99
Declaratoria de la Pandemia.....	99
Otros aspectos catalogados bioéticamente incorrectos, relacionados con la Vacuna AH1N1.	101
Aspectos Bioéticos de la fase clínica experimental.	104
Efectos adversos y seguridad de la Vacuna contra A H1N1.	104
Comercialización.....	106
Vacuna del Virus del Papiloma Humano	106
Aspectos Bioéticos de la fase clínica experimental.	106
Consentimiento Informado.	106
Eficacia y seguridad.....	109
Comercialización.....	115
Vacuna SARSCoV-2	116
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	121
Conclusiones.....	121
Recomendaciones.....	124
REFERENCIAS	126
ANEXOS	146

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema gráfico de un patógeno entrando al cuerpo, e introduciendo un nuevo antígeno	43
Figura 2. Esquema que muestra una vacuna que contiene el fragmento de un organismo atenuado e inocuo que incluye partes del antígeno.....	43
Figura 3. Ejemplo del antígeno componente principal de las vacunas.	45
Figura 4. Ejemplo de componentes de una vacuna.....	45
Figura 5. A Representación del VPH, B Micrografía electrónica del VPH.....	49
Figura 6. Representación esquemática del genoma del VPH. E-1 a E-7, genes de expresión	50
Figura 7. Principales funciones de las proteínas del VPH	50
Figura 8. Localización en el epitelio escamoso de las principales etapas del ciclo vital del VPH.....	52
Figura 9. Estructura del virus Influenza.	59
Figura 10. Nomenclatura de los aislamientos de virus influenza.	60
Figura 11. Estructura genética del nuevo virus influenza A/H1N1.	61
Figura 12. Estructura de la partícula viral: esquema del virión envuelto en el que se identifican las principales proteínas estructurales.....	66
Figura 13. Genoma viral y expresión de genes.....	66
Figura 14. Topología de los productos de procesamiento de la poliproteína.	69
Figura 15. Ciclo de replicación de los coronavirus.....	70
Figura 16. Comparación de secuencias y organización genómica del SARS-CoV-2.	72
Figura 17. Comparación de secuencias de la proteína S entre distintos CoV.	74

Índice de Tablas

Tabla 1. Tipo de muestras y sus características	78
Tabla 2. Ensayos utilizados en diversos países.....	82
Tabla 3. Ensayos utilizados en diversos países.....	83
Tabla 4. Matriz de codificación: investigación con enfoque cualitativo.....	95

Dedicatoria

Dedico esta tesis primeramente a Dios, porque siempre cuida de mí, porque en los momentos de más debilidad y cansancio soplabla su aliento para llenarme de nuevas fuerzas para seguir avanzando, porque a pesar de todas las circunstancias difíciles que se presentaron durante este recorrido hacia la meta, me tomaba en tus brazos y me cargaba. A María Santísima, porque como madre amorosa tiene especial cuidado de mí.

A mi mamita María Lidia Prado López, por ser ese faro que ilumina mi vida, porque sin tu apoyo esto no sería posible. Porque confiaste en mí en todo momento y no me dejaste sola ni por un instante, por tus oraciones y sobre todo por ese amor inagotable y puro que tienes, porque me acompañaste en este proceso y viviste conmigo cada momento de alegría, de satisfacción, de angustia y de prueba. Gracias “Ma”, no me alcanzarían las palabras para expresar todo esto que siento. Te lo prometí mamita y aquí estamos hoy alcanzando nuestro sueño más anhelado. Te amo, te amo y te amo “vequita mía”.

A mi papito Guido Muñoz Díaz, por el apoyo que ha brindado durante este proceso, por creer y confiar en mí para que este sueño hoy sea posible. Gracias “mi vequito” por todo el amor que me das, especialmente durante este tiempo que más lo he necesitado. Gracias “Pa” por acompañarme en esta aventura... Te amo, te amo y te amo “vequito” de mi corazón.

A mis hijos Franco y Sebastián, les dedico esta tesis con todo mi amor, como muestra de ejemplo para que nunca abandonen sus sueños, para que puedan ser testigos de que a pesar de las pruebas más dolorosas se puede seguir adelante, que nunca nada los detenga para cumplir sus metas. Gracias niños de mamita por ser parte de mi inspiración y mi motivo para poder culminar hoy este sueño que inició hace 21 años.

A mis hermanos Guido, Randall y Greivin y a todos mis sobrinos y mis dos sobrinitas, les dedico esta tesis con todo mi amor. Y a mi gatita Miui quien me acompañó todas mis horas de estudio y preparación de esta tesis.

Agradecimiento

Agradezco a Dios, por cumplir su promesa en mí, por permitirme llegar hasta el final de este recorrido, porque a pesar de que no faltaron las pruebas, siempre me ha llevado en sus brazos, como a su niña mimada. Porque ha cuidado de mí y me ha dado las facultades, la inteligencia y las fuerzas necesarias para poder cumplir este gran logro en mi vida.

Agradezco a mi mamita y a mi papito, por el apoyo incondicional que me dieron mientras yo lograba concluir mis estudios, por todo el amor y la comprensión y especialmente por ayudarme cada cuatrimestre a pagar esta carrera, porque si no hubiese sido por esa gran ayuda yo nunca hubiese logrado cumplir esta meta. Gracias Mami y Papi, no me alcanzará la vida para devolverles todo lo que han hecho por mí, especialmente los últimos 4 años.

A mis hijos Franco y Sebastián, gracias por ser mi más grande motivo y mi mayor bendición.

A mi tutora de Tesis, la Dra. Melissa Martínez, por su gran apoyo, comprensión y paciencia en este proceso de tesis. Gracias “profe Meli” por creer en mí, por tomar este reto y ayudarme a hacerlo realidad. La quiero y la admiro demasiado no solo por ser una excelente profesional, sino también por su calidad humana. Dios la bendiga siempre.

A mis mejores amigos Juli, Karo y Luis, por su apoyo incondicional en cada momento, por los consejos, por las estudiadas en las madrugadas por zoom, por compartir conmigo los mejores momentos y también los difíciles, por cada palabra de aliento y de cariño que me han brindado en este tiempo que hemos sido compañeros y amigos, los amo mucho a los tres.

Mi agradecimiento sincero a los profesores que he tenido el privilegio de conocer durante la carrera, especialmente en estos últimos dos años. Mi admiración, respeto y cariño.

Resumen

La bioética está estrechamente relacionada con la ética; es en otras palabras una extensión de la misma, pero aplicada a la promoción de los principios fundamentales que rigen la conducta humana, en relación con la dignidad de los seres vivos. Existe la bioética aplicada a todas las áreas de la sociedad, y no se exime de esto a la industria farmacéutica y todas las instituciones y autoridades de salud internacionales y de cada país. En la historia de la humanidad han ocurrido hechos atroces, donde la vida humana ha sido violentada para fines médicos y farmacológicos, de los cuales en muchos casos no fue justificable el daño ocurrido a las personas durante y después de las investigaciones. Es por esto, que se han ido creando decretos, tratados, informes y leyes Internacionales e individuales de cada gobierno, velando por que se cumplan los principios bioéticos que rigen cada país.

Es indiscutible que las vacunas han sido uno de los mayores avances de la historia de la medicina, por medio de las cuales se han logrado erradicar enfermedades mortales que marcaron en algunas épocas la salud y la vida de millones de personas desde siglos atrás, y actualmente los esquemas de vacunación que se han propuesto e implementado en muchos países, salvan la vida de muchas desde su infancia. Sin embargo, no se puede obviar que también en medio de esta gran evolución en la medicina y de la investigación de vacunas, han existido eventos negativos que han faltado a la bioética durante los procesos de desarrollo, experimentación y comercialización de las mismas.

El objetivo principal de este trabajo fue realizar un análisis de los aspectos bioéticos relacionados con la fase clínica experimental y la comercialización de las vacunas VPH, la vacuna pandémica A H1N1, así como las implicaciones bioéticas actuales que se pueden presentar en la vacuna en desarrollo para el SARSCoV-2 durante la fase experimental. El análisis de los resultados se da desde una perspectiva bioética, profesional y neutra, por medio de la revisión de evidencia encontrada en la bibliografía. Esta investigación no pretende dar un juicio a favor o en contra de los hechos encontrados, sino más bien se trata de exponerlos para que sean conocidos desde un criterio bioético, con el único fin de provocar un llamado a la apelación a la conciencia, por el bien común de las personas, su salud y su vida.

Siglas y abreviaturas

- A H1N1: Virus de la gripe porcina de tipo A.
- ACE2: Convertidor de la enzima de angiotensina 2.
- ADN: Ácido Desoxirribonucleico.
- AMM: Asociación Médica Mundial.
- ARN: Ácido Ribonucleico.
- BCG: Vacilo de Calmette-Guérin.
- CCI: Comité Científico Institucional
- CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.
- CCU: Cáncer de Cuello Uterino.
- CCV: Citología Cervicovaginal.
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention.
- CEC: Comités Ético-Científicos.
- CI: Consentimiento Informado.
- CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud.
- COVID-19: CoronaVirus Disease 2019.
- EPP: equipo de protección personal.
- ERGIC: Endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment.
- FDA: Food and Drug Administration.
- H: Hemaglutinina.
- HA: subtipos diferentes de hemaglutinina.
- HE: Hemaglutinina-esterasa.
- HGF: factor de crecimiento de hepatocitos.
- IF: Industria Farmacéutica.
- IFN: Interferón.
- MCSF: factor estimulante de colonias de macrófagos.
- N: Neuraminidasa.
- NA: subtipos de neuraminidasa.
- NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases.
- NIC: Neoplasia Cervical Intraepitelial.

NIE: Neoplasia Intraepitelial.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

ORF: Open Reading Frame.

RBD: Receptor-Binding Domain.

RE: Retículo Endoplásmico.

RTC: complejo de la replicasa-transcriptasa.

rt-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con retro transcripción

SARSCoV2: Síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2.

VHI: Virus de inmunodeficiencia humana.

VIP: Virus Influenza Porcina.

VLPs: partículas de tipo viral.

VPH: Virus del Papiloma Humano.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La dignidad humana, junto al concepto de persona, posee un carácter central para articular los criterios a utilizar en el ámbito de la bioética. La especial dignidad del ser humano es el centro de la concepción ética y jurídica, y lo que hace al hombre especialmente digno frente a los otros seres es su libertad y las consecuencias que se derivan del uso de la misma. Los principios de la bioética propuestos por el Informe Belmont -la beneficencia, la autonomía y la justicia-, no hacen sino traducir al lenguaje bioético de los derechos humanos. Al fin y al cabo, la moral tiene un origen común, que se podría sintetizar en la llamada «regla de oro», que se remonta a Confucio, popularizada con el dicho: «No hagas a los demás lo que no quieres que te hagan a ti». Es la regla del respeto y del reconocimiento mutuo y el reconocimiento de la dignidad intrínseca a cualquier ser humano. (Camps, 2005, p.12).

Históricamente, las vacunas han estado presentes desde hace décadas en la intención del ser humano por encontrar una protección o cura contra las enfermedades infecciosas; sin duda es una de las más importantes invenciones de la medicina y la industria farmacéutica y una de las mejores inversiones de la salud pública, especialmente de los países en desarrollo, donde se estima que mueren aproximadamente tres millones de niños a causa de enfermedades inmunoprevenibles. (Berdasquera *et al.*, 2010).

Es importante tener presente algunos aspectos biológicos primordiales. Las vacunas producen una estimulación en la producción de anticuerpos, que exponen al organismo una versión más débil o no patógena del agente infeccioso o de alguna de sus partes. Por lo cual, precisa una hábil manipulación del agente infeccioso (virus, en este caso) hasta obtener una variante de este que, sin producir la patología, va a tener la capacidad de avivar la reacción inmunológica del huésped. (García De Vicente, 2020).

La investigación de vacunas es uno de los mayores progresos en la historia de la salud pública, pero, actualmente, estas investigaciones han revelado una constitución moral ambigua cuando son consideradas desde un enfoque de bioética y derechos humanos. El resultado de esta ambigüedad es confuso y frecuente por la interrelación que existe, en estos estudios, entre la búsqueda de beneficios del progreso científico, los intereses comerciales, y las serias amenazas a la protección de los derechos y libertades fundamentales de las personas. Si bien esta confusión puede ser considerada como una característica del momento actual de desarrollo de las

investigaciones en medicina y ciencias de la vida, lo que agrava muy especialmente a los problemas bioéticos que se presentan con las vacunas es la magnitud de su escala, medida en las poblaciones a las que pueden ir dirigidas. (Tealdi, 2015).

Con respecto al desarrollo de la nueva vacuna contra el SARSCoV2, que se encuentra en una carrera contra tiempo, es importante recalcar que, al tratarse de una crisis en desarrollo, hay que advertir sobre la provisionalidad de muchos conocimientos y datos, que pueden resultar decisivos para la toma de decisiones ético-jurídicas, sin que eso signifique que no existan principios fundamentales en juego que el ser humano puede conocer por medio de la razón, y que superan las meras percepciones individuales o el sentir mayoritario. Así, conociendo la existencia de esos principios, el juicio ético debe concretarse en particulares circunstancias, y ello supone, muchas veces, el conocimiento de datos y aspectos de la realidad para tomar decisiones justas y buenas. (García De Vicente, 2020).

Ya desde el inicio de las vacunas y a lo largo de su desarrollo hasta la actualidad, la historia de la investigación de estas también ha manifestado serios problemas bioéticos, y en las últimas décadas este comportamiento va en aumento; la industria farmacéutica en las investigaciones de vacunas ha impulsado la obstaculización ética de esas investigaciones, observadas a la luz de los intereses económicos de mercado, el análisis costo-beneficio, los conflictos de intereses y el fraude. (Tealdi, 2015).

Dado lo analizado anteriormente, es que surge la siguiente pregunta:

¿Son los Aspectos Bioéticos relacionados con la Fase Clínica Experimental y la Comercialización de las Vacunas VPH, la Vacuna Pandémica A H1N1, una influencia sobre las decisiones bioéticas actuales que se pueden presentar en la vacuna en desarrollo para el SARSCoV2 durante la fase experimental y su futura comercialización?

Objetivos

Objetivo general.

Analizar los aspectos bioéticos relacionados con la fase clínica experimental y la comercialización de las vacunas VPH y AH1N1, y las implicaciones bioéticas que se podrían presentar durante la fase experimental y una futura comercialización de la actual vacuna en desarrollo del SARS-CoV2.

Objetivos específicos.

1. Identificar los criterios bioéticos utilizados para la aprobación de la fase clínica experimental de la vacuna pandémica A H1N1, para la valoración de los factores que pueden influir en la toma de decisiones de la nueva vacuna pandémica SARSCoV2 en su fase experimental.
2. Describir los aspectos bioéticos empleados durante la fase experimental de la vacuna VPH en Costa Rica y los criterios técnicos que influyeron en la Caja Costarricense del Seguro Social, para la adquisición de la vacuna VPH para su aplicación en la población costarricense.
3. Analizar de manera integral los principios de bioética relacionados con los procesos de experimentación y aplicación de las vacunas VPH y A H1N1, para hacer una valoración crítica con respecto a los que se están utilizando en la fase experimental de la vacuna del SARS-CoV2.

Justificación

La importancia de la bioética es la regulación de situaciones éticas frente a la vulnerabilidad de la autonomía y confidencialidad de los seres humanos que participan en una investigación, así como el uso adecuado de las muestras biológicas con fines de investigación, y la aplicación de metodologías que no vulneren los principios bioéticos y la dignidad del ser humano, respetando así sus derechos. Las consecuencias de no aplicar los principios bioéticos en una investigación provocan la violación de derechos fundamentales de la persona, sin tener en cuenta su dignidad, así como la vulnerabilidad del consentimiento informado y faltas éticas en el proceso y presentación de resultados de una investigación. (Sánchez y Fernández, 2006).

Por eso la relevancia en esta investigación es poder identificar si han existido fallas en el cumplimiento de los principios bioéticos durante el desarrollo de las fases de las vacunas estudiadas en este trabajo, es importante reconocer los agraviantes que se pueden provocar a la salud de los pacientes expuestos a vacunas a las cuales se les haya obviado alguno de los procesos, que incluyen las fases experimentales, el tiempo adecuado para la comprobación de la seguridad de las vacunas durante su estudio en esas fases, entre otros, lo cual puede generar problemas en la salud de los pacientes que van desde efectos no deseados hasta incluso la muerte.

En el caso de la bioética una de las características es la de provocar dilema, es decir, se muestran y resguardan posiciones comprensibles a favor y en contra de varias incertidumbres

morales y, a partir del diálogo inter, trans y multidisciplinario se demanda un consenso al conflicto. En el caso de la industria farmacéutica donde de hecho, el descubrimiento y el desarrollo de nuevos medicamentos se ve forzada a valer no sólo intereses científicos o médicos, sino también a la eficiencia económica, por lo que es importante hacer un análisis sobre los intereses económicos, científicos y políticos que están detrás de los servicios de salud e Industria Farmacéutica. (Salas, 2016)

La importancia de que se puedan valorar de manera integral todos los aspectos relacionados a la Industria Farmacéutica y el desarrollo de las vacunas es que no solo lo permitirá la participación de los científicos, investigadores, farmacéuticos, médicos, en las investigaciones y desarrollo de vacunas, sino también que el interés político, científico y económico irá en beneficio de los pacientes y la humanidad en general, y promoviendo más bien el cumplimiento de los principios bioéticos para la obtención de vacunas no solo más seguras, sino para que sean accesibles a toda la población mundial.

Tomando en cuenta los aspectos de bioética y vacunación debe existir un diseño de estrategia vacunal que en primer lugar implemente directrices que concedan la máxima interrelación del eje científico-médico con los gestores de salud pública y con la industria farmacéutica, el planteamiento de esta estrategia vacunal universal debería conciliarse por equipos multidisciplinarios de investigadores médicos y expertos en inmunización, teniendo en cuenta también la opinión de los representantes de los diversos grupos sociales implicados y de los bioeticistas. Una evaluación multidisciplinar y bioética de la política de vacunación universal apoyaría el diálogo público para alcanzar un consentimiento más amplio sobre la práctica de la vacunación. La aproximación a la toma de decisiones complejas es en esencia la misma que en Bioética, no obstante, con principios particulares. (Feudtner y Marcuse, 2001).

Las vacunas son responsables de muchos éxitos en salud pública a nivel mundial, como la erradicación de la viruela, y la reducción considerable de otras infecciones graves, como poliomielitis y sarampión. Aun así, la vacunación ha sido tema de diversas controversias éticas desde hace mucho tiempo. Por lo general, los debates éticos clave relacionados con la reglamentación, el desarrollo y el uso de las vacunas gira en torno a: mandatos, investigación y pruebas, consentimiento informado y disparidad en el acceso. (Porras, 2010). Las nuevas vacunas deben presentar y documentar como una garantía excepcional el que sean desarrolladas bajo estándares aún más estrictos en cuanto al cumplimiento de los criterios bioéticos, esto para asegurar

productos más seguros y con tecnologías que los hacen más eficaces. Recordando que también es un proceso de decisión política y de promoción social.

Es importante destacar que según lo afirma la Organización Mundial de la Salud, “cualquier investigación que busque explicar o entender las fuentes y determinantes de las inequidades en salud ha de tomar en cuenta las determinantes sociales de salud, así como las políticas, intereses e imperativos que las influyen”. No obstante, esto casi nunca se realiza ya que “para la gente de negocios una nueva medicina es «buena» sólo si se puede prever que será económicamente redituable”, es decir, “detrás del interés científico de la investigación proveniente de la Industria Farmacéutica está el interés mercantil” (Páez, 2018).

La industria farmacéutica utiliza técnicas de mucha influencia utilizando a los propios pacientes, por ejemplo, para que soliciten una aprobación presta de un fármaco en fase experimental, o para otros fines. Haciendo referencia de lo que ha estudiado John Abraham, académico y científico social británico, hace mención de que esta autorización acelerada es parte de la fuerte propensión hacia la desregulación en beneficio de la industria farmacéutica. Otro de los factores es la incertidumbre sobre las enfermedades que podrán aparecer en el futuro, el riesgo de corrupción es aún mayor en situaciones de emergencia humanitaria, como fue la pandemia de la gripe A (H1N1) en 2009, cuando se hizo urgente el abastecimiento de medicamentos. (Olmos, 2015).

Cabe destacar que en el caso de la pandemia de la gripe A, la vacuna tuvo muchos cuestionamientos éticos, puesto que en muchos artículos se evidencia aspectos dudosos con respecto a los ensayos clínicos y la comercialización de la vacuna. (Olmos, 2015). Emitiendo un juicio sobre los ensayos promocionales (Gotzsche, 2014) nos dice que son uno de los aspectos más negativos de la colaboración entre médicos y empresas farmacéuticas y que suelen carecer de valor científico. Además, expone que en su mayoría los pacientes que deciden ser partícipes de estos ensayos no son conscientes de los verdaderos fines meramente promocionales, porque las empresas ocultan sus verdaderas intenciones, a este tipo de estrategia se le conoce como *evergreening* y afirma que los ensayos clínicos que son financiados por la industria farmacéutica no son de investigación, sino de marketing.

En el caso de los estudios intervencionales siempre se demanda de una evaluación bioética de carácter riguroso antes de su ejecución, por parte de un Comité Ético Científico independiente, que garantice que en el desarrollo de éstos se respetarán los principios básicos de la ética en

investigación biomédica, como lo son: la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Es a partir de estos principios que se han constituido múltiples códigos, guías, declaraciones, reglamentaciones y normativas, por lo que se considera de suma importancia que todo profesional en ciencias de la salud tenga al menos un conocimiento básico de los mismos. Estos principios o juicios prescriptivos generales son de gran beneficio para que tanto los investigadores, como participantes, revisores, autoridades de salud y ciudadanos interesados tengan una mejor comprensión de los aspectos éticos propios a la investigación que involucra seres humanos. (Arguedas, 2010)

No se puede justificar obviar el principio de libertad individual con el propósito de mejorar la salud individual en nombre de la Salud Pública, exceptuando los casos de riesgo para la población en general, como en el caso de epidemias, pandemias, catástrofes naturales y bioterrorismo. Si se tiene credibilidad en los principios de la vacunación, no se debería temer a la libertad individual para aceptarla. Como medida estratégica de una correcta vacunación en términos bioéticos, se debe procurar que tanto el personal médico como la población diana reciban una información completa y clara (consentimiento informado) sobre los beneficios y riesgos de la vacunación y que los individuos puedan tomar su decisión libremente. (Sánchez y Fernández, 2006).

Antecedentes de la investigación

Según la historia de la vacunación, los datos más antiguos que se conocen datan del siglo VII, cuando los budistas indios ingerían veneno de serpiente con el propósito de hacerse inmunes a sus efectos. Por otra parte, en China, desde el siglo X se practicaba la variolización, con el fin de infectar el virus de la viruela de un enfermo a una persona susceptible; además, se sometían las pústulas variolosas y el almizcle a un proceso de ahumado, con el propósito de disminuir su virulencia. A mediados del siglo XVIII, el médico inglés Francis Home realizó algunos intentos de inmunización contra el sarampión; pero, el también inglés Eduardo Jenner, fue quien marcó una nueva etapa en la historia de la inmunización, pues se le conoció mundialmente como el padre de la vacunación. (Berdasquera *et al.*, 2010).

Históricamente, las vacunas han estado presentes desde hace décadas en la intención del ser humano por encontrar una protección o cura contra las enfermedades infecciosas; sin duda es una de las más importantes invenciones de la medicina y la industria farmacéutica y una de las

mejores inversiones de la salud pública, especialmente de los países en desarrollo, donde se estima que mueren aproximadamente tres millones de niños a causa de enfermedades inmunoprevenibles. (Berdasquera *et al.*, 2010).

En 1951, Max Theiler se convirtió en el primer y único científico en recibir un Premio Nobel por el desarrollo de una vacuna. Fue la vacuna contra la fiebre amarilla, que ha causado epidemias mortales a lo largo de la historia durante más de 500 años. A finales del siglo XIX era una verdadera amenaza en todo el mundo. Sin embargo, se sabía poco sobre la enfermedad en sí, y los primeros esfuerzos de vacunación a finales de siglo se centraron erróneamente en la transmisión bacteriana, cuando en realidad es causada por un virus. En 1918 se desarrolló una vacuna que Theiler demostró ineficaz y dejó de producirse. Recién en 1937 Theiler creó la primera vacuna segura y efectiva, que desde entonces se ha convertido en el estándar universal. (Manoukian, 2020).

Para la década de los años sesenta, específicamente en 1966, Hilleman y sus colaboradores obtienen la vacuna antiparotidítica de virus vivos atenuados, y al año siguiente, en 1967, Auslien descubre la del neumococo, en 1968 Gotschlich crea la vacuna antimeningocócica C, y en 1971 la antimeningocócica A. En 1970, David Smith desarrolló la vacuna contra el *Haemophilus influenzae*, y tres años después Takahasi descubrió la vacuna contra la varicela. En 1976 Maupas y Hilleman desarrollan la vacuna contra la hepatitis B. (Galindo, 2013). Uno de los grandes logros en la historia de la medicina cubana lo fue sin dudas el descubrimiento, en el año 1987, de la vacuna contra el meningococo B por la doctora Concepción de la Campa. (Galindo *et al.*, 2012).

Otro de los avances de la vacunación fue en el año 1992, con el descubrimiento de la vacuna contra la tuberculosis (BCG), que debe su nombre a sus descubridores Albert Calmette y Camile Guerin. (Berdasquera *et al.*, 2010). Sin embargo, en el año 1930, con esta vacuna, ocurrió una de las mayores catástrofes en la historia de la seguridad de la vacunación, pues en la ciudad alemana de Lubeck se produjo la muerte de 75 lactantes después de haber sido vacunados con BCG, la cual se encontraba contaminada con una cepa de *Mycobacterium tuberculosis*. (Galindo *et al.*, 2012).

Ética es un concepto muy antiguo, que se puede definir como una ciencia o disciplina filosófica que estudia el bien y el mal y sus relaciones con la moral y el comportamiento humano; también cabe mencionar que la ética es una rama de la filosofía que se dedica a discutir temas morales. La palabra ética proviene del latín *ethicus*, y esta a su vez procede del griego antiguo *ἠθικός* (*êthicos*), derivado de *êthos*, que quiere decir 'carácter'. (Yirda, 2020). Por su parte, Bioética

se define como el estudio de los aspectos éticos de las ciencias de la vida (medicina y biología, principalmente); esta palabra se compone de dos palabras griegas: bios (vida) y ethikós (ética). La bioética entonces puede definirse como la ética de la vida. (Andorno, 2012).

Según Carrillo-Esper *et al.* (2016), en su artículo “Consideraciones históricas y bioéticas acerca de las vacunas contra la rabia y la viruela”, tuvo como objetivo principal abordar temas sobre la historia de la bioética y los personajes más distinguidos históricamente en el campo de la vacunación, con respecto al desarrollo y la implementación de programas de vacunación que cumplieran con regulaciones y normativas vigentes en el campo de la experimentación, que se ajustaran del todo a la bioética de la investigación en seres humanos, llegando a la conclusión de que, a pesar de que estos grandes personajes vivieron en una época donde las limitaciones científicas, tecnológicas y de comunicación eran enormes, fueron capaces de perseverar, gracias a su genialidad, de desarrollar e implementar una de las principales herramientas de la salud pública, como lo es la de las vacunas y los programas de vacunación.

Con respecto a González (2017), en su tesis “Bioética y biopolítica en el debate sobre la investigación biomédica internacional: los ensayos clínicos de la industria farmacéutica”, cuyo objetivo fue hacer una reflexión con respecto a la relación entre la Bioética y la Biopolítica en el marco de la investigación biomédica internacional actual, centrándose prioritariamente en los ensayos clínicos de la Industria Farmacéutica Internacional en seres humanos. Utiliza una metodología hermenéutica, centrada en el modelo humanista (interpretativo comprensivo). Entre sus conclusiones llega a evidenciar que el interés de la investigación farmacéutica en seres humanos, por parte de las grandes industrias de los países desarrollados, no apuesta a favor de la vida, como irónicamente promocionan; sino que están al servicio del “biovalor” que sea posible obtener, planteando una propuesta que integra tres niveles: investigadores, comités de bioética de la investigación y Gobierno y nivel macrorregional.

Antecedentes internacionales.

Gérvas (2010a) en su artículo “De las vacunas a la gripe A (H1N1): ¿precaución y prevención sin límites?”, hace una fuerte crítica sobre la forma en que las autoridades de la OMS transmitieron un mensaje casi apocalíptico sobre la enfermedad, poniendo en alerta máxima especialmente a la población de mujeres en estado gestacional, refiere que la OMS en junio 2009 declara la enfermedad causada por el virus de la gripe A H1N1 como una Pandemia categoría 6,

donde se hablaba de las posibles “oleadas” de la enfermedad sin tener un fundamento científico para hacerlo, sin embargo expone que en el mismo mes de junio y en julio de 2009, “se pudo valorar con conocimiento empírico que la gripe A (H1N1) era en realidad una gripe leve” (p. 133), con un bajo índice de mortalidad y morbilidad que la gripe porcina de 1978, según la estadística presentada por el autor en el caso de las mujeres embarazadas el índice de mortalidad era de tres de cada cien mil, lo que para el autor significaba una cifra “anecdótica”.

Foulkes (2010) en su artículo "La OMS debate su manejo de la gripe porcina", publicado por la BBC, reconoce que la OMS ocultó la contratación de expertos que se vinculaban con las farmacéuticas para que redactaran las guías sobre “Las futuras Pandemias”, además que nunca fue posible conocer los integrantes del Comité encargado de la Pandemia. Se refiere también a las declaraciones dadas por parte del portavoz de la OMS Gregory Hartl quien se refirió que los nombres de los miembros fueron ocultados para evitar que “alguien ejerciera presión indebida sobre ellos cuando están tomando decisiones que tienen efectos sociales y económicas”, para el autor de este artículo esta es “una medida ingenua y contraproducente” por parte de la OMS.

Según Tealdi (2015), en su artículo “Problemas bioéticos en la investigación de nuevas vacunas: ¿obedecen a razones de salud pública?”, cuyo objetivo fue exponer algunos de los aspectos relacionados con la posible existencia de mediación de intereses de las Industrias Farmacéuticas, las cuales, en su afán de poder sacar al mercado alguna vacuna, pasan por alto aspectos bioéticos de suma importancia para la seguridad de la vida de las personas expuestas en los ensayos clínicos. En conclusión, en este artículo se evidencian la problemática y temas de ética por intereses económicos de mercado, análisis de costo-beneficio, conflictos de intereses y fraude que amenazan la protección de los derechos de las personas incluidas en las investigaciones y el “discutible progreso” que resulta para la salud pública.

Salas (2016), en su artículo “Una reflexión profética sobre la bioética y la industria farmacéutica” presenta como objetivo principal un análisis en forma de reseña sobre una serie de comentarios al texto “Pautas bioéticas. La industria farmacéutica entre la ciencia y el mercado”, de Ricardo Páez, con el fin de señalar algunos aspectos importantes que ayuden al entendimiento y adecuada interpretación de este libro desde un modelo profético. Concluye, así, con una demostración de las evidentes injusticias, problemas y errores en los que caen la industria farmacéutica y el personal de salud, proponiendo como resultado alternativas para encontrar

soluciones a los problemas que se plantean a lo largo del texto, haciendo referencia a la industria farmacéutica, la bioética y cuestiones de justicia.

Molina Sierra (2017) en su tesis “Implicaciones bioéticas de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano en niñas colombianas menores de 14 años”, propuso en uno de sus objetivos la identificación de aspectos bioéticos que se relacionaran con la incorporación de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en las niñas colombianas. En una de sus conclusiones describe que uno de los puntos de mayor relevancia, es que no se conoce el impacto sobre la apreciación del riesgo de enfermedades de transmisión sexual de la vacunación, que pueda tener sobre las niñas y adolescentes que constituyen la población objeto de la vacunación.

Piqueras et al. (2020), en su artículo “«Vísteme despacio que tengo prisa». Un análisis ético de la vacuna del COVID-19: fabricación, distribución y reticencia”, tienen como objetivo realizar un análisis ético, incluyendo los conflictos que se generan en el campo de la investigación y el desarrollo de la vacuna, los componentes de justicia global que se encuentran en la distribución de la vacuna, las decisiones de priorización cuando la oferta de esta no abarque la demanda existente y las posiciones que se deberán tomar, desde los poderes públicos, para tratar los casos de reticencia por parte de las personas que no deseen que se les administre la vacuna, o que expongan dudas ante ello, como conclusión hacen referencia a la existencia de una cantidad de conflictos éticos acerca de su fabricación, sobre los criterios equitativos de distribución y los probables escenarios, más o menos coactivos, para exigir la cobertura de toda la población.

Gunturiz y Castro (2020), en su artículo “Biobancos y COVID-19: implicaciones éticas” tienen como objetivo proponer la creación de biobancos o biorrepositorios, con el fin de brindar información de suma importancia, como acceso a muestras e información de la enfermedad, tratamientos, vacunas y estrategias de manejo, entre otros, donde, en la investigación durante eventos de importancia en salud pública, los estudios con seres humanos cuenten con mayores garantías éticas que en las situaciones comunes. Como resultado hallaron que en el entorno de la pandemia la recolección acelerada de muestras es común, y la instauración de biobancos podría motivar la adopción de lineamientos para el manejo de muestras con diferencias importantes en aspectos éticos, legales y sociales entre los diferentes países.

Castro (2020) en su artículo “Coronavirus, una historia en desarrollo”, tiene como objetivo hacer una breve reseña sobre la enfermedad del coronavirus, explicando el inicio de la enfermedad que comenzó en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei en China, y fue declarada

pandemia global el 11 de marzo de 2020, dando una conclusión alentadora y positiva al ofrecer una esperanza de que el final de la historia de esfuerzo, cansancio y dedicación por parte de los científicos y personal médico, se puedan dar resultados favorables a niveles locales y estructurales, que permitan que emerjan servicios de salud más fortalecidos, con un mayor valor por parte de las comunidades, y con una mayor conciencia de su rol vital en la vida nacional por parte de la autoridad política.

Por otra parte, Huamán (2020), en su artículo “Vacunas contra el COVID-19”, desarrolla como objetivo principal un recuento de las vacunas que se están desarrollando a la fecha de la publicación, así como también un recuento de la cantidad de contagiados y fallecidos por el virus del COVID-19; además, hace un señalamiento importante sobre los estudios de eficacia y los tipos de vacunas que se pueden desarrollar. Como resultados presenta una sugerencia importante sobre las implicaciones de los estudios de eficacia, los cuales deben contar con el control de las variables en los voluntarios como la edad, los factores de riesgo, los niveles de protección o de exposición, la susceptibilidad personal entre otros.

Antecedentes nacionales.

El autor Daniel Bustos Monteiro, en el año 2007: según su artículo “Evolución de la bioética en Costa Rica: una historia reciente”, expone como objetivo principal realizar una descripción sobre el proceso evolutivo de la bioética en Costa Rica, dando a conocer aspectos como el sistema de salud de este país, en comparación con los sistemas de salud de Latinoamérica y la importancia de que Costa Rica contara, desde 1972, con una reglamentación. En conclusión, el autor pudo comprobar que en Costa Rica existía una reglamentación incluso antes de que se conociera el informe Belmonte, además de reconocer la importancia de los comités de Bioética existentes en el país, y sin embargo también concluye que, a pesar de contar con los dos aspectos anteriormente mencionados, aún faltan algunos puntos a mejorar para poder incorporar la bioética como disciplina en nuestro país.

Jorge Granados Zúñiga, en el 2010, en su artículo “El ensayo clínico de la vacuna contra el virus de influenza A (H1N1) realizado en Costa Rica: cronología de un conflicto ético”, desarrolló como objetivo principal exponer 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) por parte de la compañía Farmacéutica Novartis, que se realizó en Costa Rica en el 2009, donde debate

algunos de los conflictos éticos implicados en el mismo, y además plantea algunas posibles soluciones. Algunas conclusiones importantes que aporta este ensayo clínico son la de no aprobar ensayos clínicos que violen los principios éticos básicos que están internacionalmente aceptados, que la investigación con seres humanos debe ser coherente con las políticas nacionales de investigación y de salud, que los comités éticos científicos requieren de comisiones de apoyo, asesoría y regulación externas, entre otros.

Barrantes y Sisfontes en el 2016, en su tesis “El consentimiento informado en la contratación de actividades médicas en la relación médico/médica-persona paciente”, tuvieron como objetivo principal analizar el consentimiento informado, en la relación médico/médica paciente, como autonomía de la voluntad y como condición general de la contratación. Su metodología se basó en su mayoría mediante la documentación de información. Una de las conclusiones más importantes de esta tesis fue que en Costa Rica, el consentimiento informado fue incluido en leyes como la “Ley General de Salud de 1973”, donde se estableció la obtención del consentimiento informado como un requisito obligatorio en casos donde una persona sea sometida a un tratamiento médico o quirúrgico que implique grave riesgo para su integridad física, su salud o su vida.

Proyecciones

- Se pretende encontrar evidencia importante sobre los aspectos bioéticos que se utilizaron para la aprobación de la vacuna A H1N1.
- Se desea descubrir información sobre la posible existencia de algún tipo de influenza que se haya presentado en la toma de decisiones en la aprobación de la vacuna SARSCoV-2 basadas en lo encontrado con respecto a la A H1N1.
- Se quiere hallar información sobre los criterios bioéticos que se utilizaron para la aprobación de la vacuna VPH.
- Se aspira a descubrir evidencia sobre los criterios bioéticos utilizados en la CCSS para la aprobación de la vacuna VPH.
- Se pretende encontrar evidencia de los principios bioéticos utilizados en las vacunas VPH y A H1N1 para hacer una retroalimentación comparativa de ambas vacunas.

- Se desea hallar evidencia sobre los principios bioéticos de experimentación de la vacuna del SARSCoV-2, para hacer una retroalimentación a los principios bioéticos utilizados actualmente en este caso de emergencia mundial.
- Se pretenden dar a conocer las consecuencias de omitir alguno de los criterios bioéticos en el caso de la toma de decisiones para la fase experimental, aplicación y comercialización de las vacunas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Bioética

Ética es un concepto muy antiguo, que se puede definir como una ciencia o disciplina filosófica que estudia el bien y el mal y sus relaciones con la moral y el comportamiento humano; también cabe mencionar que la ética es una rama de la filosofía que se dedica a discutir temas morales. La palabra ética proviene del latín *ethicus*, y esta a su vez procede del griego antiguo *ἠθικός* (*êthicos*), derivado de *êthos*, que quiere decir 'carácter'. (Yirda, 2020). Por su parte, Bioética se define como el estudio de los aspectos éticos de las ciencias de la vida (medicina y biología, principalmente); esta palabra se compone de dos palabras griegas: *bios* (vida) y *ethikós* (ética). La bioética entonces se puede definir como la ética de la vida. (Andorno, 2012, p. 10).

Según Andorno (2012) “la bioética es ante todo ética”, para explicar que la bioética forma parte de una rama de la filosofía que se ocupa de estudiar la moralidad del actuar del humano. Por otro lado, explica que la ética es la doctrina que considera los actos humanos en tanto buenos o malos. Por su parte, “la bioética es una parte de la ética y no toda la ética”. La bioética como tal admite la agrupación de reflexiones sobre temas aparentemente variados, que interesan no solo dentro de la ética médica, sino también al derecho, a la filosofía y a la política en una misma disciplina. Por ello se puede afirmar en primera instancia que la bioética no es más que reanudar la eterna interrogante del ser humano “sobre sí mismo y su dignidad”, aplicándolo a la disciplina propia de la biomedicina. (pp. 10-11).

Breve reseña de los Códigos Internacionales basados en Bioética.

Para efectos de esta investigación y realizar un análisis correcto del trabajo, bajo una perspectiva bioética, como tema fundamental de esta tesis, es necesario explicar en forma resumida algunos de los Códigos y Declaraciones Internacionales, Decretos Universales, Leyes Internacionales y Nacionales utilizados. La importancia deriva en el respaldo teórico jurídico, que representan estos documentos a la teoría encontrada relacionada con el tema de investigación. Los textos completos se encuentran adjuntos en los anexos al final de esta tesis.

Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, (aprobada por aclamación por la 33^o sesión de la conferencia general de la UNESCO, el 19 de octubre de 2005).

La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos fue promulgada y aprobada por la UNESCO el 19 de octubre del 2005, con el fin de discurrir sobre las interrogantes éticas

relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas aplicadas a los seres humanos, tomando en cuenta su trascendencia social, ética, jurídica y ambiental.

La Declaración consta de 28 artículos, que proponen un planteamiento coherente de principios y procedimientos que sirven como una guía a los Países en el establecimiento de sus políticas, legislaciones y códigos éticos. Dichos artículos se dividen de la siguiente manera:

Disposiciones generales: Artículo 1. Alcance, Artículo 2. Objetivos.

Principios: Artículo 3. Dignidad humana y derechos humanos, Artículo 4. Beneficios y efectos nocivos, Artículo 5. Autonomía y responsabilidad individual, Artículo 6. Consentimiento, Artículo 7. Personas carentes de la capacidad de dar su consentimiento, Artículo 8. Respeto de la vulnerabilidad humana y la integridad personal, Artículo 9. Privacidad y confidencialidad, Artículo 10. Igualdad, justicia y equidad, Artículo 11. No discriminación y no estigmatización, Artículo 12. Respeto de la diversidad cultural y del pluralismo, Artículo 13. Solidaridad y cooperación, Artículo 14. Responsabilidad social y salud, Artículo 15. Aprovechamiento compartido de los beneficios, Artículo 16. Protección de las generaciones futuras, Artículo 17. Protección del medio ambiente, la biosfera y la biodiversidad.

Aplicación de los principios: Artículo 18. Adopción de decisiones y tratamiento de las cuestiones bioéticas, Artículo 19. Comités de ética, Artículo 20. Evaluación y gestión de riesgos, Artículo 21. Prácticas transnacionales.

Promoción de la Declaración: Artículo 22. Función de los Estados, Artículo 23. Educación, formación e información en materia de bioética, Artículo 24. Cooperación internacional, Artículo 25. Actividades de seguimiento de la UNESCO.

Disposiciones finales: Artículo 26. Interrelación y complementariedad de los principios, Artículo 27. Limitaciones a la aplicación de los principios, Artículo 28. Salvedad en cuanto a la interpretación: actos que vayan en contra de los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana.

Código de Núremberg.

El Código de Núremberg fue creado por el Tribunal Internacional de Núremberg en 1947; está orientado a la bioética médica; en él se reúne una serie de principios importantes que deben regir las investigaciones donde participan los seres humanos. El Código de Núremberg nace a partir de los terribles hechos ocurridos en la Segunda Guerra Mundial. Este es uno de los documentos

utilizados para el análisis de esta investigación, ya que es quizás uno de los escritos fundamentales relacionados con la investigación biomédica.

En este código se presentan aspectos de suma importancia como lo son:

El consentimiento informado: hace referencia a que este debe ser voluntario y la persona debe tener capacidad legal para darlo, sin ningún tipo de acción contra este para que se vea obligado a brindar su consentimiento. Explica que antes de que el consentimiento sea afirmativo, el paciente o sujeto de la investigación debe conocer de forma clara todas las implicaciones que tiene al ser partícipe de la misma.

Con respecto al experimento, dice que debe tener como fin la obtención de resultados “fructíferos” que beneficien la sociedad, deben tener un diseño basado en resultados obtenidos por una experimentación anteriormente realizada en animales y con pleno conocimiento de la enfermedad o el problema de estudio, para que existan resultados previos que puedan justificar el experimento. Además, que este debe estar dirigido de forma que se prevenga el sufrimiento o algún daño mental o físico que se pueda presentar. No pueden realizarse experimentos cuando se sospeche que pueden ocurrir eventos graves como la muerte o lesiones irreparables, con excepción de que los médicos o investigadores sean también parte de los participantes en la investigación.

El experimento debe ser dirigido solamente por personas que cuenten con los atestados científicamente calificados. El riesgo que se tome no puede sobrepasar nunca el que se determine por la importancia humanitaria del problema que se quiere solucionar con el experimento. Es necesario que se tomen las disposiciones apropiadas y se tengan las instalaciones adecuadas para la protección de los pacientes que participen de la experimentación en caso de posibles problemas, incluso remotos, de lesiones, incapacidad o muerte. Todas las partes del experimento deben tener extrema precaución y facultad técnica de los dirigentes. Durante el experimento el paciente puede tener la libertad de terminar su participación si experimenta algún estado físico o mental.

Cuando la continuación del experimento pueda provocarle algún tipo de lesión, incapacidad o muerte al sujeto en experimentación, el investigador que dirige el curso de la investigación puede detenerla, especialmente cuando media la razón del buen uso de la fe, el juicio y su conocimiento científico. (Tribunal Internacional de Núremberg, 1947).

Declaración de Helsinki. Declaración De Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

La Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM), ha tenido múltiples procesos de revisión desde su primera Asamblea en 1964 hasta la Asamblea General 52ª realizada en Edimburgo, Escocia, en octubre del 2000, la cual consta de los siguientes apartados:

El primer apartado de esta declaración, contiene una introducción la cual se resume en los siguientes párrafos:

Introducción: este apartado refiere la declaración como una propuesta que contiene principios éticos que deben tomarse en cuenta en la investigación médica en seres humanos, incluyendo también la investigación del material humano y de información identificables. En esta declaración se instruye a los médicos y a otras personas que realizan investigaciones con seres humanos. Se menciona que el deber de los médicos es procurar y vigilar la salud de las personas, donde se hace la siguiente afirmación: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.

Al igual que el código de Núremberg, la Declaración Helsinki en su apartado introductorio hace referencia sobre la investigación médica en seres humanos, y explica que debe existir el cuidado del bienestar de las personas, teniendo siempre este sentido de preocupación como prioridad sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. Menciona también que el objetivo principal debe ser el de realizar una mejora en lo que se refiere a los procedimientos preventivos, de diagnóstico y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y patogenia de las enfermedades estudiadas en dicha investigación, poniendo a prueba de forma constante todos esos métodos con el fin de que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

Otro de los aspectos que se exponen en este apartado es que la práctica de la medicina y de la investigación deben contener normas éticas que susciten el respeto a todos los seres humanos, protegiendo su salud y los derechos individuales de cada uno. Incluso hace énfasis en que hay algunas poblaciones sujetas a investigaciones, que son vulnerables y que necesitan una protección especial, reconociendo las necesidades personales de los que poseen desventajas económicas y médicas. También menciona que se debe atender de manera primordial a las personas que no pueden brindar o rechazar el consentimiento informado por sí solas, a las que no se les debe dar

bajo presión, a las que no obtendrán un beneficio personal con la investigación, y a las que tienen una experimentación en conjunto con la atención médica.

También hace mención acerca de la importancia de que los investigadores tengan conocimiento de todos los requisitos éticos, morales, legales y judiciales que conllevan las investigaciones con seres humanos en cada uno de los países a los que pertenecen los participantes, al igual que los requisitos internacionales vigentes al momento de realizar la experimentación. No es permitido que ninguno de esos atestados disminuya o elimine cualquiera de las medidas de amparo hacia los sujetos, y que son establecidas en esta declaración.

La AMM, en el segundo apartado de esta declaración, también hace mención acerca de los principios básicos de investigación médica que se componen por 18 postulados, de los cuales se explican algunos en los siguientes párrafos.

El deber del médico en la investigación médica es el de brindar protección a la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano. Toda experimentación que se realice en personas debe estar conformada por los principios científicos que son en su mayoría aceptados, apoyándose también en un conocimiento profundo de la teoría científica y en diferentes fuentes de información adecuadas, incluyendo las experimentaciones de laboratorio realizadas de manera correcta y en animales cuando así sea requerido. También menciona sobre el interés que hay que prestar cuando existan factores de riesgo para el medio ambiente. Además, cita que se debe cuidar del bienestar de los animales que son sujetos de la experimentación.

También menciona que hay que formular un protocolo experimental del proyecto y del método a utilizar, el cual debe ser enviado a un comité de evaluación ética designado a la investigación, con el fin de ser considerado, comentado, aconsejado, y cuando sea conveniente, aprobado. Además, este comité debe ser independiente a todo tipo de influencia ilícita. Debe proceder de acuerdo con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la experimentación, y tiene derecho de controlar los ensayos. El investigador tiene que brindar toda la información pertinente, especialmente sobre los efectos adversos graves que se presenten. Tiene que mostrarle al comité información del financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales y otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio, para que sea revisada.

En la declaración también se cita que todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una minuciosa comparación de los supuestos riesgos con los

probables beneficios para el sujeto o para otros, sin imposibilitar la colaboración de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar a disposición del público. La experimentación solo se debe realizar cuando se considera que su objetivo es superior al riesgo mismo y a los costos para el individuo. Esto es de suma importancia cuando los individuos son voluntarios sanos.

Sobre el consentimiento informado, dice que cada posible participante de la investigación tiene que recibir información apropiada de los objetivos, métodos, financiación, probables conflictos de intereses, adhesiones institucionales del investigador, posibles beneficios y riesgos. El individuo tiene que ser enterado del derecho de colaborar o no en la experimentación, y de retraerse de su consentimiento en cualquier momento, sin sentirse coaccionado. Luego de cerciorarse que la persona ha entendido la información, es preferible que el investigador obtenga por escrito el consentimiento informado y voluntario de la persona; si no es posible obtenerlo por escrito, el método para lograrlo tiene que ser atestado y evidenciado formalmente.

Con respecto a los efectos adversos, la declaración indica que cuando sean publicados los resultados de la experimentación, el investigador tiene la obligación de conservar la veracidad de los datos y los resultados, publicando los resultados negativos y los positivos, o de lo contrario, debe tenerlos a disponibilidad del público. También indica que en el comunicado se tienen que mencionar la fuente de financiamiento, las adhesiones institucionales y cualquier conflicto de intereses probable, y que los informes sobre las investigaciones que no se ajusten a los principios descritos en la Declaración no deben aceptarse para su publicación. (Asociación Médica Mundial, 1964).

Informe Belmont. Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación.

El Informe Belmont es un documento realizado por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de América en setiembre de 1978, el cual es de suma importancia histórica en el área de la ética médica. En este informe se explican y unifican los principios éticos básicos de distintos informes de la Comisión Nacional y las regulaciones que incorporan sus recomendaciones. Este informe consta principalmente de tres principios éticos fundamentales en la investigación con seres humanos.

Al igual que el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont se compone de varios apartados; para efectos de esta investigación se explican resumidamente los que se consideran más importantes en los siguientes párrafos.

En el primer apartado se hace una importante aclaración sobre la distinción entre la investigación y la práctica. La diferenciación entre ambas se debe a que con frecuencia se dan en forma conjunta y en cierta medida, porque es evidente que son variantes de la práctica, generalmente aprobadas, constantemente admiten el nombre de “experimentales” cuando los términos “experimental” e “investigación” no son definidos de manera correcta. En el caso de la palabra “práctica”, muchas veces se relaciona a intervenciones cuyo fin es aumentar los beneficios de un paciente en particular, y porque existen razones importantes para suponer un éxito.

En este informe se menciona que la diferencia es que la palabra “investigación” se refiere a una actividad asignada a la comprobación de una hipótesis, que asegura poder sacar conclusiones, dando como resultado un conocimiento general. Por su parte, la investigación también contiene un protocolo formal que detalla un objetivo y un conjunto de métodos elaborados para alcanzar este objetivo. Se explica que la investigación y la práctica se pueden llevar de forma conjunta cuando la investigación dirige la valoración de la seguridad y eficacia de un tratamiento; pero que esto no se debe confundir con la necesidad de revisión que una actividad pueda o no tener; la norma general es que en cualquier actividad donde exista un elemento de investigación, debe sujetarse a revisión para salvaguardar la salud y la vida de los seres humanos.

En el segundo apartado del informe se hace referencia a los Principios Éticos Básicos que conforman este documento, los cuales se refieren a los puntos de vista generales que se utilizan como fundamento para dar valor a muchas de las disposiciones éticas y valoraciones propias del comportamiento humano. Entre los principios que se admiten de forma general según la tradición cultural, tres de ellos son especialmente relevantes para la ética de la experimentación con seres humanos, los cuales son: los principios de respeto a las personas, de beneficencia y de justicia. Se explican a continuación de forma resumida.

Respeto a las personas: este principio vela por la protección de la autonomía de todas las personas, quienes deben ser tratadas con cortesía, respeto y tomando en cuenta el consentimiento informado. “Respetar a las personas, en los casos más difíciles, consiste con frecuencia en poner en la balanza demandas opuestas, urgidas por el mismo principio de respeto”.

Beneficencia: este principio busca incrementar los beneficios con respecto a los proyectos de investigación mientras se disminuyen los riesgos para las personas que participan de la misma; es decir, se procura no causar ningún daño, y esto es lo que se considera como el principio fundamental de la ética médica. “El principio de beneficencia con frecuencia juega un papel bien definido y justificado en muchas de las áreas de investigación con seres humanos”.

Justicia: este principio indica la importancia sobre la utilización de “procedimientos razonables”, para asegurar que sean administrados correctamente refiriéndose a los términos de costo-beneficio. Esta norma presenta un conflicto con respecto a la interrogante sobre quién tiene que ser el favorecido en la investigación y quién debería ser el desafortunado de sufrir las cargas, ya que en él se afecta el sentido de equidad o lo que se merece.

En el tercer apartado de este informe se explican las Aplicaciones de estos principios, donde básicamente se refieren a los usos en las siguientes situaciones: consentimiento informado, valoración de beneficios y riesgos y selección de los sujetos de investigación. En la actualidad, el informe Belmont sigue utilizándose como una excelente referencia indispensable para los investigadores y grupos que trabajan con seres humanos en investigación, y se puedan asegurar el cumplimiento de las regulaciones éticas en los proyectos. (The National Commission for the Protection of Humans Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979).

Normativas y Leyes de Costa Rica.

En Costa Rica existen diferentes Normativas y Leyes referentes a la investigación con seres humanos, las cuales se resumen en las siguientes páginas de esta investigación.

Normativa Nacional. Ley General de Salud (Ley 5395).

Esta Normativa fue creada por la Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica en 1974, la cual es dada por medio de la Ley General de Salud, que tiene relación con la investigación con seres humanos en Costa Rica; nace de la necesidad de brindar protección a las personas que participen en las experimentaciones. Esta Ley es de orden público y tiene un interés social. Los artículos de la Ley 5395, que son los referentes a la investigación con seres humanos en Costa Rica, se mencionan a continuación: Artículos 25, 26, 64, 65, 66, 67, 68 y 108, los cuales se encuentran en el texto completo en el anexo 5. (Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica, 24 de febrero de 1974).

Decreto Ejecutivo 31078-s Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos.

Este decreto fue creado por el Poder Ejecutivo de Costa Rica en 1998, mediante el cual se da a conocer el Reglamento para las investigaciones en que participan seres humanos. En primer lugar, se hacen ocho consideraciones al respecto. El decreto consta de 19 artículos, los cuales explican las disposiciones generales con respecto a la participación de las personas en este tipo de estudios. Además, se refiere a la creación y participación activa de los Comités de Bioética que se encuentran conformados en Costa Rica, comunicando las funciones de cada comité, según su posición jerárquica. (Costarricense de Seguro Social, 2007).

Reglamento para la Investigación Biomédica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Este reglamento realizado por la CCSS de Costa Rica, publicado el 16 de enero del año 2003 y publicado en “La Gaceta” No. 21 del 30 de enero del 2003, previa autorización por la Junta Directiva en el artículo 4º de la sesión N° 7720, se fundamenta en el fortalecimiento de los mecanismos para la protección de las personas que colaboren en una investigación biomédica, igualmente que para la CCSS como institución. Además, este reglamento hace una proposición para utilizar un marco regulatorio característico y coherente para los distintos tipos de investigación biomédica, según lo requiera su diseño y el origen de la financiación.

Con este reglamento se pretende el fortalecimiento de la organización institucional fundamental e imprescindible para que la investigación biomédica se realice dentro de los más altos criterios éticos y científicos, garantizando el respeto a la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos, y simultáneamente promoviendo el desarrollo científico institucional y nacional de la mayor calidad óptima. Este reglamento consta de 8 consideraciones importantes y 4 capítulos, los cuales contienen el capítulo I, que se conforma por 8 artículos y 49 incisos, todos referentes a la bioética enfocada en los individuos que participan en una investigación biomédica. (Caja Costarricense de Seguro Social, 2005).

Los Derechos Humanos y sus principios.

En el Anexo 1 se puede encontrar el documento completo. Para fines de esta investigación y este capítulo solo se analizan algunos elementos.

Dignidad humana y derechos humanos.

Este principio defiende el hecho de que se debe respetar plenamente la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales. También hace referencia en cuanto a que los intereses y el bienestar de la persona deben tener prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad.

Beneficios y efectos nocivos.

En este principio se destaca que cuando se aplique y fomente el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se deben favorecer al máximo los beneficios directos e indirectos para los pacientes, los individuos que participan en las actividades de investigación y otras personas involucradas; además, que se deben disminuir al máximo los posibles efectos nocivos para dichas personas.

Consentimiento.

Al resumir un poco este principio, se basa principalmente en que toda mediación médica preventiva, diagnóstica y terapéutica debe llevarse a cabo mediante un previo consentimiento, que este además debe ser libre, fundado en la información adecuada; el consentimiento debe ser expreso y la persona involucrada puede derogarlo en cualquier momento y por cualquier motivo, sin que su decisión implique desventaja o perjuicio alguno para ella.

Este principio también deja muy en claro que toda investigación científica debe llevarse a cabo únicamente con el previo consentimiento; que la información que contenga debe ser adecuada, comprensible, y además que incluya las maneras para su revocación. Existen excepciones a este principio; sin embargo, aclara que estas deben hacerse únicamente de conformidad con las normas éticas y jurídicas aprobadas por los Estados.

Cuando las investigaciones sean llevadas a cabo en un grupo de personas o en una comunidad, se pueden solicitar los acuerdos de los representantes legales del grupo o la comunidad en cuestión. El acuerdo colectivo de toda la comunidad o el consentimiento del dirigente comunitario u otra autoridad no debe sustituir por ningún motivo el consentimiento informado de una persona.

Igualdad, justicia y equidad.

Este artículo se refiere al respeto a la igualdad primordial hacia todos los seres humanos en dignidad y en derechos, procurando siempre que sean tratados con justicia y equidad.

Aprovechamiento compartido de los beneficios.

Este principio trata sobre los beneficios que se obtienen de toda investigación científica y sus aplicaciones, los cuales deben compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, particularmente con los países en vías de desarrollo.

Algunos principios de Bioética mencionados en esta investigación.

Utilitarismo.

El principio básico del utilitarismo es “el mayor bien para el mayor número de personas”. Mediante este enfoque, las decisiones éticas están relacionadas con “la utilidad” que reportan para la persona, la institución o para la sociedad. Para su aplicación, se requiere con antelación de un metódico cálculo del costo-beneficio de las decisiones y los resultados que se obtendrían de su posible aplicación. Bajo ese orden de ideas se han publicado distintos modelos de costo-eficacia o costo-beneficio frente a algunas vacunas. (Molina, 2017).

Principio del doble efecto.

El principio del doble efecto permite la ejecución de un acto en sí mismo bueno, que tiene buenas y malas (potenciales o reales) consecuencias únicamente, si se satisfacen algunas condiciones. (Molina, 2017)-

Para entender este principio se ejemplifican a continuación algunos casos relacionados con la vacunación:

El acto de prescribir o administrar una vacuna, supone ser moralmente bueno (o, en el peor de los casos, moralmente neutro). En otros términos: el acto en sí mismo no debe ser intrínsecamente malo. El acto de vacunar es bueno, puesto que de él se precede la prevención de una enfermedad prevalente.

La persona que prescribe o administra la vacuna debe reconocer que la intención de la acción de la medicación sea buena. En otras palabras, la persona no pretende de ningún modo un efecto o una consecuencia mala. La motivación en este caso es solo la protección de quien se le administre la vacunada y la protección potencial de su burbuja, y por ende de la comunidad por el efecto de la inmunidad de grupo, por lo cual el motivo es bueno.

Del buen efecto de la vacuna (su efecto protector, el cual aún no ha sido demostrado cabalmente) no se infiere un efecto malo (compensación de riesgos). En otros términos: un efecto malo no puede ser mediador para un efecto bueno. El medio por el cual la vacuna funciona no es

en absoluto la posibilidad teórica de que la vacunación pueda provocar otras conductas o efectos de riesgo que propicien otras enfermedades.

Si se desprende un efecto o una consecuencia mala, debe haber una razón moral poderosa para permitir que ocurra. En otros términos: el efecto bueno que se desea es poseer el suficiente valor moral y ético para consentir o tolerar el efecto malo (Valoración riesgo/beneficio) y el beneficio siempre debe ser mayor. Si la campaña publicitaria que acompaña a la vacuna se realiza con el asesoramiento correcto para promover prácticas de salud responsables, el efecto bueno claramente es superior al efecto malo. (Molina, 2017).

Reseña sobre la Bioética en Costa Rica.

En el año 1972, antes de ser del conocimiento público el Informe Belmont en los Estados Unidos de América, el Ministerio de Salud de Costa Rica decreta la creación del "Comité de Investigaciones Médicas en Humanos" y reglamenta los ensayos de nuevas drogas y medicamentos, por medio del decreto ejecutivo 2393. Este hecho pronosticaba un desarrollo normativo riguroso en este campo, que sin embargo no se desarrolló de la manera deseada, como se mostrará en la siguiente reseña histórica.

En 1973, fue aprobada la Ley General de Salud, la cual se encuentra vigente hasta la fecha, e incluye algunas regulaciones generales sobre la investigación con seres humanos. Posteriormente, en el año 1975, el Ministerio de Salud decreta un nuevo reglamento denominado "Reglamento para las investigaciones y experimentaciones en seres humanos", por medio del Decreto Ejecutivo 5463-SPPS1, en el cual se contemplaba la creación del Comité Científico Interinstitucional de ese ministerio, que se encargará de revisar todas las propuestas de investigación que se llevarán a cabo en el país. A pesar de los esfuerzos realizados, ninguno de estos reglamentos llegó a implementarse correctamente y pasaron desapercibidos para la mayoría de los sectores involucrados. (Bustos, 2007).

Durante los años noventa, se hace énfasis sobre la importancia de la bioética; esto se debió en su mayoría a un incremento considerable de la cantidad de investigaciones clínicas que se empezaron a desarrollar en Costa Rica, principalmente aquellas que involucraban algún tipo de fármaco o medicamento financiado por la industria farmacéutica, con la colaboración de organizaciones de investigación por contrato, incluyendo aquellas que se desarrollaron en la CCSS. Este aumento dio origen a la obligación de crear una normativa basada en la regulación

internacional, pero al mismo tiempo, acorde con la realidad nacional, pues lo establecido en el reglamento vigente en ese momento resultaba obsoleto. (Bustos, 2007).

Igualmente, en 1975 el Ministerio de Salud decretó un nuevo Reglamento para las investigaciones donde participaban seres humanos, mediante el decreto ejecutivo 27349-S4, creando el Comité Científico Institucional (CCI) como ente rector de la investigación que se realizara tanto a nivel público como a nivel privado. Sin embargo, los constantes cambios y la falta de recursos, hicieron que estos reglamentos tampoco lograran una adecuada implementación, siendo así que, en un lapso de tres años, la CCSS emitió dos nuevos reglamentos: Reglamento para la investigación clínica en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social, en el 2001, y el Reglamento para las investigaciones clínicas en los servicios asistenciales de la CCSS, en el 2003. (Bustos, 2007).

En el 2003, el Ministerio de Salud decreta un nuevo Reglamento para la investigación con participación de seres humanos, mediante el decreto ejecutivo 31078- S. Este ordena la creación del Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS), como órgano adscrito al Ministerio de Salud y ente rector en temas de investigación y, a su vez, dictamina la creación de los denominados Comités Ético-Científicos (CEC). Posteriormente, en el 2005, la CCSS realiza una nueva versión de la normativa, apegándose al decreto ejecutivo, con el fin de corregir los errores que se presentaban en las versiones anteriores, y plantea una nueva estructura regulatoria para la investigación biomédica dentro del sistema de seguridad social costarricense, basada en los patrones estandarizados internacionalmente y, a la vez, apegados a la realidad institucional, de manera que garantizaban la protección de los derechos de las personas que eran partícipes como sujetos en los estudios, así como los intereses científicos de los investigadores y los intereses sociales de la CCSS. (Bustos, 2007).

Las vacunas

Historia e importancia.

Según la historia de la vacunación, los datos más antiguos que se conocen datan del siglo VII, cuando los budistas indios ingerían veneno de serpiente con el propósito de hacerse inmunes a sus efectos. Por otra parte, en China desde el siglo X se practicaba la variolización, con el fin de infectar el virus de la viruela de un enfermo a una persona susceptible; además, sometían las pústulas variolosas y el almizcle a un proceso de ahumado, con el propósito de disminuir su virulencia. A mediados del siglo XVIII, el médico inglés Francis Home realizó algunos intentos de

inmunización contra el sarampión; pero el también inglés Eduardo Jenner fue quien marcó una nueva etapa en la historia de la inmunización, pues se le conoció como el padre de la vacunación en todo el mundo. (Berdasquera *et al.*, 2010, pp. 375-378).

El 14 de mayo de 1796, después de haberse graduado, Jenner dedicó muchos años de investigación al estudio de la vacunación, y logró la inoculación de un niño llamado James Phipps con la linfa de una pústula de viruela obtenida de la ordeñadora Sara Nelmes que contrajo la enfermedad. Luego de un tiempo, para comprobar la eficacia de la vacunación inoculó nuevamente al mismo niño, pero con el virus de viruela humana, y el niño nunca enfermó. Los resultados de este hecho fueron publicados en el año 1798 en *Variolae Vaccinae*, y en menos de die años esta vacunación se había extendido por todo el mundo. (Berdasquera *et al.*, 2010).

Para finales del siglo XIX ya se habían realizado investigaciones de suma importancia en las áreas de la microbiología y la inmunología; un ejemplo de ello lo establecen los descubrimientos del químico y biólogo francés Louis Pasteur, quien en 1885 descubre la vacuna antirrábica humana, siendo el niño Joseph Meister el primer ser humano protegido contra la rabia. Durante este mismo año, el bacteriólogo español Jaime Ferrán descubrió una vacuna anticolérica, que se ensayaba con resultados positivos durante la epidemia de Alicante. (Berdasquera *et al.*, 2010).

Durante el año 1887, Beumer y Peiper empiezan a efectuar las primeras pruebas experimentales de una vacuna contra la fiebre tifoidea, y un año después Chantemasse y Vidal ponen a prueba estudios con la misma vacuna, pero con la diferencia de que esta se componía de bacilos muertos y no vivos como la anterior. Pero es hasta el año 1896 cuando Fraenkel, Beumer, Peiper y Wrigth comienzan la primera vacunación antitifoídica con fines profilácticos. En el mismo siglo XIX, pero en 1892, Haffkine, un bacteriólogo ruso nacido en Odessa, preparó la primera vacuna contra la peste. (Berdasquera *et al.*, 2010).

En el año 1902 la falta de precaución causó algunos incidentes graves, debido a que la elaboración y control de las vacunas era un proceso totalmente artesanal, y no existían métodos estandarizados para comprobar la pureza de las semillas bacterianas que se utilizaban, por lo cual, no siempre se realizaban las pruebas de esterilidad y tampoco se realizaban pruebas de potencia en animales; por ejemplo, una de las vacunas contra la peste bubónica, elaborada por el ruso Waldemar Mondecar Wolff, se contaminó con *Clostridium tetani* y provocó la muerte por tétanos de 19 personas en Mulkwai, en la India. (Berdasquera *et al.*, 2010).

Otro avance de la vacunación fue en 1992 con el descubrimiento de la vacuna contra la tuberculosis (BCG) que debe su nombre a sus descubridores Albert Calmette y Camile Guerin; sin embargo, en el año 1930, con esta vacuna, ocurrió una de las mayores catástrofes en la historia de la seguridad de la vacunación, pues en la ciudad alemana de Lubeck se produjo la muerte de 75 lactantes después de haber sido vacunados con BCG, la cual se encontraba contaminada con una cepa de *Mycobacterium tuberculosis*. (Galindo *et al.*, 2012).

En 1923, el veterinario francés Gaston Ramon desarrolló la inmunización activa contra la difteria, y en ese mismo año el médico danés, Dr. Thorvald Madsen, descubrió la vacuna contra la tosferina. Unos años más tarde, en 1932, Sawver, Kitchen y Lloyds descubren la vacuna contra la fiebre amarilla, y en 1937 Salk produce la primera vacuna antigripal inactivada. Tiempo después, en 1954 se descubre la vacuna antipoliomielítica inactivada (Berdasquera *et al.*, 2010). Según Galindo (2013) en su conferencia “Antecedentes históricos de la vacunación” presentada a médicos residentes en epidemiología, comenta que en 1955 se produjo con esta vacuna otro de los grandes accidentes que recoge la historia, en los Laboratorios Catter en los Estados Unidos, pues no estaba lo suficientemente inactivada y causó 169 casos de poliomielitis entre los inmunizados, 23 casos en contactos de los vacunados y 5 muertes.

Para la década de los sesenta, específicamente en el año 1966, Hilleman y sus colaboradores obtienen la vacuna antiparotídica de virus vivos atenuados, y al año siguiente, en 1967, Auslien descubre la del neumococo; en 1968 Gotschlich desarrolla la vacuna antimeningocócica C, y en 1971 la antimeningocócica A. En 1970, David Smith creó la vacuna contra el *Haemophilus influenzae*, y tres años después Takahasi descubrió la vacuna contra la varicela. En 1976 Maupas y Hilleman desarrollan la vacuna contra la hepatitis B. (Galindo, 2013). Uno de los grandes logros en la historia de la medicina cubana fue sin dudas el descubrimiento de la vacuna contra el meningococo B, por la doctora Concepción de la Campa, en 1987. (Galindo *et al.*, 2012).

Importancia de las vacunas.

¿Cómo actúan las vacunas en el cuerpo?

Los agentes microbianos se encuentran inmersos en el entorno, alrededor de los individuos y en su cuerpo. Cuando una persona es susceptible y los microbios se ponen en contacto con ella, estos la pueden infectar, provocar una enfermedad e incluso llevarla a la muerte.

El cuerpo tiene muchas maneras para combatir estos patógenos. Existen barreras físicas que impiden que ciertos organismos extraños entren en los cuerpos; por ejemplo: la piel, las mucosas, los cilios de los pulmones, que sirven para barrer organismos extraños, entre otros.

Cuando un patógeno logra entrar al cuerpo, el sistema inmunitario se va a activar y va a combatir a este microorganismo hasta poder destruirlo; luego el mismo sistema crea una copia del mismo para poder combatirlo más rápido y efectivo la próxima vez que el cuerpo se vea amenazado por ese mismo agente.

La respuesta natural del cuerpo.

Se le puede llamar patógeno a una bacteria, virus, parásito u hongo que pueda causar una enfermedad en el cuerpo. Los patógenos constan de varias partes, generalmente exclusivas de cada agente en específico y de la enfermedad que causa. El patógeno es capaz de liberar antígenos, los cuales provocan la formación de anticuerpos. Estos anticuerpos se producen en respuesta al antígeno del agente patógeno y son una parte muy importante del sistema inmunitario. Los anticuerpos son básicamente los soldados del sistema de defensa del cuerpo humano. Estos anticuerpos están entrenados para reconocer antígenos en específico y en el cuerpo se tienen miles de anticuerpos diferentes. Si el cuerpo humano se expone a un antígeno por primera vez, el sistema inmunitario va a responder y producir anticuerpos específicos para ese antígeno: sin embargo, va a necesitar tiempo para crear esa respuesta inmunitaria, mientras la persona se encuentra vulnerable a la enfermedad.

Ya producidos los anticuerpos específicos para el antígeno, van a actuar junto con el sistema inmunitario para fagocitar el patógeno y frenar la enfermedad. Los anticuerpos son muy específicos, por lo que un mismo anticuerpo no puede proteger de dos antígenos diferentes, a menos que estos sean muy similares entre sí. Cuando el cuerpo produce anticuerpos como respuesta primaria a un antígeno, también produce células de memoria generadoras de anticuerpos, las cuales se mantienen vivas después de que el patógeno haya sido eliminado del cuerpo. Si el cuerpo se expone nuevamente al patógeno, ya se tendrán los anticuerpos necesarios para combatirlo y dar una respuesta más rápida y eficaz que la primera vez, ya que las células de memoria antes mencionadas estarán listas para movilizar anticuerpos específicos para ese antígeno.

Figura 1. Esquema gráfico de un patógeno entrando al cuerpo, e introduciendo un nuevo antígeno

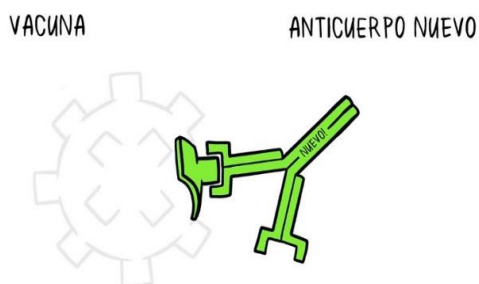


Nota: Tomado de https://www.who.int/images/default-source/vaccines-explained/vaccines-topic-2c-ingredients-es.jpg?Status=Master&sfvrsn=c7e93bb_15

¿Cómo ayudan las vacunas?

Las vacunas contienen partes inactivas de un organismo específico (antígeno), las cuales son capaces de producir una respuesta inmunitaria en el cuerpo humano para generar anticuerpos. Sin embargo, las vacunas más recientes, en vez de tener partes inactivas del antígeno, traen “instrucciones” para producir antígenos. Las vacunas no provocan la enfermedad, pero sí inducen a una respuesta inmunitaria como si el cuerpo se hubiese infectado por primera vez ante el patógeno real.

Figura 2. Esquema que muestra una vacuna que contiene el fragmento de un organismo atenuado e inocuo que incluye partes del antígeno



Nota: Tomado de https://www.who.int/images/default-source/vaccines-explained/vaccines-topic-2c-ingredients-es.jpg?Status=Master&sfvrsn=c7e93bb_15

Ciertas vacunas requieren múltiples dosis con intervalos de semanas o meses. De esta manera se posibilita producir anticuerpos de larga vida y células de memoria. Así el cuerpo está preparado para combatir el agente patógeno ante una futura exposición.

Inmunidad colectiva.

Ciertas personas que tienen algunos antecedentes, como enfermedades que debilitan su sistema inmunitario o alergias contra ciertos componentes de las vacunas, no pueden recibir las mismas. Sin embargo, estas personas pueden tener cierta inmunidad si viven entre personas que sí estén vacunadas, ya que la circulación del patógeno en la comunidad se complica, pues la mayoría de las personas están vacunadas. Por eso, cuantas más personas inmunizadas por medio de una vacuna haya, es menos probable que una persona que no la tenga se vaya a ver expuesta a un patógeno; a esto se le llama inmunidad colectiva.

Esto no es solo importante para las personas que no se pueden vacunar, sino también para las que son más susceptibles a las enfermedades contra las que los individuos se vacunan. No hay vacuna que ofrezca inmunidad del 100%, y la inmunidad colectiva no ofrece protección total a aquellos que no puedan vacunarse. Sin embargo, esta inmunidad colectiva sí ofrece un grado de sustancias de protección o inmunidad gracias a las personas que los rodean. Una vacuna no solo protege a una persona; también protege a personas que están alrededor y no pueden vacunarse. Por eso, si se tiene la posibilidad de vacunarse, es importante que se lo haga.

¿Cómo se desarrollan las vacunas?

Componentes de una vacuna.

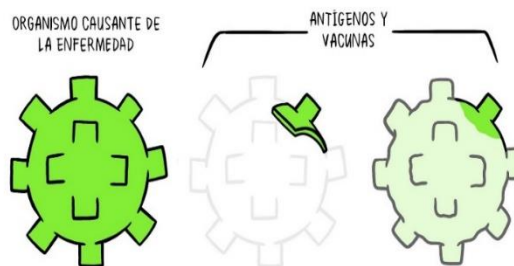
Las vacunas contienen partes pequeñas del organismo que causa la enfermedad; pueden tener también “instrucciones” para crear estos fragmentos. Además, contienen ingredientes que sirven para mantener la seguridad y la eficacia de la vacuna. Estos se incluyen en la mayoría de las vacunas, y se han utilizado por decenios en miles de millones de dosis de vacunas.

Cada parte de una vacuna va dirigida a cumplir una finalidad específica, y cada ingrediente pasa por diferentes pruebas antes de su fabricación final. Este proceso sirve para verificar la seguridad de todos los ingredientes.

Antígeno.

El componente activo de las vacunas es el de los antígenos, los cuales son capaces de generar una respuesta inmunitaria o instrucciones para que el cuerpo produzca ese componente activo. Este antígeno puede ser desde una proteína o azúcar, hasta el organismo completo atenuado o inactivado.

Figura 3. Ejemplo del antígeno componente principal de las vacunas



Nota: Tomado de https://www.who.int/images/default-source/vaccines-explained/vaccines-topic-2c-ingredients-es.jpg?Status=Master&sfvrsn=c7e93bb_15

Conservantes.

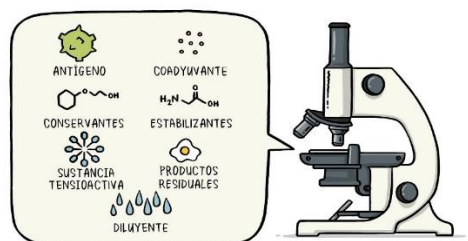
Los conservantes son sustancias que mantienen a la vacuna limpia, y evitan contaminación una vez que se abre un vial para vacunar a más de una persona. Ciertas vacunas no tienen estos conservantes, ya que se almacenan en viales monodosis y son desechadas luego de su uso. Uno de los conservantes más utilizados es el 2-fenoxyetanol; este se ha usado por varios años en diferentes vacunas, además de usarse también en algunos productos para el cuidado infantil. El uso en vacunas se debe a que es muy seguro por su baja toxicidad en seres humanos.

Estabilizantes.

Estas sustancias impiden que se generen reacciones químicas en las vacunas, además de evitar que ciertos componentes de la vacuna se adhieran al vial.

Estos estabilizantes pueden ser azúcares como lactosa o sacarosa; aminoácidos como la glicina; gelatina y ciertas proteínas como albúmina humana recombinante, derivada de levaduras.

Figura 4. Ejemplo de componentes de una vacuna.



Nota: Tomado de https://www.who.int/images/default-source/vaccines-explained/vaccines-topic-2c-ingredients-es.jpg?Status=Master&sfvrsn=c7e93bb_15

Sustancias tensioactivas.

Las sustancias tensioactivas se encargan de mantener mezclados los ingredientes de la vacuna, e impiden que los elementos presentes en la forma líquida de la vacuna se asienten o se aglutinen. Se suelen utilizar en alimentos; por ejemplo, los helados.

Sustancias residuales.

Son cantidades de diversas sustancias que se utilizan en el proceso de fabricación o producción de la vacuna, pero no son ingredientes activos en la vacuna final. Estas sustancias varían en función del proceso en las que fueron utilizadas, pueden incluir proteínas de huevo, levaduras o antibióticos. Estas trazas residuales se podrían encontrar en una vacuna, pero son tan ínfimas que se deben medir como partes por millón o partes por mil millones.

Diluyente.

Este es un líquido que se utiliza para diluir la vacuna en la concentración correcta, justo antes de su uso. El diluyente de uso más generalizado es el agua esterilizada.

Coadyuvante.

Los coadyuvantes mejoran la respuesta inmunitaria de una vacuna, ya sea reteniendo la vacuna en el lugar de inyección por un poco más de tiempo, o mediante estimulación de células locales.

Esta sustancia puede ser una ínfima cantidad de sales de aluminio como, por ejemplo: fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio o alumbre potásico. Se ha podido demostrar que el aluminio no ocasiona ningún problema a la salud a largo plazo; incluso las personas lo ingieren comúnmente en comidas y bebidas.

¿Cómo se desarrollan las vacunas?

Las vacunas se han utilizado durante varias décadas, y millones de personas reciben vacunas año a año con total seguridad. Como cualquier otro medicamento, las vacunas han pasado por pruebas amplias y rigurosas que garantizan su seguridad antes de introducirlas en un programa nacional de vacunación.

Toda vacuna en desarrollo está sometida a investigaciones y rigurosas evaluaciones, con el fin de identificar los antígenos que se deberán utilizar para generar una respuesta inmunitaria. En esa fase preclínica se realizan estudios, sin someter a pruebas en seres humanos. Las vacunas experimentales se prueban inicialmente en animales, con el propósito de evaluar seguridad y posibilidades para prevenir la enfermedad.

Si la vacuna es capaz de generar una respuesta inmunitaria, se prueba en ensayos clínicos con seres humanos, en tres grandes fases.

Fase 1.

En esta primera fase la vacuna es administrada a un pequeño número de voluntarios con el fin de evaluar su seguridad, confirmar si genera una respuesta inmunitaria y determinar la dosis correcta. En esta fase la vacuna generalmente se prueba en voluntarios adultos jóvenes y sanos.

Fase 2.

En esta fase la vacuna se administra a varios cientos de voluntarios, y poder evaluar más a fondo la seguridad que brinda y la respuesta inmune generada por el cuerpo. En los ensayos participan personas que poseen las mismas características (como sexo y edad) que las personas a las cuales se prevé la administración de la vacuna. En este punto de la investigación se desarrollan múltiples ensayos para evaluar diversos grupos etarios y diferentes formulaciones de la vacuna. En algunas ocasiones durante esta fase se puede incluir un grupo al que no se le administra la vacuna, con miras a realizar comparaciones o determinar si los cambios generados en el grupo vacunado se le pueden atribuir a la vacuna o se han producido al azar.

Fase 3.

En la siguiente fase la vacuna es administrada a miles de voluntarios y se realizan comparaciones con un grupo similar de personas que no fueron vacunadas, pero recibieron un producto comparador, para así determinar cuán eficaz es la vacuna contra la enfermedad y poder estudiar su seguridad en un grupo de personas mucho más numeroso. Los ensayos de fase 3 por lo general se realizan en muchos países, y en varios lugares de cada país, con el fin de poder asegurar que las conclusiones respecto de la eficacia de la vacuna sean válidas en relación con muchas poblaciones diferentes.

En fase 2 y 3, voluntarios y científicos que están inmersos en los estudios no saben a cuáles voluntarios se les administra la vacuna y a quiénes el producto comparador. A esto se le conoce como “ensayo de doble ciego”, y es necesario para asegurar que las evaluaciones que han hecho durante los ensayos brindan seguridad y eficacia por parte de la vacuna, además de que los voluntarios y los científicos no se van a ver influenciados por saber quiénes recibieron cuál producto. Cuando finaliza el ensayo y se obtienen todos los resultados, se les revela a los voluntarios y a los científicos que condujeron el ensayo, quiénes de los participantes recibieron la vacuna y quiénes el comparador.

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

Los ensayos de la fase IV pueden también estar diseñados para evaluar un medicamento en una población que no se ha estudiado adecuadamente en las fases de precomercialización (como los niños o los ancianos) o para establecer una nueva indicación clínica para un medicamento. Este tipo de investigación debe distinguirse de la que se realiza con fines de comercialización, de los estudios para la promoción de las ventas y de la vigilancia epidemiológica rutinaria para detectar reacciones adversas a los medicamentos; la diferencia es que estas últimas categorías por regla general no necesitan ser evaluadas por comités de ética.

Ya teniendo disponibles los resultados de los ensayos clínicos, se realizará una serie de pasos en los cuales se harán exámenes de eficacia y seguridad, destinados a obtener las aprobaciones reglamentarias y normativas de salud pública. Las autoridades en cada país analizarán minuciosamente los datos del estudio y decidirán si autorizan la vacuna para su uso. Es importante demostrar la seguridad y la eficacia en una población amplia antes de introducir una vacuna en un programa nacional de inmunización. Debido a que las vacunas son administradas a personas sanas y sin enfermedad, los protocolos y exigencias relativas a la seguridad y eficacia de las vacunas son extremadamente altas.

Luego de que la vacuna es introducida se le realiza un seguimiento constante. Hay sistemas de seguimiento de la seguridad y la eficacia de todas las vacunas. Esto les permite a los científicos poder conocer los efectos y seguridad de la vacuna, incluso cuando estas se utilizan en un gran número de personas durante un tiempo prolongado. Los datos obtenidos se utilizan para modificar las políticas concernientes al uso de la vacuna para poder optimizar sus efectos, y permitir el estricto seguimiento de la vacuna mientras se utilice.

Una vez iniciado el uso de una vacuna es importante mantener un seguimiento continuo para garantizar que la misma sigue siendo segura.

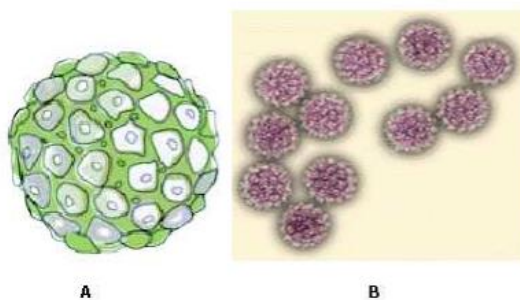
Virus del papiloma Humano. VPH

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) representa la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en las mujeres en todo el mundo. El Virus del Papiloma Humano

(VPH) es el agente causal de varios tipos de cánceres y entre ellos los del cuello uterino en mujeres. (Castellsagué, 2008).

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) observados en la figura 5 son un grupo de virus de ADN de doble banda que pertenecen a la familia Papovaviridae, no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm.

Figura 5. A Representación del VPH, B Micrografía electrónica del VPH



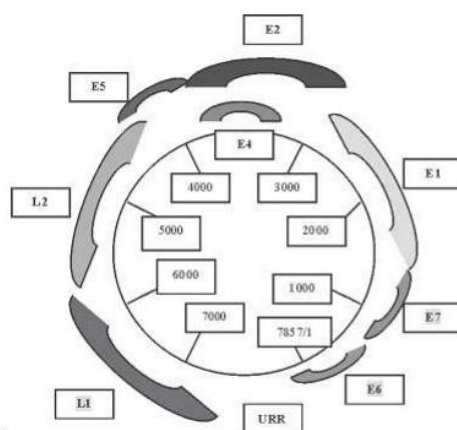
Nota: Tomado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760711>

Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se unen para formar capsómeros icosaédricos y que serían usadas para la elaboración de vacunas profilácticas. Hacia el interior de la cápside se encuentra un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, compuesto por ocho genes y una región regulatoria no codificante, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, necesarios para que el virus pueda concluir su ciclo de replicación. (Castellsagué, 2008).

El genoma del VPH se conforma por dos tipos de genes; los que son codificados en las etapas iniciales de la infección, se conocen como genes E (del inglés Early que significa temprano), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo de replicación del mismo, se les conoce como L (del inglés Late = tardío). Existen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (sin embargo, se cree que E4 en realidad es un gene tardío), y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos se encargan de codificar las proteínas implicadas en la replicación y regulación viral, así como su capacidad carcinogénica. Por otro lado, los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que constituyen la cápside viral. (Castellsagué, 2008).

Existen tres regiones principales: una región está compuesta por aproximadamente 4000 pares de bases esta se encarga de codificar las proteínas para la replicación viral y la transformación celular; la otra región contiene 3000 pares de bases y se encarga de codificar proteínas estructurales de las partículas virales, y por último una región compuesta por 1000 pares de bases que no codifica, y contiene los elementos reguladores de la replicación y transcripción del ADN viral. (Castellsagué, 2008).

Figura 6. Representación esquemática del genoma del VPH. E-1 a E-7, genes de expresión



Nota: Tomada de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760711>

Un resumen de las funciones de las proteínas del VPH se muestra en la figura 7 que se muestra a continuación.

Figura 7. Principales funciones de las proteínas del VPH

	Funciones principales de cada uno de los genes.
E1	Modulador de la replicación de AND
E2	Regulación de la transcripción viral
E3	Desconocida
E4	Disrupción de la citoqueratina en células escamosas
E5	Ligada a transformación celular y receptores de factores de crecimiento
E6	Proliferación y transformación celular, ligada a p53
E7	Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada a gen Rb
L1	Mantenimiento de la proteína mayor de la cápside
L2	Mantenimiento de la proteína menor de la cápside

Nota: Tomado de <https://bit.ly/39i2sfZ>

Tipos de VPH.

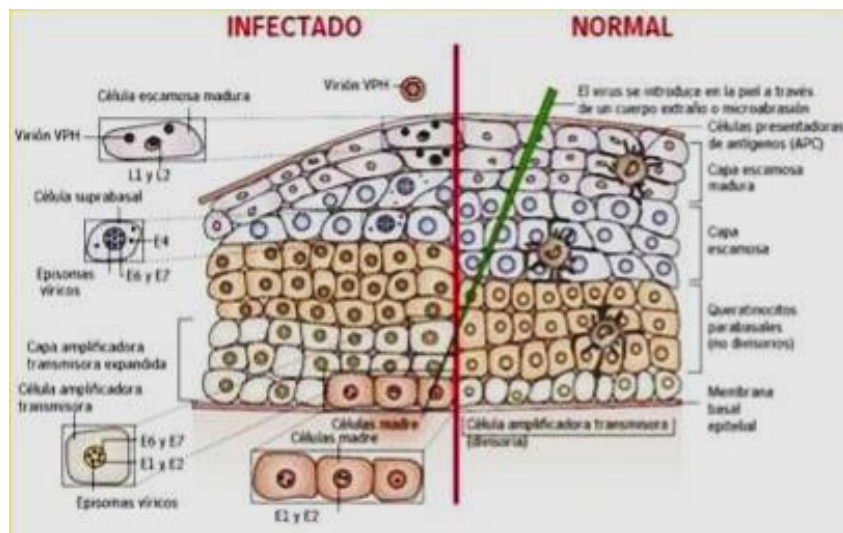
A partir del siglo XX, cuando Zur Hausen estableció el posible nexo del VPH y el cáncer del cuello uterino, se han identificado más de 100 tipos virales, de los cuales 85 se han caracterizado hasta la fecha, pero solamente 15 se han relacionado con el cáncer del cuello uterino y las lesiones premalignas de esta localización y de otras zonas mucosas. Son los denominados virus del alto riesgo, que tienen alto potencial oncogénico. Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápside presentan una diferencia secuencial superior al 10%. (Hopman *et al.*, 2020, pp. 419-428).

Se clasifican en cutáneos y mucosos. Los tipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas (tipos 6 y 11 principalmente) son conocidos como tipos de "bajo riesgo" y se encuentran preferentemente en los condilomas acuminados, mientras que aquellos tipos asociados a lesiones malignas (tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 45, 51 y 52, principalmente) son conocidos como virus de "alto riesgo". Entre ellos, los VPH 16 y 18 son los oncogénicos más comunes, que causan aproximadamente el 70 % de los cánceres cervicales en todo el mundo. Otras clasificaciones menos estrictas incluyen a los tipos 56, 58 y 59, 68, 73 y 82, y los tipos 26, 53 y 66 como probablemente carcinogénicos. (Castro *et al.*, 2006, pp. 182-189).

Ciclo vital de los VPH.

El ciclo de los VPH está estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, microheridas y abrasiones del tejido. El virus se une a su célula blanco a través de un receptor de membrana, la molécula $\alpha 6$ -Integrina. Una vez ocurrida la infección, el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. El ADN viral permanece en estado episomal (circular) fuera de los cromosomas del hospedero, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular. (Jung *et al.*, 2004).

Figura 8. Localización en el epitelio escamoso de las principales etapas del ciclo vital del VPH



Nota: Tomada de www.seap.es/bibliografia/HPVToday/HPVToday010SEAP.pdf

Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, produciendo acumulación de viriones dentro del núcleo. El análisis de moléculas de ARN mensajero viral durante las diferentes etapas de diferenciación de las células infectadas demuestra que la expresión de los genes tempranos ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales; sin embargo, la expresión de los genes tardíos se observa únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados de los estratos más superficiales, donde también ocurre el ensamblado de las cápsides virales que dan lugar a la formación de viriones. Al parecer siguen fases bien definidas pero variables en la infección transitoria y en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino, que se han determinado mediante marcadores celulares. Para que estos permanezcan en la población general, deben completarlos. (Doorbar, 2007).

Los VPH no presentan una fase lítica; por lo tanto, se valen de las características propias de las células que los albergan para propagar su progenie, la cual es liberada cuando las células terminales del estrato córneo sufren un proceso de descamación. Cuando se estudian las lesiones histológicas y los marcadores moleculares, en un mismo tipo de lesión histológica puede mostrar diferentes marcadores, y dentro de una misma biopsia puede haber diferentes expresiones. Estas anomalías tempranas en el ciclo viral pueden provocar el desarrollo de lesiones NIC o del CCU.

Es decir, los marcadores celulares pueden constituir técnicas adecuadas para mejor predecir el futuro de las lesiones. (Doorbar, 2007).

Epidemiología de la Infección por VPH.

El porcentaje de mujeres infectadas con el VPH difiere entre las poblaciones. Cuando se realizó la comparación de la distribución en tres áreas de 11 países (Nigeria, India, Vietnam, Tailandia, Corea, Colombia, Argentina, Chile, Holanda, Italia y España), utilizando la prueba de HPV de la reacción en cadena de la polimerasa, se encontró que de 15 613 mujeres comprendidas entre los 15-74 años sin anomalías citológicas, la prevalencia de VPH estandarizada por edad varía cerca de 20 veces entre poblaciones, desde el 1.4% (IC 95% 0.5-2.2) en España al 25.6% (22.4-28.8) en Nigeria.

Aunque tanto la prevalencia total de VPH como la del tipo 16 del VPH resultaron más altas en África Sub-sahariana, las mujeres positivas al virus en Europa estaban mayormente infectadas con el VPH tipo 16 que las de África Sub-sahariana (OR 2.64, $p=0.0002$), y fueron significativamente menos infectadas por tipos de VPH de alto riesgo diferentes al VPH tipo 16 (OR 0.57, $p=0.004$) y / o tipos de bajo riesgo (OR 0.44. $p=0.0002$). Las mujeres de Suramérica tenían una prevalencia intermedia entre las de África y Europa. La variedad entre las áreas de Asia era significativa, y este hecho debe ser tomado en cuenta cuando se desarrollen pruebas de cribado para el virus y predecir el efecto de las vacunas en la incidencia de la infección. (Clifford *et al.*, 2005).

Los VPH también han sido relacionados en el desarrollo de tumores malignos en sitios distintos a la región anogenital, como ano, vagina, vulva y pene e incluso cavidad bucal, pero con una fracción atribuible considerablemente menor a la del cáncer de cérvix. La presencia de VPH también se ha asociado con otros tumores, como el carcinoma escamoso de la conjuntiva, vejiga y uretra, pulmón, retina, mama, próstata, ovario y endometrio. Sin embargo, el papel de VPH en estos tumores es muy controversial, y no se excluye la posibilidad de contaminación en los resultados que se obtienen por los diferentes estudios. Por tal motivo, es indispensable obtener evidencia adicional que permita definir la asociación entre VPH y el riesgo subsecuente a estos tumores. (Clifford *et al.*, 2005)

Patogénesis.

La infección ocurre después de la primera relación sexual, y la más alta prevalencia se registra en mujeres menores de 25 años. Luego la prevalencia decrece rápidamente. Existen varios

factores que maximizan la persistencia: genéticos, o adquiridos como la edad, la inmunodepresión, la contracepción oral, el tabaquismo, y factores virales (genotipo, variantes, carga viral, integración). El VPH es altamente contagioso y es considerado como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en la mayoría de los países. Aunque una gran cantidad de mujeres infectadas con este virus llegan a ser negativas durante los dos años siguientes a la infección, las que presentan persistencia con serotipos de alto riesgo tienen una posibilidad mayor de desarrollar cáncer cervical. La infección por VPH puede ser asintomática e inofensiva. El sistema inmune combate la infección, que luego se resuelve por sí sola. (Zur, 2002, pp. 342-350).

Por otro lado, se ignora si las infecciones persistentes por el VPH se caracterizan por una detección continua del virus, o por un estado de latencia viral durante el cual el virus no se detecta, para luego reaparecer tiempo después. La diferencia entre una infección persistente o transitoria es arbitraria, y depende tanto del tiempo del muestreo en relación con la historia natural de la infección y el intervalo entre muestras. Los estudios longitudinales muestran que las infecciones por VPH recurrentes carecen de evidencia de que el episodio recurrente se correlacione con la reemergencia del mismo genotipo, pero la detección secuencial o concurrente de otros tipos de VPH es común. Aún no existe evidencia de competencia entre los tipos de VPH, pero frecuentemente muestran un riesgo mayor de adquisición de nuevos tipos de VPH las pacientes ya infectadas, comparadas con aquellas que habían sido VPH-negativas. (Winer *et al.*, 2005, pp. 731-738).

Se ha sugerido que hay especificidad de los tipos virales por las diferentes partes del cuello uterino, lo que podría aportar a las diferencias en el potencial carcinogénico, así como también hay diferente distribución de los tipos virales en diferentes regiones del mundo, por ejemplo, en Corea los tipos de mayor prevalencia han sido el 52, 58 y 51. Más recientemente se descubrió que el VPH 18 es más oncogénico que el VPH 16, aunque este último es más prevalente (Nivel de evidencia III). (Winer *et al.*, 2005, pp. 731-738).

Participación del VPH en la Carcinogénesis Cervical.

Los virus del VPH son pequeños virus de ADNA de doble cadena, sin envoltura, cuyo genoma está constituido por aproximadamente 7200-8000 pb, que se divide en tres regiones: una región temprana E (Early), la cual codifica para las proteínas virales (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), necesarias para la replicación del ADNA viral, la regulación de la transcripción y la transformación e inmortalización celular, una región Tardía L (Late), que se encarga de codificar para proteínas estructurales (L1 y L2), y una región reguladora que se conoce como región larga de control LCR

(Long Control Region), que contiene la secuencia de DNA, que permite el control de la replicación y de la expresión del genoma viral. (Winer *et al.*, 2005)

El mecanismo de acción de los VPH de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical, se puede explicar primordialmente por la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7. Estas tienen la capacidad de immortalizar y transformar queratinocitos, confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica. La expresión continua de estos genes es un requisito imprescindible para mantener el desarrollo neoplásico de las células del cérvix. Estudios del mecanismo molecular del proceso de transformación, han evidenciado un patrón muy complejo de interacciones de estas proteínas virales con reguladores celulares, envueltos en procesos biológicos como: la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular. Se considera que el proceso de integración del genoma del VPH al genoma de la célula hospedera es el principal evento en la progresión a cáncer, debido a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 por la pérdida de E2, proteína implicada en su regulación. (Winer *et al.*, 2005)

Características de la Proteína E6.

El gen E6 es el encargado de codificar para una proteína de aproximadamente 150 aminoácidos; y contiene dos motivos dedos de zinc altamente conservados, caracterizados por la presencia del motivo Cys-X-X-Cys, cuya integridad es primordial para su función. El gen E6 es uno de los primeros que se expresan durante el ciclo viral, y tiene la capacidad de unirse a un sinnúmero de blancos celulares, lo que le permite bloquear la apoptosis, regular la transcripción viral, abatir la diferenciación celular y las interacciones célula-célula, e incrementar la inestabilidad cromosómica. Todos estos son procesos elementales en el establecimiento de la carcinogénesis cervical. (Winer *et al.*, 2005)

Efecto de E6 sobre la Proliferación Celular.

La E6 tiene la capacidad de activar la telomerasa, una ribonucleoproteína que tiene función enzimática, la cual es fundamental para el mantenimiento de las estructuras teloméricas que están contenidas al final de los cromosomas. La actividad de la subunidad catalítica de la transcriptasa reversa de la telomerasa (hTERT) está presente en más del 90% de las células immortalizadas y cancerosas, pero se encuentra ausente en las células somáticas normales. La pérdida de la actividad de la telomerasa en células normales, causa una erosión progresiva del ADN telomérico al final de los cromosomas, por causa de una replicación incompleta del ADN. Finalmente, este fenómeno provoca inestabilidad cromosómica y el envejecimiento. (Castellsagué, 2008),

El acortamiento de los telómeros actúa como un "reloj mitótico", el cual es responsable de la regulación del ciclo de vida normal de la célula. La oncoproteína E6, es capaz de inducir la transcripción y la activación de hTERT, por un mecanismo que, a pesar de que aún no ha sido completamente explicado, se ha sugerido que está mediado por la degradación de NEX1-91 (represor del promotor de hTERT), que es inducido por E6 al unirse con la proteína E6AP. La proteína E6, se puede asociar con el producto del gen supresor de tumores p53 y marcarlo para su degradación. El análisis de tumores humanos ha expuesto que p53 es de los genes comúnmente mutados. Las condiciones de estrés celular, como radiación UV, hipoxia o infecciones virales atraen a la proteína p53: la cantidad de la proteína puede incrementarse por estabilización postranscripcional, provocando un bloqueo celular en la fase G1. Este bloqueo le permite a la célula reparar el daño al ADN antes de que continúe el ciclo celular. (Castellsagué, 2008).

La proteína "p53" es un factor transcripcional, encargado de producir la estimulación de la expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular y apoptosis; por ejemplo, es inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas. E6 se une a p53 y la lleva a su degradación a través de la vía de la ubiquitina. En este proceso, cuenta con la participación de la proteína celular asociada a E6 (E6-AP), que actúa como una ubiquitin ligasa. Las mutantes de E6-AP son incapaces de unirse a E6, no pueden interactuar con p53, y las proteínas mutantes de p53 que no se unen a E6, no son susceptibles a la degradación inducida por E6-AP, señalando que E6 se requiere para mediar la interacción p53/E6-AP. E6, al unirse a p53, también puede provocar su retención en el citoplasma, impidiendo su translocación hacia el núcleo, y por tanto inhibiendo su función, independiente del proceso de degradación. (Castellsagué, 2008).

La proteína E6 como mediadora de la respuesta inmune.

La proteína E6 interfiere con el sistema inmune, evitando el reconocimiento de células infectadas, facilitando la supervivencia del virus y evitando su eliminación. E6 interactúa con el factor regulador de interferón (IRF-3). Cuando las células infectadas son detectadas por el sistema inmune, el IRF-3 induce su progresión a apoptosis, cuando E6 se une al IRF-3; de esta forma evita su activación y su capacidad para inducir la muerte celular. Por otro lado, se ha reportado que la oncoproteína E6 tiene la capacidad de inhibir la transcripción de genes que codifican para receptores involucrados en la transducción de señales inducidas por el reconocimiento de patógenos, como son los TLR (toll-like receptors). Como resultado de las interacciones de E6 con

las diferentes proteínas del sistema inmune, se produce una inhibición de la apoptosis y una persistencia del virus en la célula huésped, aspecto importante en la tumorigénesis celular.

Vacunación contra VPH.

Las vacunas profilácticas contra el VPH fueron hechas con subunidades (pseudocápsidas virales) generadas por autoensamblaje de L1, la principal proteína de la cápside, de los tipos 16, 18, 6 y 11, aislados o en combinación con sustancias estimuladoras de la respuesta inmune. Estas vacunas generan respuesta del tipo de anticuerpos neutralizantes en el suero. Como no existe viremia, entonces las IgG deben actuar en la superficie del epitelio para neutralizar a los virus, o quizás exista neutralización intracelular. (Stanley, 2003, pp. 8-10).

Cervarix® es una vacuna bivalente que incluye VLP de los tipos 16 (20 mg) y 18 (20 mg) expresadas en Báculo virus, que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Utiliza como adyuvante AS04, una formulación compuesta por hidróxido de aluminio y MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A), un lipopolisacárido desintoxicado obtenido de *Salmonella Minnesota*.

Gardasil® es una vacuna tetravalente que incluye VLP de los tipos 6 (20 mg), 11 (40 mg), 16 (40 mg) y 18 (20 mg) expresados en células de levadura *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895). Utiliza como adyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo.

Reacciones adversas: se han planteado algunas, entre las que destacan reacción anafiláctica reportada en siete casos en Australia en 2008, con Gardasil, 2.6 x 100 000 dosis administradas, mayor que para otras vacunas, pero estos datos no están bien documentados. Inclusive se han visto muertes como reacciones adversas a estas vacunas en Estados Unidos de Norteamérica. (Cabezas, 2008),

Virus A H1N1

En abril del año 2009, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) mediante su reporte Semanal de Morbilidad y Mortalidad, hacen del conocimiento público sobre los casos de enfermedad respiratoria febril en dos niños del estado de California, ambos por infección con virus influenza tipo A H1N1, de origen porcino y genéticamente similares. Estos virus contenían una combinación única de segmentos génicos no reportados entre los virus de influenza que no afectan ni a los porcinos ni a los humanos, ni en los Estados Unidos, ni en ningún otro lugar (OMS, 2009a). De esta forma se hacía de conocimiento público un fenómeno frecuente y repetitivo en la historia de la humanidad: el desarrollo de una

nueva pandemia. En el mundo, la Organización Mundial de la Salud reportó más de 134,510 casos y 816 muertes, y desde junio de ese mismo año, es declarada como una nueva pandemia. Debido a la capacidad de mutar y de adaptarse a casi cualquier circunstancia, este virus representó en esa época una amenaza para la humanidad.

Sin embargo en una publicación del año 2010 se hace una fuerte crítica sobre la forma en que las autoridades de la OMS transmitieron un mensaje casi apocalíptico sobre la enfermedad, poniendo en alerta máxima especialmente a la población de mujeres en estado gestacional; refiere que la OMS en junio del año 2009 declara la enfermedad causada por el virus de la gripe A H1N1 como una pandemia categoría 6, donde se hablaba de las posibles “oleadas” de la enfermedad sin tener un fundamento científico para hacerlo; sin embargo expone que en el mismo mes de junio y en julio de 2009 “se pudo valorar con conocimiento empírico que la gripe A (H1N1) era en realidad una gripe leve” (p. 133), con un bajo índice de mortalidad y morbilidad que la gripe porcina de 1978, según la estadística presentada por el autor en el caso de las mujeres embarazadas el índice de mortalidad era de tres de cada cien mil, lo que para el autor significaba una cifra “anecdótica”. (Gérvas 2010a).

Sobre este mismo hecho, en el mismo año aparece en otro artículo una fuerte crítica a la forma en que se anunciaba, por parte de la OMS, la catástrofe que provocaría la enfermedad por el A H1N1. En una sección donde el autor nombra como predicciones y hechos, expone que la OMS esperaba una pandemia grave desde el 2005 con la aparición de la gripe aviar, donde también anunciaron millones de muertes, que resultaron únicamente en una cifra de 250 personas fallecidas a nivel mundial; también hace referencia nuevamente a la comparación que la OMS hace de este virus con lo ocurrido en 1978 con el brote de “gripe A” proveniente de los cerdos donde, en esta ocasión, según el autor “el remedio fue peor que la cura”, ya que la vacuna desarrollada e incluso mediada por el Presidente de los Estados Unidos de América, provocó una epidemia de la enfermedad de Guillain Barré, por lo que se vieron obligados a parar la campaña de vacunación. Para el autor el “pánico y la política gobernaron la respuesta a la gripe A de 1978”. (Gérvas 2010b).

Los virus Influenza.

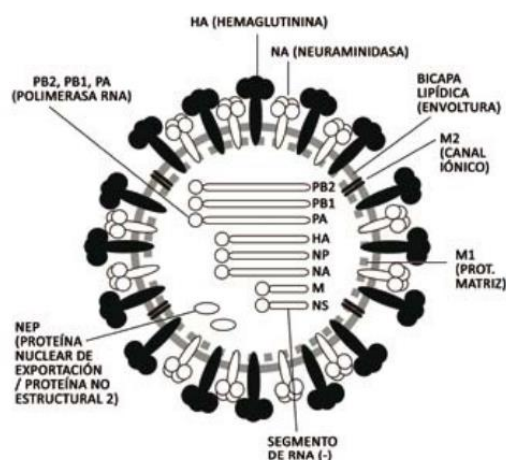
Clasificación y estructura.

El virus Influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, el cual comprende cinco géneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Thogotovirus e Isavirus. Los virus

Influenza A se clasifican en subtipos basados en la antigenicidad de sus moléculas de superficie: hemaglutininas (16 subtipos, de H1 a H16) y neuraminidasas (9 subtipos, de N1 a N9). Los virus Influenza A son virus esféricos o pleomórficos (a veces se presentan algunas formas filamentosas) de hasta 120 nm de diámetro; presentan una envoltura derivada de la célula huésped. Es precisamente esta envoltura la que alberga la hemaglutinina (HA), la neuraminidasa (NA), y la proteína M2. Estas moléculas se encuentran muy dispersas en la envoltura. La HA se encuentra en una proporción de 4-5 a 1 con respecto a la NA, tiene de 4 a 6 nm de diámetro y se proyecta por encima de la envoltura hasta 10 a 14 nm. (Knipe y Howley, 2007).

El espacio entre la envoltura y la cápside viral es ocupado por la proteína matriz (M1). El centro mismo de la partícula viral lo conforman el complejo de ribonucleoproteína (RNP), que está compuesto por los 8 segmentos de RNA del genoma viral (Influenza A), las proteínas polimerasa (PB1, PB2 y PA: polimerasa básica 1, polimerasa básica 2 y polimerasa ácida, respectivamente) y la nucleoproteína (NP) (véase la figura 9). Adicionalmente, en preparaciones virales purificadas se puede encontrar la proteína NEP/NS2 (proteína nuclear de exportación/proteína no estructural 2). (Richardson y Akkina, 1991). La composición global de la partícula viral es 1% de RNA, 5-8% de carbohidratos, 20% de lípidos y cerca de 70% de proteína. (Knipe y Howley, 2007).

Figura 9. Estructura del virus Influenza

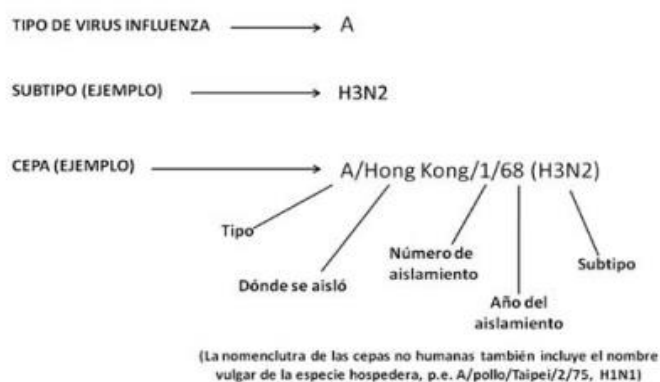


Nota: El virus tiene una envoltura de origen celular, donde se expresan hemaglutininas y neuraminidasas, además de la proteína M2 que funciona como canal iónico. El genoma está compuesto por ocho segmentos de ARN

Tomada de: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/biologia/biologiaNEW.htm>

La partícula viral tiene una masa de 250×10^6 D. Es muy sensible al calor, solventes de lípidos, detergentes no iónicos, formaldehído y a los agentes oxidantes. Su infectividad se reduce luego de la exposición a la radiación. Los virus Influenza se clasifican formalmente en tipos, subtipos y cepas. Debido a que en las aves acuáticas silvestres coexisten los 16 subtipos de HA y 9 de NA, en ellas se pueden presentar cerca de 144 permutaciones. En los humanos hay tres subtipos que están actualmente en circulación: H1N1, H3N2 y H5N1.

Figura 10. Nomenclatura de los aislamientos de virus influenza.



Nota: El código que identifica a un aislamiento del virus influenza se inicia con el tipo (A, B o C)

Tomada de <https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/biologia/biologiaNEW.htm>

Características del genoma viral.

El genoma de los virus Influenza es segmentado. El genoma de los virus Influenza A está compuesto de 8 segmentos; otros tipos presentan 7 y algunos hasta 6 segmentos. (Fauquet *et al.*, 2005).

Estos segmentos están compuestos de RNA lineal de una sola cadena de sentido negativo, y contienen de 10 a 11 marcos de lectura abierta (ORFs).

Figura 11. Estructura genética del nuevo virus influenza A H1N1

Segmento	Tamaño (nt)	Polipéptido	Función
1	2341	PB2	Transcriptasa (unión a cap)
2	2341	PB1	Transcriptasa (elongación)
3	2233	PA	Transcriptasa (actividad proteasa)
4	1778	HA	Hemaglutinina
5	1565	NP	Nucleoproteína (unión RNA; parte del complejo transcriptasa; transporte nuclear/citoplasmático de RNA viral)
6	1413	NA	Neuraminidasa (liberación del virus)
7	1027	M1	Proteína matriz (componente mayor del virión)
		M2	Proteína integral de membrana (canal iónico)
8	890	NS1	No estructural: núcleo; efecto en el transporte de RNA celular; empalme (splicing); traducción; Proteína anti-interferón
		NS2	No estructural: núcleo y citoplasma; función desconocida

Nota: Se indica la función más probable de cada uno de los ocho segmentos génicos del virus. Tomada de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332009000200018

El genoma completo tiene 13600 nucleótidos. Los tres segmentos más grandes contienen los genes que codifican para el complejo polimerasa, responsable de la replicación y la transcripción, y formado por PB2, PB1 y PA. (Steinhauer y Skehel, 2002). Esta polimerasa tiene actividad endonucleasa. Otros dos genes codifican las proteínas en la envoltura viral, HA y NA, las cuales juegan un rol crucial en la interacción entre el virus, la célula hospedera y el sistema inmune del individuo. Dos genes del mismo segmento codifican a dos proteínas que forman la cápside (M1 y M2). Las otras proteínas son la ribonucleoproteína (RNP) y NS1, NS2 y PB-1-F2 (Rabadan y Robins, 2007). Según parece, NS1 Y NS2 tienen función reguladora en la síntesis de los componentes virales de la célula infectada. PB1-F2 es una proteína proapoptótica que no está presente en todos los virus Influenza A. (Rabadan y Robins, 2007; Vega y Reyes, 2007; Nicholson *et al.*, 2003; Wong y Yuen, 2006).

La actividad de la polimerasa ARN viral es proclive al error. La HA del virus influenza está sujeta a una tasa de mutación muy alta, estimada en cerca de 2×10^{-3} sustituciones de bases por

posición por generación viral, o alrededor de una sustitución de bases en el gen de la HA por generación viral (Webster *et al.*, 1978).

Virus Influenza Porcina (VIP)

El VIP es uno de los pocos patógenos respiratorios primarios en porcinos. El virus puede inducir a enfermedad y lesiones pulmonares por sí mismo. En los porcinos, se presenta con un rápido inicio de fiebre alta, apatía, pérdida de apetito, respiración abdominal laboriosa y tos; pérdida de peso considerable, mortalidad baja y recuperación en 7 a 10 días. Tres subtipos son comunes en porcinos (H1N1, H3N2 y H1N2) y circulan alrededor del mundo. Los virus de Influenza porcina (VIP) H1N1 que predominan en Europa son completamente de origen aviar, y fueron introducidas por patos salvajes en porcinos en 1979. En Estados Unidos de América circulan dos cepas de VIP H1N1: los virus “clásicos” H1N1, que permanecen desde inicios del siglo XX, y también virus producto de reordenamiento con glicoproteínas de superficie del virus clásico y proteínas internas del más actual virus H3N2 o del VIP H1N2. (Webster *et al.*, 1978).

Infección humana con Influenza porcina.

La mayoría de las infecciones por Influenza porcina son clínicamente difíciles de distinguir de la Influenza humana, pero se han observado casos mortales en personas infectadas con virus Influenza porcina H1N1. En 1976, cuando ocurrió el llamado “incidente New Jersey” en los Estados Unidos de América, cerca de 500 individuos se infectaron con un virus H1N1 idéntico al aislado de cerdos en ese momento. No fue posible comprobar que los cerdos fueran la fuente del virus y, además, la cepa producía una enfermedad muy leve o asintomática en humanos y en todo caso no era pandémica. También se han encontrado individuos seropositivos a VIP H1N2 entre granjeros y veterinarios en Iowa, Estados Unidos. (Vega y Reyes, 2007).

El virus Influenza A H1N1 y la pandemia

Entre los años treinta y los noventa, el virus Influenza porcina más común, llamado virus Influenza A porcina clásica (H1N1), pasó por muy pocos cambios. Sin embargo, a finales de los noventa, han surgido varias cepas y subtipos (H1N1, H3N2 y H1N2) de virus Influenza A porcina producto de triple reordenamiento, con genomas que incluían combinaciones de segmentos genómicos de virus Influenza de origen aviar, humano y porcino. Hasta abril de 2009, solo se había reportado la transmisión del virus Influenza de origen porcino de humano a humano de manera irregular. Antes del 2005, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados

Unidos (CDC) habían estado recibiendo uno o dos reportes de casos de infecciones humanas por virus Influenza de origen porcino clásico por año. (Nicholson *et al.*, 2003).

Para el año 2005 se reporta el primer caso de infección humana con Influenza A (H1) de origen porcino, como resultado del triple reordenamiento en los Estados Unidos. Desde diciembre del 2005 hasta febrero del 2009, la CDC notificó once avisos de infección humana con el virus Influenza A (H1) de origen porcino con reordenamiento triple. (Nicholson *et al.*, 2003).

El 24 de abril de 2009, La Organización Mundial de la Salud (OMS) envía una primera alerta indicando los acontecimientos de los casos confirmados de Influenza A (H1N1) de origen porcino en Norteamérica (OMS, 2009a). Unos días después, la CDC en los Estados Unidos confirmó que estos casos de Influenza humana eran causados por el mismo nuevo virus Influenza A (H1N1). Unas semanas más tarde, se manifiesta que la epidemia de Influenza era provocada por un nuevo virus Influenza A (H1N1) que provenía de un virus de reordenamiento triple a partir de virus Influenza humana, aviar y porcina. (Cohen y Enserink, 2009; Butler, 2009).

La CDC desarrolló en el 2008 una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (rt-PCR) en tiempo real, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. y que sirvió para identificar los primeros casos en Norteamérica. El análisis de los 49 primeros aislamientos del entonces llamado “virus Influenza humana de origen porcino” se realizó primero por secuenciamiento en la CDC el 5 de mayo de 2009, y dio como resultado que todos los virus aislados tenían una similitud del 99 al 100% (se trataba del mismo virus). (Garten *et al.*, 2009).

El análisis genómico del virus Influenza A H1N1 en humanos indica que el virus se encuentra muy relacionado con los virus de Influenza A porcina generados por reordenamiento que han sido aislados con cierta frecuencia en Norteamérica, Europa y Asia. Los segmentos que codifican al complejo polimerasa, HA, proteína nuclear y proteínas no estructurales muestran alta similitud con los virus Influenza A porcina H1N2 aislados en Norteamérica en la década de los años noventa. H1N2 y otros subtipos descienden de los virus H3N2 porcinos de triple reordenamiento aislados en Norteamérica. Estos virus se han dispersado en hospederos porcinos por todo el mundo, y se ha demostrado que infectan a humanos. (Garten *et al.*, 2009).

Los segmentos genéticos que conforman el nuevo virus Influenza A H1N1 tienen distintos años de introducción y han pasado por varios hospederos. Al parecer, los segmentos genéticos del

virus Influenza A humana H1N1 han coexistido en cepas del virus Influenza A porcina por más de 10 años; los ancestros de la NA no se habían observado en casi 20 años. (Garten *et al.*, 2009).

En los casos presentados en los Estados Unidos y en otras partes del mundo, la infección por el virus de Influenza A de origen porcino se distingue por ser una enfermedad respiratoria febril autolimitada y con síntomas muy parecidos a los de la Influenza estacional, como fiebre (94%), tos (92%), inflamación de garganta (66%), rinorrea, dolor de cabeza y dolor muscular, pero de forma atípica, también involucra vómitos (25%) y diarreas (25%), ninguno de los cuales es un síntoma típico de la Influenza estacional. (Belshe, 2005). Algunos pacientes presentaron un cuadro de neumonía severa con infiltrados multifocales y síndrome de distrés respiratorio agudo y falla multiorgánica. La tasa de mortalidad en México (lugar donde el virus se expandió muy rápidamente al principio) se estimó en 0,4%, y en otros países fue cercana al 0,15% (OMS, 2009a); es decir, es muy baja.

Resultó muy útil evaluar el riesgo individual. Los factores de riesgo clásicos de la Influenza son enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, diabetes, enfermedad renal, enfermedad reumatológica y demencia, entre otros. Se establece correctamente que la influenza es causa de morbilidad y mortalidad entre poblaciones con sistema inmune alterado, así como los pacientes receptores de trasplantes. (Belshe, 2005).

Coronavirus

Los virus del tipo coronavirus contienen un genoma que consiste en una única molécula de ARN de cadena simple y de sentido positivo, los cuales pertenecen a una gran familia de virus llamados Coronaviridae, que infectan a las aves y a los mamíferos, incluyendo camélidos, murciélagos, civetas, ratas, ratones, perros, gatos y humanos. En ocasiones los coronavirus pueden aparecer como patógenos por medio de un salto a una especie hospedadora diferente. Un ejemplo de esto se dio entre octubre del 2016 a mayo del 2017, en la provincia de Guangdong, China, donde hubo un brote de diarrea aguda en cerdos, asociado a un 90 % de mortalidad en las crías. Al realizar un análisis molecular, se demostró que el responsable de este brote fue el coronavirus HKU2 de murciélagos. (Cui *et al.*, 2019).

En los seres humanos, algunos miembros de la familia Coronaviridae -229E, OC43, NL63, y HKU1, se conocen desde hace varias décadas, pues han sido los causantes de síntomas de resfrío común. (Su *et al.*, 2016). Después del brote en 2002 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

(SARS) en la provincia de Guangdong, China, los coronavirus se han distinguido como los responsables de graves infecciones respiratorias e intestinales. El agente etiológico del SARS (SARS-CoV) se extendió a cinco continentes mediante rutas aéreas, contagiando a 8.098 personas y provocando 774 muertes. Para el año 2012 surgió otro coronavirus (MERS-CoV) en la Península Arábiga y fue exportado a 27 países, donde causó un total de 2.494 infecciones y 88 muertes. Hubo un nuevo coronavirus desconocido para la comunidad científica, denominado SARS-CoV-2, el cual fue descubierto en diciembre del 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China. Este virus fue aislado de manera rápida y su genoma fue secuenciado en enero del 2020. (Zhou *et al.*, 2020).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la epidemia como emergencia de salud pública a nivel internacional el 30 de enero del 2020. SARS-CoV-2 es el agente causal de la epidemia de neumonía atípica (COVID-2019; CoronaVirus Disease 2019) que ha afectado a más de 189 países en los cinco continentes, provocando, hasta el día 26 de marzo, 462.684 casos confirmados y 20.834 muertes a nivel mundial. Si bien en la actualidad existen decenas de compuestos en evaluación, hasta el momento, no existen terapias antivirales específicas ni vacunas disponibles contra el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200326-sitrep66-covid-19.pdf>).

Características de los Coronavirus

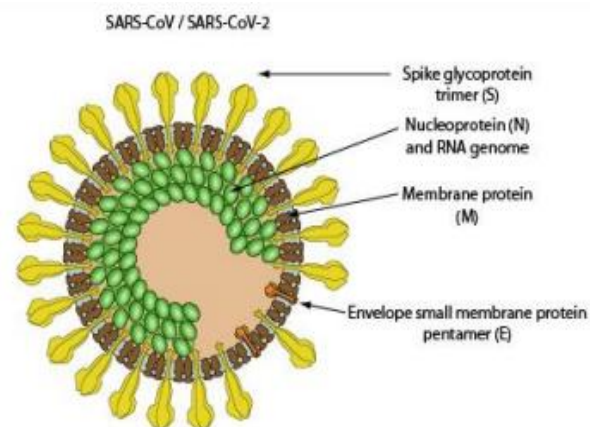
Clasificación, Estructura, composición de la partícula viral, organización del genoma y proteínas codificadas.

Los virus de la familia Coronaviridae (orden Nidovirales) se encuentran agrupados en dos subfamilias, Torovirinae y Coronavirinae. Los miembros de la subfamilia Coronavirinae, a que se hace referencia en esta investigación, se clasifican en tres géneros: Alpha, Beta, y Gammacoronavirus, de acuerdo con sus propiedades antigénicas y relación filogenética. La mayoría son los alfa y betacoronavirus (género que comprende al virus SARS-CoV); estos tienen hospedadores mamíferos, mientras que los gammacoronavirus infectan las aves. Desde la emergencia del SARS, en el año 2002 se comenzaron los trabajos de vigilancia a nivel molecular, que permitieron descubrir numerosos coronavirus que anteriormente no se conocían, especialmente en los murciélagos. (Masters y Perlman, 2013; Sun *et al.*, 2020; Cui *et al.*, 2019).

Las partículas de los coronavirus en su mayoría son esféricas; su rango de tamaño oscila de 50 a 200 nm, y su diámetro promedio de 118-136 nm. Las espículas que caracterizan a esta familia resultan de la envoltura en la superficie del virión. Rodeada por la envoltura viral, donde se

encuentra la nucleocápside y está conformada por el genoma viral al que están unidas múltiples copias de la proteína N (véase la figura 12). La nucleocápside toma una estructura helicoidal y presenta forma de ovillo. En la envoltura se insertan las proteínas virales S, E y M.

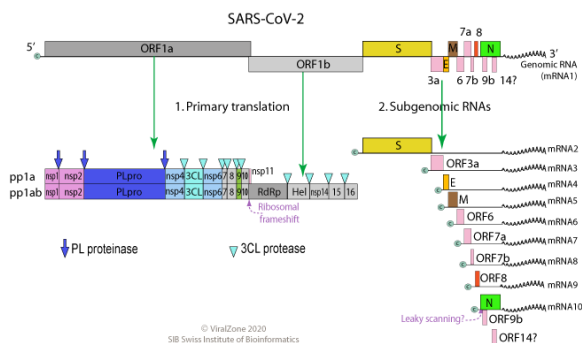
Figura 12. Estructura de la partícula viral: esquema del virión envuelto en el que se identifican las principales proteínas estructurales



Nota: Tomada de <https://viralzone.expasy.org/764>

El virus contiene un genoma ARN de simple cadena de polaridad positiva, de 26-32 kb de longitud. Desde esta molécula se derivan al menos 27 proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales, que son indispensables para cumplir el ciclo de replicación completo (véase la figura 13). (Masters y Perlman, 2013).

Figura 13. Genoma viral y expresión de genes



Nota: Esquema del ARN genómico que funciona como ARNm1 y codifica una poliproteína (se muestran los sitios de clivaje proteolítico con flechas y triángulos).

Tomada de <https://viralzone.expasy.org/8996>

Proteínas Virales.

Las proteínas que se unen para formar las estructuras del virión y aquellas que no son estructurales resultan del procesamiento proteolítico de una poliproteína que se traduce a partir del ARN genómico (ARNm), y otras se derivan de traducciones individuales a partir de una serie de ARNm subgenómicos (véanse las figuras 12 y 13).

Proteína S.

La glicoproteína S conforma las espículas (largo 16 a 21 nm para SARS-CoV-2), que son proyectadas en la superficie del virión y juegan un papel principal en la entrada a la célula blanco. La proteína S contiene una subunidad (N)-terminal, que se denomina S1 y una subunidad (C)-terminal nombrada S2. En el caso de SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, la proteína tiene entre 1104 a 1273 aminoácidos. (Fields Virology, 2013). Las subunidades S1 y S2 son originadas mediante el clivaje de S por una proteasa celular de tipo Furina. El sitio de clivaje es un pentapéptido altamente básico. En la subunidad S1 se localiza el dominio de unión al receptor (RBD, receptor-binding domain). En la subunidad S2 se encuentra el péptido de fusión, encargado de la fusión de las membranas viral y celular, en el transcurso de la entrada del virus a la célula, a la vez de la formación de sincicios, que puede crear este virus en la fase tardía de la infección de células en cultivo o en la infección *in vivo*. S1 es muy inconstante entre los distintos coronavirus, mientras que S2 es muy conservador. La región de S1 que hace contacto con el receptor celular (RBD) difiere entre diferentes coronavirus, logrando implicar el dominio N-terminal o el dominio (C)-terminal. ((Masters y Perlman, 2013; Schoeman y Fielding, 2019; Li, 2016).

Proteína N o proteína de la nucleocápside.

La proteína N (43 a 50 kDa) se adiciona a lo largo de todo el genoma viral que conforma la nucleocápside helicoidal N; esta se compone de dos dominios, los cuales tienen la capacidad de reconocer el ARN viral. Esta es una proteína fosforilada en una cantidad discreta de serinas y treoninas. (Wang *et al.*, 2003). A pesar de que el rol de la fosforilación aún no se ha podido determinar, se sugiere que posee una función regulatoria, porque se ha encontrado que la fosforilación proporciona un cambio conformacional en N, elevando su afinidad por el ARN viral. Asimismo, existe evidencia que hace constar que N se une a nsp3 (proteína no estructural 3) para dirigir el genoma al complejo de replicación y transcripción, también al empaquetado de la nucleocápside. Se ha señalado que N actúa como antagonista de la producción de interferón y que tiene una actividad supresora del sistema de silenciamiento por ARNs de interferencia de la célula

hospedadora. Otra importante función es su cooperación con otra proteína estructural, la proteína M (Fehr y Perlman, 2015; Hurst *et al.*, 2009; Cui *et al.*, 2015; Cong *et al.*, 2020).

Proteína de la envoltura, E.

Es un polipéptido pequeño que se localiza en pequeñas cantidades en la envoltura viral. Durante el ciclo de replicación, se expresa de manera abundante dentro la célula infectada, pero solo una cantidad limitada se adhiere al virión. La proteína E se localiza prioritariamente en el sitio de tráfico intracelular, el retículo endoplásmico (RE), aparato de Golgi, y el compartimiento intermedio RE-Golgi (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, ERGIC), donde interviene en el anclaje de la partícula viral. Se cree que esta proteína es muy importante en la producción y maduración de la partícula viral. (Schoeman y Fielding, 2019).

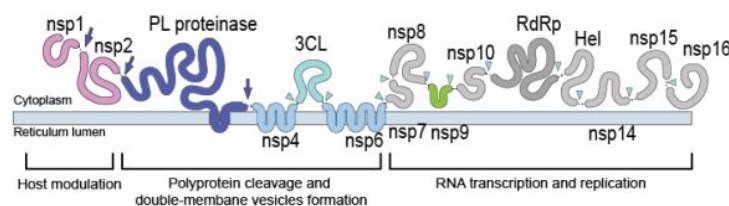
Proteína de membrana, M

Esta es la proteína estructural que se encuentra en mayor cantidad, y es responsable de proporcionarle la forma al virión. El monómero M, que oscila entre 25 y 30 kDa, es una proteína de membrana que está interpolada en la envoltura por medio de tres dominios transmembrana. El extremo amino conforma un ectodominio pequeño, mientras que el endodominio (C-terminal integra la mayor parte de la molécula y se encuentra en el interior del virión o en la cara citoplasmática de la membrana intracelular. El ectodominio se puede modificar por medio de glicosilación, la cual media en el tropismo de los órganos a infectar, como en la capacidad inductora de interferón (IFN) de algunos coronavirus. Puesto que M tiene la capacidad de ejercer acción en todas las demás proteínas estructurales, y se ha evidenciado que la sola coexpresión de M y E basta para la liberación de partículas de tipo viral (VLPs) desde la membrana de células eucariotas, la proteína M se considera el mecanismo principal del ensamblado de las partículas virales. (Masters y Perlman, 2013; Perrier *et al.*, 2019).

Proteínas no estructurales y accesorias.

La mayor parte de las funciones que ejercen las proteínas no-estructurales (nsps, nsp1 a nsp16) mediante el proceso de replicación de los coronavirus han sido explicadas. Entre ellas se encuentran las de ARN polimerasa, ARN-dependiente, helicasa, metil-transferasa y endorribonucleasa (véase la figura 14). No obstante, las funciones de algunas de ellas aún son no se conocen, o solo han sido mencionadas por estudios bioinformáticos. (Snijder *et al.*, 2016).

Figura 14. Topología de los productos de procesamiento de la poliproteína



Nota: Se muestra la orientación de las proteínas que se procesan a partir de la poliproteína traducida del mRNA1 en relación con la membrana del RE. También se indica su función en el ciclo viral.

Tomada de <https://viralzone.expasy.org/8996>

Por otro lado, a parte de las nsps y las proteínas estructurales, distintos CoV codifican proteínas llamadas “acesorias” como HE, 3a/b y 4a/b. Los ORF que las codifican se localizan entre los genes de las proteínas estructurales. Mayormente las proteínas accesorias son no estructurales, pero en algunas ocasiones las codificadas por los ORFs 3a, 6, 7a, 7b, y 9b de SARS-CoV se han encontrado en la partícula viral. (Masters y Perlman, 2013). Las proteínas accesorias no son imprescindibles para la repetición viral en cultivos celulares. Ciertas funciones explicadas contienen actividad hemaglutinina-esterasa (HE) y actividad supresora del sistema inmune innato (Rabouw *et al.*, 2016; Matthews *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2013).

Ciclo de replicación de los Coronavirus.

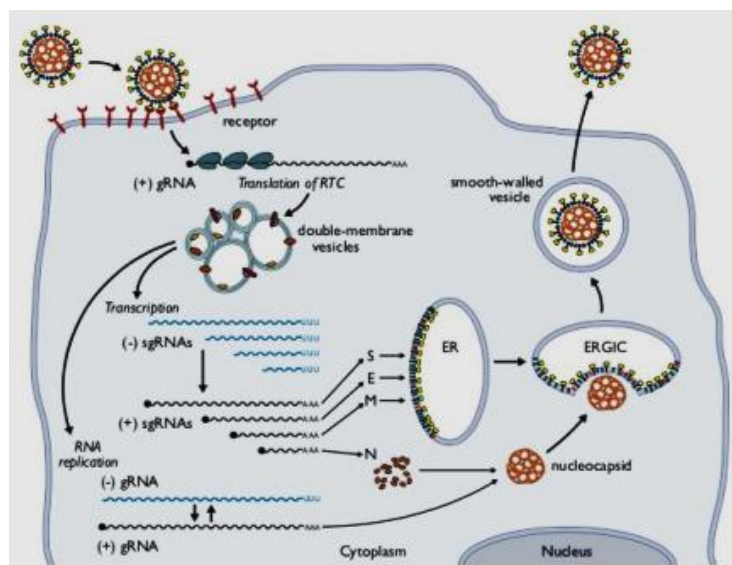
Los coronavirus penetran la célula blanco mediante el contacto entre la proteína S y un receptor que se encuentra en la membrana celular. La proteína ACE2 es el receptor para el virus SARS-CoV, (Li *et al.*, 2003). Esta proteína contiene actividad carboxipeptidasa, y está implicada en la regulación de la presión sanguínea y la función cardíaca. La ACE2 libera la angiotensina II y genera angiotensina 1-7, molécula que crea una vasodilatación y disminuye la presión arterial. En los seres humanos la ACE2 se presenta en las células epiteliales del pulmón y el intestino delgado, ya que son los blancos primarios de SARS-CoV; también lo son en corazón, riñón y otros tejidos. (Masters y Perlman, 2013).

Estudios estructurales de la superficie de unión entre S y ACE2 comprobaron que la mutación de solo dos residuos de aminoácidos en el RBD de SARS-CoV de civeta (hospedador intermediario) bastó para que esta proteína alcanzara la habilidad de unirse al ACE2 de los seres

humanos, brindando sustento estructural a la hipótesis del salto de especie (Li, 2008; Li *et al.*, 2005). Se ha logrado evidenciar que ACE2 también sirve como receptor para el nuevo SARS-CoV-2 (Zhang, H. *et al.*, 2020). Un estudio publicado por Cao *et al.*; (2020) propone que algunas variantes genéticas de la proteína ACE2 en las distintas etnias poblacionales podrían mostrar diferentes niveles de semejanza y reconocimiento por SARS-CoV-2, y así en alguna medida poder explicar la gravedad de la enfermedad en los distintos continentes.

Luego del reconocimiento del receptor, los coronavirus entran al citoplasma por endocitosis mediante el “rearrreglo” estructural de la proteína S en condiciones de pH ácido, permitiendo que el péptido de fusión quede expuesto, produciendo la fusión entre la envoltura viral y la membrana celular del endosoma tardío, y provocando la liberación de la nucleocápside hacia el citoplasma celular. De forma sucesiva, estos virus se logran fusionar de forma directa con la membrana plasmática celular, por medio de un mecanismo dependiente de una proteasa celular, que estimula el corte proteolítico en la proteína S del virus y permite la exposición del péptido de fusión. (Milewska *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019).

Figura 15. Ciclo de replicación de los coronavirus



Nota: Luego del reconocimiento del receptor celular, se produce el ingreso y desnudamiento de la partícula dentro del citoplasma. A partir del genoma (+gRNA) es traducido el gen de la replicasa viral.

Tomado de <https://viralzone.expasy.org/8996>

Una vez que se libera la nucleocápside hacia el citoplasma, empieza la traducción del gen de replicasa viral por medio del genoma viral, el cual tiene la funcionalidad como un ARNm celular, ya que contiene estructura cap en el extremo 5' y cola de poliA en el extremo 3' (véase la figura 15). El gen de la replicasa es el de dos grandes ORF (rep 1a y rep 1b), que se superponen en una pequeña región y se traducen por medio de un mecanismo confuso de desplazamiento (frameshifting) por parte de los ribosomas celulares, para facilitar los polipéptidos pp1a (440–500 kDa) y pp1ab (740– 810 kDa). Desde estos y mediante un proceso autoproteolítico se originan las proteínas no estructurales (denominadas nsp1 a nsp16) vitales para formar el complejo de la replicasa-transcriptasa (RTC) y finalizar un ciclo de infección exitoso (Brierley *et al.*, 1989; Masters, 2006).

Corriente abajo del gen de la replicasa se localizan los genes estructurales S, M, E y N, que serán expresados mediante ARNm subgenómicos, dado que el RTC está conformado y activo. Las factorías replicativas de los coronavirus generan remodelamientos de estructuras membranosas bastante complicadas en las células infectadas (RTC). Variadas redes de vesículas, extensivas y morfológicamente se conectan con el RE, permitiendo la compartimentalización del proceso de síntesis del ARN viral, protegiéndolo de ribonucleasas y evitando la vigilancia de la respuesta inmune innata del hospedador. (Knoops *et al.*, 2008).

Las proteínas estructurales M, S y E son asociadas al RE, desde donde serán transportadas hacia el sitio de ensamblado; es decir, el compartimiento intermedio RE-Golgi (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, ERGIC). En este lugar y junto con las nucleocápsides, van a formar las nuevas partículas virales que serán transferidas hacia la membrana plasmática en el interior de vesículas de pared lisa y liberadas por exocitosis. (De Haan y Rottier, 2005; Hogue y Machamer, 2007; Masters, 2006). En algunos coronavirus, una parte de la proteína S que no se une en partículas, llega a la membrana plasmática, donde puede interferir la fusión de la membrana de células infectadas con la de células vecinas no infectadas, posibilitando al virus escapar a la acción de anticuerpos neutralizantes y promoviendo la formación de sincicios. (Masters y Perlman, 2013).

SARSCoV-2: Identificación y análisis filogenético.

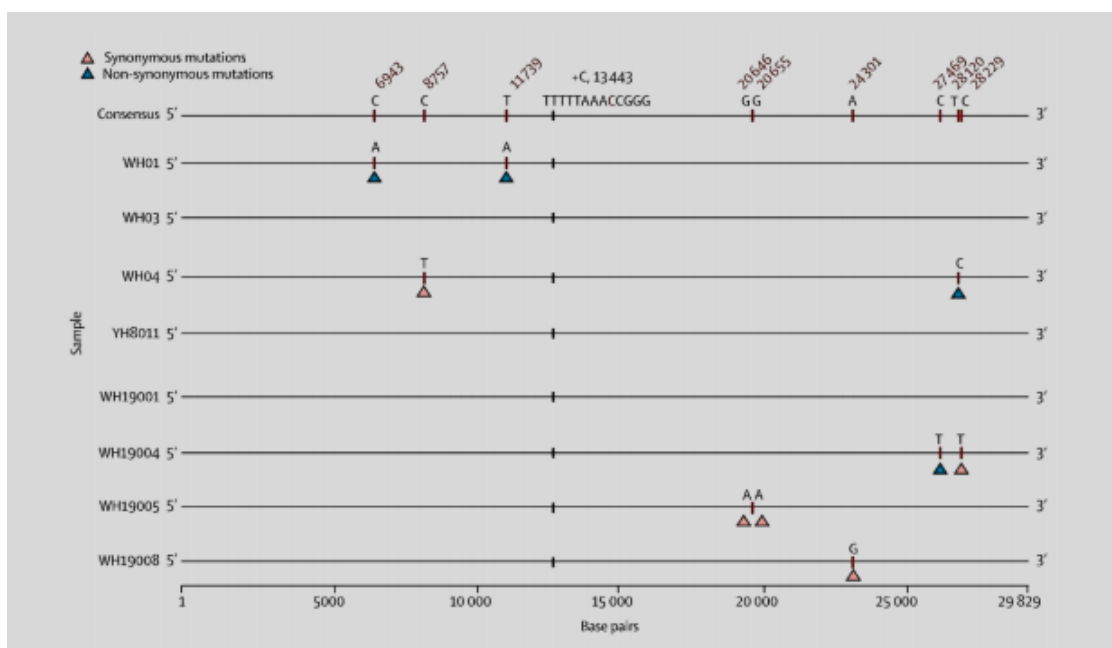
En diciembre del año 2019, algunos pacientes de tres hospitales de Wuhan, fueron asociados epidemiológicamente por haber frecuentado un mercado de productos de mar en Wuhan, provincia de Hubei, China, donde se comercializan gran número de especies animales, ya que los tres presentaban un diagnóstico de neumonía viral sin causa identificada y en los que no pudo ser

detectado ninguno de los virus respiratorios que ya se conocían. Mediante las muestras de lavado broncoalveolar de los pacientes, fue posible extraer el material genético, de donde se aisló el virus en una línea celular de epitelio de vías aéreas humanas (human airway epitelial, HAE) y se obtuvo la secuencia genómica completa. El virus fue nombrado inicialmente como 2019-nCoV y más tarde SARS-CoV-2 por el ICTV (Zhou *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020; Gorbalenya *et al.*, 2020).

Análisis de secuencias.

En el análisis de las secuencias de SARS-CoV-2 se encontraron al menos doce regiones codificantes predichas, incluyendo 1ab, S, 3, E, M, 7, 8, 9, 10b, N, 13, y 14 en el genoma viral. El lugar de dichas regiones indica que el virus contiene una organización genómica parecida a las cepas de murciélago: bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21 y al SARS-CoV.

Figura 16. Comparación de secuencias y organización genómica del SARS-CoV-2



Nota: Esquema de las secuencias de ocho genomas completos de SARS-CoV-2, de 29829 pb de longitud, donde se indican las posiciones divergentes Tomado de

https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTDgz_TPEgTRJdNAiqxjlvLmzr5rFz7UKYA8A&usqp=CAU

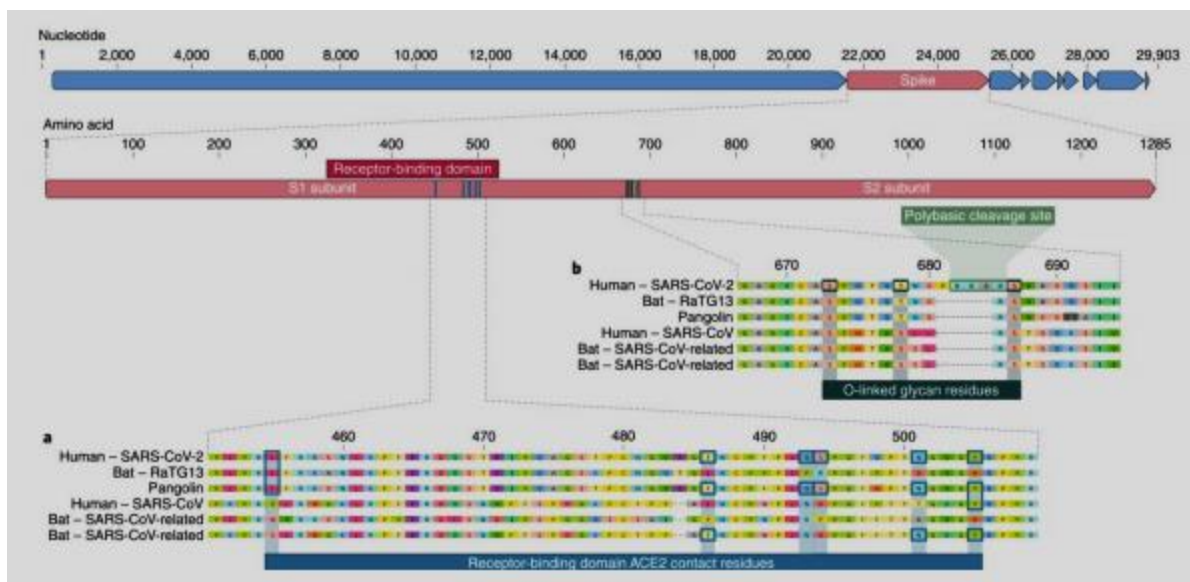
La comparación de secuencias aminoacídicas mostró un gran parecido (95% –100%) entre la mayoría de las proteínas de SARS-CoV-2 y las de SARS-CoV. (Lu *et al.*, 2020). Pero, dos de las proteínas (orf8 y orf10) en SARS-CoV-2 no poseen proteínas homólogas en SARS-CoV. La proteína Orf8 del SARS-CoV-2 es carente del dominio o motivo funcional de agregación VLVVL (aminoácidos 75-79) presente en el orf8b de SARS-CoV, ligado a la activación de las vías de estrés intracelular e inflammasoma.

Implicancias biológicas.

Como se explica anteriormente, existe evidencia experimental que plantea que es posible que el nuevo virus pueda usar el mismo receptor que SARS-CoV; es decir, la proteína ACE2. Sin embargo, el sitio de unión al receptor (RBD) que se encuentra en el fragmento S1 de la proteína S, en SARS-CoV2, muestra cambios en posiciones claves para su unión a ACE2 (aa Asn439, Asn501, Gln493, Gly485 y Phe 486), en cuanto a la secuencia de SARS-CoV (véase la figura 17). Otra considerable diferencia es que SARS-CoV-2 dispone de tamaño más largo de espícula, en comparación con la de los coronavirus de murciélago cercanos, y que SARS-CoV y MERS-CoV.

Es importante mencionar que SARS-CoV-2 posee un motivo polibásico entre S1 y S2, que es distinguido por furina y que no se contiene en la proteína S de los virus de murciélago o en la S de SARS-CoV (véase la figura 17). La suficiencia de los coronavirus de alcanzar nuevos sitios de clivaje para proteasas, tales como la furina y otras proteasas mayormente distribuidas en células humanas, propone una capacidad adaptativa particular, y podría relacionarse con la amplitud infectiva de este nuevo virus.

Figura 17. Comparación de secuencias de la proteína S entre distintos CoV



Nota: El esquema superior muestra el genoma completo, la posición en la secuencia de aminoácidos del RBD y el sitio polibásico de clivaje.

Modificado de Andersen *et al.* (2020).

Análisis Filogenético.

El análisis filogenético de la secuencia de SARS-CoV-2, ejecutado con secuencias de genomas de referencia muy relacionados, así como secuencias representativas de los betacoronavirus, demostró cinco subgéneros conformados con ramas que tienen muy buen soporte estadístico, y permitió clasificar al nuevo virus dentro del subgénero Sarbecovirus. La poca similitud en la secuencia de la proteína S define que SARS-CoV 2 y SARS-CoV se agrupan en clados distintos. A nivel del genoma completo, el SARS-CoV-2 es filogenéticamente más próximo a otros coronavirus que infectan murciélagos (bat SL CoVZC45 y bat SLCoV ZXC21) y al SARS-CoV.

El análisis filogenético asegura la idea que los murciélagos son un reservorio para los coronavirus, y probablemente para SARS-CoV-2 en particular (Li *et al.*, 2005; Lu *et al.*, 2020; Menachery *et al.*, 2015; Anthony *et al.*, 2017; Hu *et al.*, 2017; Ge *et al.*, 2013, Cui *et al.*, 2019). Sin embargo, varios estudios proponen que otros animales pueden haber servido como hospedadores intermediarios entre los murciélagos y los humanos. Primeramente, el brote fue comunicado en diciembre de 2019, cuando la mayoría de las especies de murciélagos que habitan en Wuhan estaba hibernando. En segundo lugar, no se comercializaron murciélagos en el mercado

de Huanan (ciudad de Wuhan), mientras que había disponibles otras especies variadas de animales (incluyendo mamíferos). Tercero, la identidad de secuencias entre SARS-CoV-2 y las cepas de murciélago más inmediata fue menor al 90%, tal como se muestra en el largo de rama en el árbol filogenético. Esto supone que las cepas de murciélago no serían los ancestros directos de SARS-CoV-2. En el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, los murciélagos figuran como reservorio natural, siendo la civeta para SARSCoV y los dromedarios para MERS-CoV, el hospedador intermediario, y los humanos, el hospedador terminal o final.

La tasa evolutiva promedio para coronavirus es de 10^{-4} nt/sitio/año, con mutaciones que se añaden mediante cada ciclo de replicación. Los análisis filogenéticos de las secuencias de SARS-CoV-2 disponibles hasta el momento, y obtenidas por medio de individuos de diferentes países, evidencian un origen general y, por consiguiente, se puede deducir una fuente única para el brote (Lu *et al.*, 2020). Debido a la tasa de evolución y la elevada capacidad de transmisión y dispersión del virus, es de esperarse el desarrollo de mutaciones en corto tiempo. La vigilancia epidemiológica para determinar estas mutaciones permitirá valorar la evolución del virus, la aparición de cadenas de transmisión locales. Y casualmente su posible asociación con distintos cuadros clínicos o respuesta a tratamientos antivirales.

La identificación de este nuevo virus revela el rol de los animales salvajes como reservorios de distintos virus, que pueden en algunas ocasiones introducirse en la población humana y diseminarse. La historia natural de los coronavirus, con los repetidos saltos de especie desde los reservorios a humanos, y la detección de numerosos coronavirus en murciélagos similares a SARS, supone la probabilidad de nuevos eventos de transmisión zoonótica en el futuro.

Patogenia de los Coronavirus

Una gran parte de los coronavirus se difunde hacia los hospedadores débiles por vías respiratoria o fecal-oral. La respuesta acontece primero en la puerta de entrada, en las células epiteliales del tracto respiratorio. Pero, aparte de la infección local de las vías respiratorias o entéricas, varios coronavirus causan enfermedad respiratoria aguda grave como consecuencia de la infección en el tracto respiratorio inferior. (Masters y Perlman, 2013).

Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 se une con gran afinidad a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es utilizada como uno de los receptores de entrada para invadir las células. Este mecanismo permite explicar la eficiente propagación viral en los humanos. La proteína ACE2 se presenta en abundancia en células epiteliales alveolares pulmonares

y también en enterocitos del intestino delgado, lo que permite comprender mejor las rutas de infección y manifestaciones de la enfermedad. (Guo *et al.*, 2020).

Hasta el momento se sabe que el virus es causante de síntomas leves parecidos a la gripe, como fiebre, tos, dolor en los músculos o más severos presentando dificultad para respirar y fatiga. Los casos más graves desarrollan neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y shock séptico, que pueden conducir a la muerte. Las personas con patologías crónicas al parecer son más vulnerables a los síntomas graves de la enfermedad. Sin embargo, comparado con el SARS-CoV (10 % de mortalidad) y el MERS-CoV (35 % de mortalidad), el SARS-CoV-2 presuntamente es menos virulento en este punto, con excepción de la infección en los ancianos y en aquellos con otras enfermedades de base. (Guo *et al.*, 2020).

Debido a que se está frente a un virus emergente, hasta este momento la información que se tiene es deficiente, específicamente sobre el mecanismo de patogenia que presenta SARS-CoV2. Por lo cual, en su mayoría, los datos que existen a nivel mundial se basan en la similitud del mismo con SARS-CoV. Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV se replica principalmente en células epiteliales respiratorias. Las células en la vía aérea superior son infectadas inicialmente, lo que se torna en desprendimiento celular, pero relativamente con poco daño. Sin embargo, el virus se difunde rápidamente a los alvéolos, provocando daño alveolar difuso, caracterizado por descamación de neumocitos, edema alveolar, infiltración celular inflamatoria y formación de membrana hialina. Además se detectan virus o productos virales en otros órganos, como el riñón, el hígado, el cerebro y el intestino delgado, y en las heces (Masters y Perlman 2013; Zhang *et al.*, 2020; Baig *et al.*, 2020, Peiris *et al.*, 2003).

A pesar de que el pulmón es reconocido como el órgano más severamente afectado por el SARS-CoV, el mecanismo exacto de la lesión pulmonar es controvertido. Las observaciones histopatológicas de las lesiones pulmonares no solo muestran respuestas inflamatorias inespecíficas, como edema e infiltrado de células inflamatorias, sino que también hay una exfoliación severa de las células epiteliales alveolares, ensanchamiento y daño del tabique alveolar, e infiltración del espacio alveolar. (Li *et al.*, 2020). Patológicamente, la inflamación incluye degeneración (necrosis), infiltración e hiperplasia. El daño a las paredes arteriolas intersticiales pulmonares señala que la respuesta inflamatoria ejerce un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. Durante la infección, el huésped desencadena una respuesta inmune contra el virus. La inmunopatogénesis está asociada con una respuesta inmune fuera de control y eventualmente

provocar daños en el tejido pulmonar, deterioro funcional y capacidad pulmonar reducida. (Li *et al.*, 2020).

Para la eliminación viral, la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa, son imprescindibles, mientras se encuentre siempre bajo una regulación muy estricta; caso contrario puede originarse la inmunopatología asociada. Cabe destacar que en pacientes con COVID-19 se observó una elevación plasmática del nivel de citocinas y quimiocinas, incluidas IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL10, IL-12, IL-13, IL-17, GCSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), IP10, MCP-1, MIP-1 α , factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), IFN- γ y TNF- α . Esta liberación exagerada de inmunomediadores, a su vez, recluta linfocitos, macrófagos y leucocitos al sitio de la infección, lo que explica en parte el daño histológico observado en los pacientes con COVID-19 de condiciones más críticas. (Guo *et al.*, 2020).

Diagnóstico de laboratorio

Recolección y envío de muestras.

La Organización Mundial de la Salud ha determinado una serie de pautas que se deben ejecutar para el análisis de muestras a los pacientes que encajan en la definición de caso sospechoso. (<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novelcoronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>). Es preferente recoger y analizar de forma rápida las muestras apropiadas de los casos sospechosos, tarea que debe efectuarse bajo la supervisión de un experto de laboratorio. Para dicho fin, se debe garantizar que existan procedimientos operativos normalizados, y que se cuente con el personal adecuado y debidamente capacitado para la recolección, conservación, embalaje/envasado y transporte de las muestras.

Forma de recolección de muestras:

1. De elección: muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, y esputo (si es el caso), y/o aspirado nasofaríngeo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedades respiratorias más graves).

2. Para ensayos complementarios: suero para pruebas serológicas, muestras obtenidas en la fase aguda y la convaleciente (estos son materiales adicionales a las muestras respiratorias, que pueden ayudar a identificar al agente etológico cuando las pruebas serológicas estén disponibles).

La tabla 1 contiene los tipos de muestra, incluyendo características importantes a tomar en cuenta para la conservación y el transporte: las muestras se deben enviar al laboratorio refrigeradas (no congeladas) y en envase de bioseguridad apropiado para muestras biológicas (triple envase).

Deben identificarse como muestras para detección de nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 o COVID19.

No deben venir junto muestras para otras patologías. Todas las muestras que se obtengan para las investigaciones de laboratorio se deben considerar altamente infecciosas, y el personal de atención sanitaria que recojan o transporten muestras clínicas deben apearse rigurosamente a las directrices sobre prevención y control de infecciones, y a las reglamentaciones nacionales o internacionales correspondientes al transporte de mercancías peligrosas (sustancias infecciosas) para reducir al mínimo la posibilidad de exposición a agentes patógenos. (<https://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/en/>).

Tabla 1. Tipo de muestras y sus características

Tipo de muestra	Materiales para toma de muestra	Transporte	Conservación	Observaciones
Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo.	Torundas floculadas de dacrón/poliéster. *	4 °C.	≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C.	Los hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos deben conservarse en el mismo tubo para aumentar la carga vírica. Los hisopos a utilizar deben ser de torunda de nylon, dacrón o viscosa con manguito plástico. Los mismos se deberán sumergir en 2 ml de medio de

				transporte para virus o en su defecto 2 ml de solución salina de uso parenteral. Deberán ser contenidos en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético.
Lavado broncoalveolar (BAL)	Recipiente estéril*	4 °C	≤48 horas: 4 °C >48 horas: -70 °C	Deberá ser contenido en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético.
Aspirado (endo) traqueal, aspirado nasofaríngeo o lavado nasal.	Recipiente estéril.*	4 °C	≤48 horas: 4 °C >48 horas: -70 °C	Deberá ser contenido en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético.
Espuito.	Recipiente estéril.	4 °C.	≤48 horas: 4 °C >48 horas: -70 °C	Debe cerciorarse de que la muestra provenga de las vías respiratorias bajas. Deberá ser contenido en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético.

Tejidos de biopsia o autopsia, en particular pulmonares.	Recipiente estéril con medio salino.	4 °C.	≤24 horas: 4 °C >24 horas: -70 °C.	
Suero	Tubos separadores de suero (en adultos: obtener 3-5 ml de sangre entera).	4 °C.	≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C.	Se deben obtener muestras pareadas:• fase aguda - primera semana de enfermedad convalecencia - 2 a 3 semanas después.
Sangre entera.	Tubo de recogida.	4 °C.	≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C.	Para detectar antígenos, en especial durante la primera semana de enfermedad.
Orina.	Recipiente para orina.	4 °C.	≤5 días: 4 °C. >5 días: -70 °C.	

Nota: Elaboración propia (2020). *Al transportar las muestras para la detección viral, utilizar MTV (medios de transporte de virus) que contengan suplementos antifúngicos y antibióticos.

En los procedimientos con una mayor probabilidad de generar aerosoles o gotas, se debe utilizar una cabina de Bioseguridad certificada Clase II Tipo A1 o A2, o tomar precauciones extras para asegurar una barrera entre la muestra y el personal. Ejemplos de estas prevenciones adicionales incluyen equipo de protección personal (EPP), como máscara quirúrgica o protector facial, u otras barreras físicas como un protector contra salpicaduras; tazas de seguridad

centrífugas, y rotores de centrífuga sellados para minimizar el riesgo de exposición al personal de laboratorio (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/biosafety-faqs.html>).

Es importante mencionar que para el cultivo viral se necesitan medidas de bioseguridad reforzadas, condiciones de BSL3. Las muestras deben tener una copia de la ficha epidemiológica respectivo a un caso sospechoso, con toda la información que se solicita.

Debe contener la siguiente información:

- Información personal del paciente: nombre, fecha de nacimiento, sexo y domicilio, número de identificación, u otra información útil (por ejemplo, número del paciente en el hospital, número de identificación a efectos de vigilancia, nombre del hospital, dirección del hospital, número de habitación, nombre e información de contacto del médico, nombre y dirección del destinatario del informe).

- Fecha y hora de la toma de la muestra
- Sitio anatómico y localización de toma de la muestra.
- Pruebas que se solicitan
- Síntomas clínicos e historia pertinente del paciente (antecedentes de viajes, o contacto con otras personas con las que estuvo en zonas de circulación comunitaria del virus, en particular, vacunas y tratamientos antimicrobianos recibidos, información epidemiológica, factores de riesgo).

Diagnóstico de COVID-19

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, se da a través de la detección del genoma viral por medio de técnicas de biología molecular, como lo es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o RT-qPCR. Esta técnica es utilizada sobre muestras denominadas de elección mencionadas anteriormente (secreciones de las vías aéreas superiores e inferiores (como son los hisopados nasofaríngeo y orofaríngeo, el esputo, el aspirado nasofaríngeo y el lavado bronco-alveolar), que son tomadas de individuos que cumplen con el criterio de caso sospechoso, según la definición del Ministerio de Salud. (<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/Definicionde-caso>).

Debido que el virus SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus, que fue referido como el agente causal del COVID-19 el 7 de enero del 2020, previamente al conocimiento de la secuencia completa del genoma viral, fue posible diseñar los ensayos empleados para su detección, que fueron inicialmente ensayos estandarizados en institutos de diferentes países del mundo, y cuyos protocolos están disponibles y publicados en la página de la OMS:

(<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratoryguidance>). Los ensayos disponibles se mencionan en la tabla 2.

Tabla 2. Ensayos utilizados en diversos países

País	Instituto	Gen viral amplificado
China	China CDC	ORF1ab y N
Alemania	Charité	RdRP, E, N
Hong Kong SAR	HKU	ORF1b-nsp14, N
Japón	Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Virología III	Pan-corona y múltiples blancos, proteína S
Tailandia	Instituto Nacional de Salud	N
Estados Unidos	CDC	Tres blancos en el gen N
Francia	Instituto Pasteur, París	Dos blancos en RdRP

Nota: Elaboración propia (2020).

Cada metodología, incluyendo los protocolos y secuencias de los iniciadores se encuentran de forma detallada en los siguientes links:

- China CDC Primers y sondas para la detección del 2019-nCoV (24 de enero del 2020).
- Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT-PCR – Charité, Berlin Germany (17 de enero del 2020).
- Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases by RTPCR – Hong Kong University (23 de enero del 2020).
- PCR and sequencing protocol for 2019-nCoV - Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thailand (actualizado el 28 de enero del 2020).
- PCR and sequencing protocols for 2019-nCoV- National Institute of Infectious Diseases Japan (24 de enero del 2020).
- US CDC Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus (28 de enero del 2020).

- US CDC panel primer and probes– U.S. CDC, USA (28 de enero del 2020).
- Real-time RT-PCR assays for the detection of SARS-CoV-2 Institut Pasteur, Paris (2 de marzo del 2020).

Sin embargo, el CDC de EEUU ha elaborado un kit de laboratorio llamado “Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time Reverse Transcriptase (RT)-PCR Diagnostic Panel”. Este ensayo se ha diseñado para ser utilizado con el equipo de PCR en tiempo real Applied Biosystems 7500 Fast DX Real-Time PCR con el software SDS 1.4. El CDC ha dispensado este ensayo a varios laboratorios del mundo, y fue el único aprobado inicialmente en Argentina por el ente regulador ANMAT cuando se detectaron los primeros casos en Costa Rica.

Para la fecha del 21 de marzo del 2020, el ANMAT comunicó a los profesionales e instituciones de la salud, la lista actualizada de los nuevos ensayos comerciales de uso *in vitro* para detección o diagnóstico directo de SARS-CoV-2, que se encuentran autorizados en el entorno de la emergencia sanitaria ante dicha administración nacional. Dentro de este grupo se encuentran los que se muestran a continuación:

Tabla 3. Ensayos utilizados en diversos países

Importador	Test	Marca (origen)	Método
Altona Diagnostics Argentina	RealStar® SARS-CoV-2 RTPCR Kit 1.0	Altona Diagnostics Argentina GmbH (Alemania)	Real Time RT-PCR
Becton Dickinson Argentina SRL	VIASURE SARS-CoV-2 Real Time PCR Detection Kit	Certest Biotec (España)	Real Time RT-PCR
Biodiagnostico S.A.	GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit (Código IFMR-45)	Gene Finder (Corea)	Real Time RT-PCR
Bioars S.A.	VIASURE SARS-CoV-2 Real Time	Certest Biotec (España)	Real Time RT-PCR

	PCR Detection Kit (Código VS- NCO206L)		
Bioars S.A.	Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit v2 (Código AVCOW5)	Anatolia Diagnostics and Biotechnology Products Inc.	Real Time RT-PCR
Invitrogen Argentina S.A.	1.- TaqMan 2019- nCoV Assay Kit v1 (SKU A47532)	Applied Biosystems (USA)	Real Time RT-PCR
Invitrogen Argentina S.A.	2.- TaqMan 2019- nCoV Control Kit v1 (SKU A47533)	Applied Biosystems (USA)	Real Time RT-PCR
Productos Roche S.A.Q. e I.	1- Modular Wuhan CoV E-gene	TIB MolbiolSyntheselabor GmbH	Real Time RT-PCR
Productos Roche S.A.Q. e I.	2- Modular Wuhan CoV RdRPgene	TIB MolbiolSyntheselabor GmbH	Real Time RT-PCR
Productos Roche S.A.Q. e I.	3- Modular Wuhan CoV N-gene TIB	TIB MolbiolSyntheselabor GmbH	Real Time RT-PCR
Donadas por el gobierno Chino	Real-time fluorescent RT- PCR kit for detecting 2019- nCoV	BGI Europe A/S, Dinamarca (elaborado en China)	Real Time RT-PCR

NOTA: Elaboración propia (2020). Advertencia: el listado de reactivos de diagnósticos aprobados que figura en el documento corresponde a la fecha de emisión. Para acceder al listado de reactivos actualizados, dirigirse a: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-para-deteccion-covid-19>

Es importante recalcar que, en caso de enfermedad grave o progresiva, un único resultado negativo en una prueba para la detección del virus SARS-CoV-2 (especialmente si se ha realizado a partir de una muestra de las vías respiratorias superiores) no es considerada para excluir la posibilidad de una infección. Por lo que es recomendable repetir el estudio en una muestra de las vías respiratorias inferiores. De tal modo que, un resultado positivo por un patógeno alternativo no descarta necesariamente la posibilidad de una coinfección.

(https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/)
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178252/WHO_MERS_SUR_15.2_eng.pdf;%20sequence=1; https://www.who.int/ihr/publications/WHO_CDS_CSR_EDC_2000_4/en/).

Tratamiento

La Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicó el 19 de marzo el inicio de un ensayo clínico de alcance global, nombrado SOLIDARIDAD, con el fin de evaluar la efectividad de fármacos con potencial efecto terapéutico para la enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19). El ensayo comprende varios miles de pacientes en docenas de países y apunta al 15% de pacientes con COVID-19 que sufren enfermedad severa. Los medicamentos que serán evaluados son los cuatro valorados como los más propicios: el antiviral experimental llamado remdesivir (análogo de nucleótido que podría actuar como inhibidor de la RNA polimerasa viral); cloroquina e hidroxicloroquina, medicamentos utilizados en enfermos de malaria o individuos que viajan a zonas endémicas de malaria y paludismo (cuyo mecanismo de acción es elevar el pH de los endosomas tardíos e interferir en el proceso de entrada del virus a la célula hospedadora); una combinación de dos fármacos para VHI: lopinavir y ritonavir, utilizados desde hace mucho tiempo para tratar las infecciones con VHI, y cuyo mecanismo de acción como inhibidores de proteasas, y finalmente estas combinadas con interferón-beta, una glicoproteína celular que media la respuesta inmune innata, y degrada ARN virales, y puede contribuir a frenar la infección. (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).

Vacunas contra Coronavirus

Vacunas contra coronavirus humanos.

Los antecedentes más cercanos a desarrollos de vacunas vinculados con coronavirus humanos son las relacionadas con las epidemias de SARS y MERS. Poco tiempo después de los brotes de SARS, se comenzaron los estudios sobre las capacidades inmunogénicas de las distintas

proteínas del virus para su probable uso en el desarrollo de vacunas. Uno de estos trabajos especificó que las respuestas de anticuerpos de individuos recuperados de la infección tenían como blanco una zona muy rica en epitopes en la región S2 dentro de la glicoproteína de las espículas del virus, la cual se determinó como sitio inmunodominante. (Zhong *et al.*, 2005).

Estos anticuerpos eran capaces de neutralizar el SARS-CoV. Antes bien, otras proteínas del virus (la de matriz, M, y la de envoltura pequeña, E) mostraban poca capacidad para inducir respuestas de anticuerpos específicos. Se observó que en los individuos vacunados la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra la región S2 era variable, garantizando la hipótesis de que probablemente la respuesta celular específica (de linfocitos T citotóxicos CD8+) también produjera un rol importante en la protección de esos pacientes (Gao *et al.*, 2003).

A partir del brote de MERS-CoV se comenzaron diferentes desarrollos de candidatos vacunales específicos, los cuales, en su mayoría, aún están en etapas de prueba preclínica. Los proyectos que actualmente se encuentran en desarrollo reúnen vacunas basadas en vectores virales, vacunas de ADN, vacunas de subunidad, basadas en partículas similares a virus (VLP), y también las tradicionales, como vacunas a virus completo inactivado (IWV) y vacunas vivas atenuadas. (Yong *et al.*, 2019). En la actualidad solo existe un estudio clínico publicado sobre una vacuna para el MERS-CoV, que ha superado la Fase I de evaluación clínica. La vacuna contiene ADN plasmídico codificando la glicoproteína S del virus, y fue elaborada por GeneOne Life Science & Inovio Pharmaceuticals (Modjarrad *et al.*, 2019).

La vacuna concluyó ser segura para su aplicación y registrando seroconversión en el 86 % y 94 % de los individuos después de dos y tres dosis, respectivamente. Además se logró detectar anticuerpos neutralizantes en el 50 % de los individuos, y respuestas de linfocitos T específicas en el 71 % y 76 % de los individuos, luego de dos o tres dosis vacunales, respectivamente.

Con respecto a las vacunas contra el SARS-CoV, se tienen registros de dos candidatos que alcanzaron la fase I de ensayos clínicos. Una de ellas, se trata de una vacuna basada a ADN correspondiente a la glicoproteína S del virus, y desarrollada por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de EEUU. Los autores reportaron buena tolerancia a la vacuna y la inducción de anticuerpos neutralizantes y respuestas celulares adaptativas (CD4+y CD8+) contra el virus en pacientes vacunados, luego de tres dosis de la vacuna. (Martin *et al.*, 2008). Por otro lado, otro candidato desarrollado en China y basado en una formulación de virus inactivado,

también reportó buena tolerancia a la vacuna y la inducción de anticuerpos específicos a partir del día 42 y luego de la segunda vacunación. (Lin *et al.*, 2007).

Candidatos vacunales para el SARSCoV-2.

Luego de la aparición del SARS-CoV-2, se elaboraron aproximadamente de 15 candidatos potenciales para vacunas a nivel mundial. Las vacunas consisten en diversas tecnologías, que incluyen la administración del ARNm de proteínas de la superficie viral, vacunas génicas, nanopartículas, vacunas sintéticas, a subunidades y a virus modificados. Se creó que la mayoría de los candidatos demorará aproximadamente un año en iniciar los ensayos clínicos de fase I, que es la primera etapa para lograr obtener una vacuna (véase la tabla 2). Las vacunas que son una excepción son las financiadas por la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) y desarrolladas por Inovio, The University of Queensland y Moderna, Inc., respectivamente, los cuales procuran probar clínicamente las vacunas experimentales en aproximadamente 16 semanas. (Pang *et al.*, 2020).

Desafíos bioéticos para el desarrollo de las vacunas para el SARSCoV-2

Uno de los aspectos cruciales de la inmunidad generada por las vacunas contra los coronavirus es la probabilidad de que la inducción de anticuerpos contra la proteína S provoque un aumento en la infección, e incluso el agravamiento de la sintomatología. Este efecto ya había sido prematuramente referido para coronavirus felinos, y es similar al observado con el virus dengue, el virus de la fiebre amarilla y el virus de la inmunodeficiencia humana. Varios estudios evidenciaron que anticuerpos específicos eran capaces de acrecentar la capacidad del SARS-CoV de infectar células humanas que no expresan el receptor del virus, por ejemplo las células mononucleares de sangre periférica y los macrófagos derivados de monocitos. (Yip *et al.*, 2016). Algunos autores también refieren un aumento de la infección inducida por anticuerpos vacunales como resultado de su concentración. En otras palabras, en tanto las altas concentraciones de anticuerpos contra SARS-CoV eran capaces de neutralizar la infección, los sueros diluidos, por el contrario, aumentaban significativamente la capacidad de infección por SARS-CoV medida en ensayos *in vitro*. (Wang *et al.*, 2014).

Trabajos subsiguientes indicaron que hay un umbral de ocupación de anticuerpos en el virus y que, dependiendo de ese umbral, los anticuerpos podrían neutralizar el virus o, por en su defecto, aumentar su capacidad infectiva. Particularmente, los anticuerpos de mayor afinidad con gran capacidad neutralizante son capaces de inhibir la infección a un nivel de ocupación menor, entre

tanto los anticuerpos débilmente neutralizantes se unen a epítopos diferentes, y necesitan una ocupación mucho mayor sobre la partícula viral para neutralizar la infectividad. Entre tanto, si la ocupación de anticuerpos cae por debajo del umbral de neutralización, puede aumentarse la capacidad infectiva por anticuerpos (antibody-dependent enhancement, ADE).

Este resultado fue particularmente detectado sobre células mononucleares y macrófagos procedentes de monocitos, en los que el virus podía ingresar a través de los receptores de los fragmentos constantes de los anticuerpos (Fc γ R). Otros estudios proponen que la ADE dependiente de los receptores de anticuerpos podría no ser el único mecanismo para aumentar la infección mediada por anticuerpos, tal como se describió para el virus del dengue. (Huang *et al.*, 2006). En el caso peculiar del modelo de infección del SARS-CoV en primates no humanos, se lograron identificar algunos péptidos de la glicoproteína S que pueden impulsar simultáneamente anticuerpos con funciones distintas, brindando protección por medio de la neutralización y/o provocando el aumento de la capacidad infectiva del virus. (Wang *et al.*, 2016).

Respecto al nuevo virus, SARS-CoV-2, no se cuenta aún con información suficiente para estudiar si es probable que pueda acontecer un fenómeno parecido al que se observa con SARS CoV. Al tomar estos resultados conjuntamente, y constando que la inducción de niveles variables de los anticuerpos neutralizantes (incluyendo niveles bajos) es un fenómeno favorable en el contexto de la vacunación masiva de la población general, estas consideraciones deberían ser tomadas en cuenta y analizadas profundamente, como un aspecto más de evaluación de los ensayos clínicos de las vacunas candidatas.

Aspectos inciertos con respecto a las Vacunas de SARSCov-2

A pesar de la velocidad en la producción de las vacunas ha generado optimismo frente a la pandemia, existen algunos aspectos sobre los que aún no hay información suficiente:

- a) su seguridad,
- b) la manera de cómo funcionan en las personas mayores, grupo de población que a veces responde menos a las vacunas, debido a la ralentización del sistema inmunológico que ocurre con la edad (Nature, 2020),
- c) su eficacia para prevenir enfermedades graves,
- d) la duración de la protección, cuestión que seguirá siendo incierta hasta que exista evidencia empírica,

e) si previenen la transmisión del SARSCoV-2 o solo protegen contra la enfermedad o, incluso, solo contra la enfermedad grave. (The Lancet, 2020).

También hay incertidumbres sobre la capacidad de los desarrolladores para producir la cantidad indispensable para cubrir a la población mundial. Se considera que AstraZeneca, Pfizer y Moderna, en conjunto, cuentan con una capacidad total para producir 5.3 mil millones de dosis durante el 2021, que podrían servir para vacunar a entre 2.6 mil millones y 3.1 mil millones de personas (dependiendo de si la vacuna de AstraZeneca se administra en dos dosis o en una y media). Respecto a las autoridades rusas, la vacuna de Gamaleya podría cubrir a otros 500 millones de personas por año fuera de Rusia a partir de 2021, aunque no se ha mostrado la capacidad dentro de ese país. En todos estos casos, e incluso en aquellos en los que todavía no se comunican los resultados finales, han sido preordenados por diferentes países volúmenes de vacunas que exceden la capacidad de producción declarada por los desarrolladores. (Mullard, 2020).

Un contratiempo más que podría afrontar es que las vacunas no sean distribuidas de manera equitativa entre los distintos países. De acuerdo con las capacidades de producción que los mismos desarrolladores han anunciado:

La mitad de las vacunas que producirán AstraZeneca, Pfizer, Moderna y Gamaleya ya han sido reservadas por 32 países: de los cuales 27 pertenecen a la Unión Europea y cinco países más, desarrollados, que en conjunto, representan alrededor del 13% de la población mundial. (OXFAM, 2020).

Si se toman en cuenta las seis vacunas con los resultados aún no anunciados, la proporción que comprarán esos mismos países se mantiene en el 50%. Las dosis preordenadas por los países alcanzan a cubrir distintas proporciones de su población (de más del 100% a porcentajes mínimos). Hay muchos países que hasta el momento no han preordenado. (Mullard, 2020).

Al estimar las órdenes de precompra para todas las vacunas en desarrollo, Canadá lidera la cantidad de dosis per cápita que ha preordenado, casi 9; Estados Unidos de América promedia 2.2 dosis por persona, y México cerca de 2 dosis. (Mullard, con datos de Airfinity del 19 de noviembre). Si bien esto parece información prometedora, en realidad no se conoce si las compras previstas se consolidarán, cuáles serían los plazos de entrega, y cuántas personas se cubrirían de acuerdo con el volumen de la concesión que se concrete en cada caso, pues debe recordarse que son indispensables dos dosis en la mayoría de las vacunas.

La OMS y otras organizaciones, junto con los gobiernos de algunos países, científicos, sociedad civil y sector privado, desarrollaron la plataforma COVAX “la cual busca garantizar que las personas en todos los rincones del mundo tengan acceso a las vacunas COVID-19 una vez que estén disponibles, independientemente de su riqueza” (OMS, 2020b); en América Latina COVAX se apoyará en el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), mecanismo de cooperación solidaria que se encuentra en funcionamiento desde hace más de 30 años y que ha permitido a varios países de la región adquirir vacunas y suministros afines. (OPS, 2020).

En COVAX se valora que vacunar al 20% de la población de Latinoamérica contra la Covid-19 tendrá un costo mucho mayor a los 2 mil millones de dólares (OMS, 2020c), que es la cantidad recaudada hasta noviembre de 2020; será necesario reunir 5 mil millones más para el 2021. Pfizer y Moderna aún no han llegado a acuerdos con COVAX para suministrar vacunas, aunque Pfizer ha emitido una manifestación de interés al respecto.

Disposiciones de la Vacunación

La OMS ha declarado una serie de recomendaciones y lineamientos para que los gobiernos nacionales ejecuten campañas masivas de vacunación una vez que se apruebe la distribución y aplicación de ciertas vacunas. Aunque, las compañías farmacéuticas han anunciado que están listas para distribuir las primeras dosis prácticamente de forma inmediata, a cada país le corresponderá decidir qué sectores de la población y en qué orden las recibirán. En ese sentido, la OMS/OPS han publicado un par de guías técnicas para orientar a los gobiernos, entre las que destacan:

Las “Orientaciones para la planificación de la introducción de la vacuna contra la COVID-19”, difundidas en julio de 2020, con el propósito de que los países identifiquen los elementos claves que deben fortalecer para la posible implementación de planes nacionales de vacunación para la COVID-19. Entre las recomendaciones principales se encuentran (OPS, 2020):

1) Fijar metas de vacunación valorando la situación epidemiológica, las poblaciones que corren mayor riesgo y el acceso a la vacuna, con el fin de proteger la integridad del sistema de salud y la infraestructura para la continuidad de los servicios esenciales. Se propone vacunar inicialmente a los trabajadores de salud de todos los niveles de atención y de otros servicios esenciales;

2) revisar la legislación vigente, a fin de poner en funcionamiento leyes que favorezcan la toma de decisiones en materia de COVID-19 y la adquisición de vacunas, entre otros temas;

3) los países deberán implementar los lineamientos técnicos que definan los grupos prioritarios para la vacunación y las metas a nivel nacional, subnacional y local (la OMS sugiere calcular la población en riesgo a fin de eficientizar la estrategia);

4) valorar las necesidades preliminares de vacunas (tomar en cuenta escenarios para esquemas con una y dos dosis), jeringas e insumos, considerando los datos de los planes nacionales para la vacunación de los distintos grupos de riesgo; y,

5) definir la población meta a vacunar, por objetivos y grupos de mayor prioridad a nivel nacional, departamental, distrital o municipal; por barrios, colonias o comunidades, entre otros. Además, se propone definir las fases de la campaña según la disponibilidad de la vacuna.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo consta de la aplicación de los conocimientos metodológicos con los que se pretende desarrollar el tema en investigación, y se describirá el tipo de información que se considerará importante, y la manera como se recolectó la misma para desarrollar la metodología.

Enfoque de la investigación

Este trabajo de investigación tiene un enfoque cualitativo de tipo revisión bibliográfica internacional por medio de un análisis de documentos. Para comprender un poco más sobre el tema, Hernández *et al.* (2014) dicen que el enfoque cualitativo va a utilizar la recolección y el análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar las nuevas interrogantes que se presenten en el proceso de interpretación. (p. 40). El enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos.

Diseño metodológico

El diseño de esta investigación es documental, que se extrae desde el tipo de investigación narrativa y no experimental; además es transversal; es decir, se toma un tiempo determinado para hacer el estudio no experimental.

El diseño narrativo busca recolectar datos sobre historias ya vividas o experiencias determinadas por personas para poder describirlas y analizarlas. Este tipo de diseño muchas veces señala que es un esquema de investigación, pero también es una forma de poder intervenir, ya que al contar una historia ayuda a aclarar dudas que no han sido resueltas. Este tipo de investigación se usa cuando el objetivo es evaluar una sucesión. (Salgado, 2007).

Con esta tesis, se pretende proporcionar información relevante sobre hechos ocurridos en el pasado con respecto a los procesos bioéticos que fueron utilizados en las fases experimentales y de comercialización de las vacunas VPH y AH1N1, siguiendo una línea de tiempo por medio de análisis de bibliografías; es decir, una profundización de los hechos por medio de las bibliografías de los procesos antes mencionados en cada una de las vacunas, y de forma individual.

De acuerdo a lo anterior, los autores Hernández *et al.* (2014) mencionan que el diseño de tipo narrativo proporciona información de historias sobre procesos, hechos, eventos y experiencias, siguiendo una línea de tiempo, ensambladas en una narrativa general.

Criterios de inclusión

En esta investigación se utilizarán artículos, revistas, tesis, protocolos, entre otros, con un rango de hasta diez años, comprendiendo el periodo del 2010 al 2020, haciendo la excepción de algunas de ellas que son de años anteriores, ya que aportan información valiosa en esta investigación; dichos artículos son tanto en idioma inglés como en español. Se utilizarán aquellos artículos u otras fuentes de información que estén dentro de este periodo, y que contengan información sobre Bioética y vacunas en su fase clínica experimental y comercialización.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos y publicaciones que no tengan relación alguna con el tema y que puedan comprometer la veracidad de la información recopilada, la cual pueda provenir de bases de datos poco confiables, o que estén en otro idioma diferente al español o inglés.

Fuentes de información

Una fuente de información es todo aquello que proporciona datos para reconstruir hechos y las bases del conocimiento. Las fuentes de información son un instrumento para el conocimiento, la búsqueda y el acceso de a la información. (Maranto y Rodríguez, 2015).

Entre las fuentes que se recabaron para los fines de la presente investigación, se dividen en tres grupos: fuentes primarias, fuentes secundarias y fuentes terciarias, las cuales funcionan para dar soporte académico y como fuentes valiosas para el estudio documental sobre el tema tratado.

Fuentes primarias.

Según Maranto y Rodríguez (2015), las fuentes primarias son las que contienen la información más relevante para una investigación; es decir, que es información directa y original que no ha sido manipulada o interpretada por otras personas. Las fuentes de información primarias utilizadas para esta investigación fueron tomadas de tesis publicadas relacionadas con temas de bioética y vacunas, artículos científicos, libros, publicaciones de revistas científicas, documentos oficiales tales como las normativas de la CCSS y foros.

Fuentes secundarias.

Este tipo de fuentes son las que ya han procesado información de una fuente primaria. El proceso de esta información se pudo dar por una interpretación, un análisis, así como por la extracción y reorganización de la información de la fuente primaria. (Maranto y Rodríguez, 2015).

Fuentes terciarias.

Este tipo de fuentes es el de las que recopilan fuentes de información primarias o secundarias. Estas fuentes son utilizadas para buscar datos o para obtener una idea general sobre algún tema; algunas son: bibliografías, almacenes, directorios, donde se encuentran la referencia de otros documentos, que contienen nombres, títulos de revistas y otras publicaciones. (Maranto y Rodríguez, 2015).

Para la realización de esta tesis se hizo un análisis exhaustivo de las fuentes bibliográficas, tomando en cuenta todas aquellas que cumplen con los criterios de inclusión establecidos, que fueran de fuentes confiables y con un punto de vista científico, con el fin de relacionar la utilidad de las mismas con el objetivo principal de esta investigación y establecer la claridad y profundidad del tema.

Métodos de investigación

Análisis documental.

Las técnicas documentales consisten en la identificación recogida y análisis de documentos relacionados con el hecho o contexto estudiado. En este caso se pretende compartir significados, no a través de las personas directamente, sino de sus producciones escritas, gráficos, entre otros. (Hernandez *et al.*, 2015 p. 128).

Análisis de contenido.

El análisis de contenido, en un sentido amplio, que es como se va a entender en este trabajo, es una técnica de interpretación de textos, ya sean escritos, grabados, pintados, filmados..., u otra forma diferente donde puedan existir toda clase de registros de datos, transcripción de entrevistas, discursos, protocolos de observación, documentos, videos,... el denominador común de todos estos materiales es su capacidad para albergar un contenido que leído e interpretado adecuadamente abre las puertas al conocimientos de diversos aspectos y fenómenos de la vida social. (Hernández *et al.*, 2015 p. 2).

Variables de la investigación

Categoría de Análisis.

Tabla 4. Matriz de codificación: investigación con enfoque cualitativo

Objetivo específico	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición conceptual
Identificar los criterios bioéticos utilizados para la aprobación de la fase clínica experimental de la vacuna pandémica A H1N1, para la valoración de los factores que pueden influir en la toma de decisiones de la nueva vacuna pandémica SARSCoV2 en su fase experimental.	Criterios bioéticos utilizados para la aprobación de la fase clínica experimental de la vacuna pandémica A H1N1.	Normas de bioética.	“Bioética: Estudio de los aspectos éticos de las ciencias de la vida (medicina y biología, principalmente), así como de las relaciones del hombre con los restantes seres vivos”. (RAE)
Describir los aspectos bioéticos empleados durante la fase	Aspectos bioéticos empleados durante la fase experimental.	Fases de bioética.	“Bioética: Estudio de los aspectos éticos de las ciencias de la vida (medicina y biología, principalmente),

<p>experimental de la vacuna VPH en Costa Rica y los criterios técnicos que influyeron en la Caja Costarricense del Seguro Social, para la adquisición de la vacuna VPH para su aplicación en la población costarricense.</p>			<p>así como de las relaciones del hombre con los restantes seres vivos”. (RAE)</p>
<p>Analizar de manera integral los principios de bioética relacionados con los procesos de experimentación y aplicación de las vacunas VPH y A H1N1, para hacer una valoración</p>	<p>Principios de bioética relacionados con los procesos de experimentación y aplicación de las vacunas VPH y A H1N1.</p>	<p>Procesos de experimentación y aplicación de vacunas.</p>	<p>“Principios: Norma o idea fundamental que rige el pensamiento o la conducta”. (RAE)</p>

<p>crítica con respecto a los que se están utilizando en la fase experimental de la vacuna del SARS-CoV2.</p>			
---	--	--	--

Fuente: Elaboración propia (2020).

Procedimiento de recolección y análisis de datos

Finalmente, para el proceso de recolección de datos se seguirán las siguientes fases:

Fase I. Búsqueda de información.

Se procede a realizar la búsqueda y lectura de artículos científicos que tengan estrecha relación con el presente tema de investigación, los cuales están disponibles en universidades, bibliotecas públicas y en bibliotecas virtuales conectadas a bases de datos como Direct Science, Medline y PubMed, Redalyc, SciELO, Dialnet, Latindex, Ebsco, Scopus, DOAJ, CENDEISSS, con el fin de hacer un análisis de los hechos y recabar información relevante sobre la bioética y la fase clínica experimental y la comercialización de las vacunas VPH y H1N1; además, se recaba toda la información obtenida sobre la fase clínica experimental de la actual vacuna contra el SARSCoV2.

Fase II: Agrupar información.

Se clasifica toda la información anteriormente recopilada, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Además, se verifica que se cuente con toda la evidencia científica para poder cumplir los objetivos propuestos.

Fase III: Aplicar criterios de inclusión.

Se agrupará cada uno de los artículos científicos seleccionados por los criterios de inclusión; se clasifican de acuerdo con la información de más relevancia y que se relaciona directamente con los objetivos planteados en el Capítulo I.

Fase IV: Análisis de la información.

Una vez clasificados todos los artículos científicos, se procede a analizar cada uno de ellos por medio de la agrupación de respuestas en un Microsoft Excel, para de esta manera obtener respuestas uniformes, con el propósito de plasmarlas dentro del análisis de los resultados para los fines de la presente investigación; en otras palabras, se van a extraer los hallazgos más importantes para poder apoyar los capítulos IV y V de la presente investigación.

Fase V: Resultados y conclusiones.

En cuanto a los resultados y conclusiones de esta investigación, se analizarán todos los aspectos tomados en cuenta en los capítulos anteriores, para intentar brindar la respuesta a la pregunta de la investigación que se planteó en el capítulo 1.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Toda investigación o experimentación que se realice en seres humanos debe hacerse con base en tres principios éticos básicos, los cuales son: el respeto a las personas, la búsqueda del bien y la justicia. Se está de acuerdo en general en que estos principios, que en teoría tienen igual fuerza moral, son los que guían una preparación minuciosa y a conciencia de los protocolos utilizados para desarrollar estudios científicos. En diferentes situaciones pueden expresarse de manera diferente, y también analizarse en forma diferente desde el punto de vista moral, y su utilidad puede dar lugar a decisiones o cursos de acción diferentes. “Las pautas presentes están orientadas a la aplicación de esos principios en los trabajos de investigación en seres humanos”. (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 1993, Ginebra).

Vacuna A H1N1

En relación con la vacuna A H1N1, según el interés que persigue esta investigación, basada en la evidencia encontrada en la bibliografía, se detalla lo referente a los aspectos bioéticos relacionados con la fase experimental de la vacuna, y como segundo aspecto a analizar está la Comercialización.

En el caso de la vacuna A H1N1, durante el desarrollo de esta investigación surgió un elemento importante a analizar, ligado a la declaratoria de Pandemia por parte de la OMS; este hecho fue el mayor cuestionamiento ético que hicieron los científicos y profesionales de salud, lo que provocó múltiples opiniones a favor y en contra de la declaratoria y fuertes críticas hacia la OMS y la Industria Farmacéutica, específicamente Novartis, por lo cual, antes de brindar un análisis de otros aspectos bioéticos sobre la fase clínica experimental, se describe a continuación el que se considera el principal aspecto bioético que puso las miradas de críticos sobre este hecho.

Declaratoria de la Pandemia.

Gérvas (2010a) hace una fuerte crítica sobre la forma en que las autoridades de la OMS transmitieron un mensaje casi apocalíptico sobre la enfermedad, poniendo en alerta máxima especialmente a la población de mujeres en estado gestacional. Refiere que la OMS, en junio del 2009 declaró la enfermedad causada por el virus de la gripe A H1N1 como una Pandemia categoría 6, donde se hablaba de las posibles “oleadas” de la enfermedad sin tener un fundamento científico para hacerlo; sin embargo, expone que en el mismo mes de junio y en julio de 2009, “se pudo valorar con conocimiento empírico que la gripe A (H1N1) era en realidad una gripe leve” (p. 133), con un bajo índice de mortalidad y morbilidad en comparación con la gripe porcina de 1978. Según

la estadística presentada por el autor, en el caso de las mujeres embarazadas, el índice de mortalidad era de tres de cada cien mil, lo que para él significaba una cifra “anecdótica”.

En otro artículo publicado por Gérvas (2010b), el autor vuelve a hacer una fuerte crítica a la forma en que se anunciaba, por parte de la OMS, la catástrofe que provocaría la enfermedad por el A H1N1; en una sección donde el autor nombra como predicciones y hechos, expone que la OMS esperaba una Pandemia grave desde el 2005 con la aparición de la gripe aviar, donde también anunció millones de muertes que resultaron únicamente en una de cifra de 250 personas fallecidas a nivel mundial; también hace referencia nuevamente a la comparación que la OMS hace de este virus con lo ocurrido en 1978 con el brote de “gripe A” proveniente de los cerdos, donde en esta ocasión, según el autor, “el remedio fue peor que la cura”, ya que la vacuna desarrollada e incluso mediada por el Presidente de los Estados Unidos, provocó una epidemia de la enfermedad de Guillain Barré, por lo que se vieron obligados a parar la campaña de vacunación. Para el autor el “pánico y la política gobernaron la respuesta a la gripe A de 1978”.

Relacionado con el efecto adverso (enfermedad de Guillain Barré), se explica que esta ocurrió por una decisión apresurada de vacunación sin los estudios adecuados. El autor Tuells (2007) hace referencia a que en Estados Unidos cuarenta millones de personas fueron vacunadas contra la gripe del cerdo, en respuesta al programa nacional de inmunización propuesto con base en la “predicción de una inminente epidemia” (p, 1); donde expone que durante ese mismo período se identificaron más de 500 casos del síndrome de Guillain-Barré entre las personas inmunizadas, lo que provocó 25 muertes. Estos son hechos que comprometen la seguridad de la vacuna.

Olmos (2015), en su “artículo Gripe A (H1N1): promoción de la pandemia, falta de ética médica y descrédito institucional”, también hace referencia a la falta de credibilidad de la OMS por la manera en que actuó para él, deliberadamente al dar un mensaje caótico con respecto a la enfermedad del A H1N1; también hace una crítica a los medios de comunicación, a los que responsabiliza por la promoción de enfermedades que realizaron durante la pandemia.

Este fue para muchos un hecho sin precedentes, el cual mostró una falta de ética, pues la manera en la que la OMS trató la Pandemia del virus A H1N1, provocó en la población mundial mucho pánico, cuando lo que se espera por parte de estas autoridades es un mensaje de precaución, pero enfocado no en el caos sino en la responsabilidad y cuidados que debe tener la población. La OMS juega un papel sumamente importante, la cual debería siempre seguir un régimen adecuado para el manejo de la información y manejo de crisis mundiales como lo son las pandemias.

Por otra parte, este hecho aportó una mancha más para historia de la vacunación y la falta de fiabilidad hacia las industrias farmacéuticas, generando miedo en la población que teme en muchos casos ponerse las vacunas y ponen en un riesgo aún mayor su vida.

Otros aspectos catalogados bioéticamente incorrectos, relacionados con la Vacuna AH1N1.

Otros aspectos que se suscitaron y fueron fuertemente criticados por algunos gobiernos e investigadores son, por ejemplo, el malestar expresado por la Unión Europea y el Consejo de Europa por la hiperreacción y la falta de claridad de las autoridades sanitarias sobre la gestión de la crisis de la gripe A, y porque la OMS niega los conflictos de interés de sus expertos con las industrias farmacéuticas, con la justificación de protección de su privacidad. Un ejemplo de ese conflicto de intereses se relaciona con Julie Gerberding, Directora del 2002 al 2009 de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (agencia oficial de EE.UU. que determina el uso de vacunas y otros tratamientos en epidemias y demás), quien en enero del 2010 pasó a ser presidente de la Sección de Vacunas de Merck. (Gérvas, 2010a).

Una de las características de la gestión de riesgo por parte de la OMS es la de suponer el peor escenario para optar por el “principio de precaución” y poder hacer uso de cientos de millones de euros y dólares alrededor del mundo para la preparación de la supuesta crisis (Pandemia de la gripe A), una “que fue básicamente creada por la propia gestión, incoherencia e irresponsabilidad de las autoridades sanitarias” (p. 8), utilizando el “principio de precaución” como una cortina de humo, anunciando una mortal segunda oleada de la gripe A. (Gérvas, 2010a).

Olmos (2015) hace una fuerte crítica referente a varios aspectos bioéticos en general, como lo son lo que él denomina “lobby farmacéutico” y su regulación, el control de la información por parte de la industria farmacéutica, dejando entre ver que existe un sesgo en las publicaciones que afectan el conocimiento biomédico, pues solo un 50% de los estudios de investigación son publicados; también menciona la “corrupción legal”, el conflicto de intereses, y muestra de forma ejemplificada los casos de corrupción que se han presentado en la historia de la industria. Hace mención también del marketing usado por la industria farmacéutica, y sugiere que los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica no son de investigación, sino más para ser utilizados en el marketing de la vacuna.

Según el autor Olmos (2015), se puede definir “lobby” como un anglicismo usado con normalidad en el idioma español. El término “lobby” se puede traducir como un grupo de presión y se refiere a aquellos colectivos que intentan influir sobre los representantes políticos. Navarro, (2015) explica que paralelamente al Poder Legislativo y Ejecutivo hay entidades y organizaciones que tienen un gran poder económico, e intentan influir en la clase política en beneficio de sus intereses económicos o estratégicos. Referente a esto, los medios de comunicación hablan habitualmente del lobby farmacéutico, el industrial, el armamentístico o el hotelero, entre otros muchos sectores.

Olmos (2015) expone otro de los aspectos relacionados con la gripe A y a la vacuna, y específicamente al papel de los medios de comunicación durante la crisis, donde explica que por ejemplo en España los medios de comunicación tuvieron un comportamiento alarmista, en comparación con los otros medios de los demás países europeos, por medio de un análisis de los titulares y cintillos de las cabeceras de las páginas, que contienen la información sobre la enfermedad en los cinco diarios españoles de mayor difusión. En América, también en la información brindada por los medios de comunicación, en general, se evidenciaba que la prensa daba un enfoque lleno de angustia por los afectados por el virus, destacaba terminología alarmista junto con fotografías que mostraban situaciones extraordinarias, como el uso generalizado de mascarillas y el cierre de restaurantes y colegios.

Rodríguez y Ortuño (2013) realizaron el análisis, desde abril del 2009 hasta agosto del 2010, de 1036 unidades de información de la prensa escrita española cuando la pandemia declarada por la OMS tuvo fin, llegando a la conclusión de que más del 60% las fuentes institucionales u oficiales empleadas por los medios de comunicación provenían de la OMS, lo que se traducía en el riesgo de brindar información que correspondía a intereses privados y no al interés general, identificando así una clara estrategia de la industria farmacéutica, que tenía un grupo de personas dentro de la OMS y que, por medio del Comité de Emergencias, se encargaba de tomar decisiones de carácter vinculante para los países miembros de la OMS, mediante las campañas de comunicación, ya que 5 de los 16 miembros del CE de la OMS tenían vínculos con las principales farmacéuticas encargadas de la producción, desarrollo y venta masiva de los medicamentos y vacunas que se distribuían a todos los países.

Por otra parte, Foulkes (2010) en su artículo publicado en la BBC, reconoce que la OMS ocultó la contratación de expertos que se vinculaban con las farmacéuticas para que redactaran las

guías sobre “Las futuras Pandemias”, además de que nunca fue posible conocer los integrantes del Comité encargado de la Pandemia. Se refiere también a las declaraciones dadas por parte del portavoz de la OMS Gregory Hartl, quien refirió que los nombres de los miembros fueron ocultados para evitar que “alguien ejerciera presión indebida sobre ellos cuando están tomando decisiones que tienen efectos sociales y económicos”. Para el autor de este artículo, esta es “una medida ingenua y contraproducente” por parte de la OMS.

Los aspectos a los cuales se hace referencia en los párrafos precedentes, se podrían catalogar como bioéticamente incorrectos; estos hechos se suscitaron antes, durante y después de la Pandemia de la gripe A, y aunque en los artículos mencionados anteriormente no se habla concretamente de las vacunas como tales, se exponen situaciones que de una u otra forma provocan un estrecho nexo con el desarrollo, los estudios clínicos, la aplicación y la comercialización de la misma, mediada por la corrupción que en apariencia se presentó desde los inicios de la pandemia para satisfacer los intereses de unos pocos y no la de la población en general, utilizando el “principio de precaución” como justificación de decisiones erróneas.

Este tipo de hechos lamentablemente tienen un impacto negativo a nivel global, ya que dejan evidencia de cómo la corrupción ha llegado a tocar las más altas esferas de la industria y de organizaciones como la OMS; no debería llegar a ese nivel y mucho menos en instituciones y organizaciones que tienen como fin principal resguardar la vida y la integridad de los seres humanos. El efecto consecuente a todos los hechos suscitados provocó pánico en la población, conllevó a países a tener gastos extraordinarios para la compra de las vacunas, se permitió a los medios de comunicación de algunos países a tener un comportamiento alarmista en sus publicaciones, las cuales carecían de fundamento científico, infundiendo inseguridad y temor a las personas; pocos fueron los beneficiados con este lamentable capítulo en la historia de las vacunas llamado Pandemia de A H1N1.

Lo ideal en este caso es que, por medio de la experiencia, se puedan mejorar todos los procesos que conllevan la creación de una vacuna en tiempos de crisis, recordando siempre los principios básicos de la Bioética: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia, los cuales se derivan inicialmente de juicios ponderados de la moral común y de la tradición médica.

Aspectos Bioéticos de la fase clínica experimental.

Efectos adversos y seguridad de la Vacuna contra A H1N1.

Con respecto a aspectos bioéticos relacionados con la fase clínica experimental de la vacuna del A H1N1, los efectos adversos reportados no se proporcionaron durante la fase experimental de la vacuna, sino más bien durante su aplicación ya aprobada; se encontró una estrecha relación de la vacuna con un efecto de narcolepsia, la cual se presentó en un porcentaje de la población vacunada, y no fue reportada dentro de los informes de efectos adversos de la vacuna, lo cual ponía en riesgo la seguridad de los pacientes que presentaron este efecto. A continuación, se mencionan algunos de los estudios y artículos que expusieron dicha situación de seguridad con respecto a la vacuna Pandemrix.

En una publicación del 20 de setiembre del 2018, hecha por Peter Doshi, editor asociado de la prestigiosa revista The BMJ (British Medical Journal), se expone que ocho años después de la Pandemia por Influenza A, se presentó una demanda a la Farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) por los efectos adversos de narcolepsia que provocó la vacuna Pandemrix; esta demanda abrió los portillos para que se reportaran decenas de informes internos que suscitaban problemas con la seguridad de la vacuna, cuestionando la falta de transparencia durante la emergencia. (Doshi, 2018).

Las señales del problema que se presentaron con Pandemrix surgieron por medio de informes posteriores a la comercialización, y fueron por narcolepsia, principalmente entre niños y adolescentes. Se realizaron estimaciones de que más de 1300 personas se han visto afectadas entre los aproximadamente 30 millones de vacunados en toda Europa, incluyendo alrededor de 100 familias en el Reino Unido; existe la posibilidad de este efecto adverso esté estrechamente relacionado con el adyuvante AS03, una emulsión de aceite en agua que contenía para aumentar la eficacia, utilizado en la vacuna Pandemrix y en Arepanrix, ambas desarrolladas por GSK. Sin embargo, según el autor de este artículo GSK y la Agencia Europea de Medicamentos, que autorizó la vacuna Pandemrix, no han reconocido que la asociación con narcolepsia haya evidenciado ser causal, y que la investigación sobre el tema es incesante. (Doshi, 2018).

En España, en otro artículo publicado el 25 de setiembre del 2018 por el abogado especialista en comunicación y derechos en salud, el Lic. Miguel Jara, del Bufete Almodóvar & Jara, hace referencia a que tras la consulta solicitada por un cliente referente a los efectos adversos de la vacuna, realizaron una exhaustiva investigación, encontrándose con documentación sobre las

demandas que enfrentaba la farmacéutica GSK, donde la documentación proporcionaba datos relevantes sobre los efectos adversos de la vacuna Pandemrix, los cuales presentaban una tasa más alta que los de otras vacunas desarrolladas por la misma farmacéutica, pero en diferentes instalaciones (Arepanrix), entre los cuales se explica que la Pandemrix posee cuatro veces más la tasa de parálisis facial, ocho veces la de efectos adversos graves y nueve veces más la tasa de convulsiones.

Durante esta investigación se encontró evidencia, en artículos referentes principalmente al efecto adverso (narcolepsia) relacionada con la post inmunización con la vacuna Pandemrix. Es importante recalcar que la bioética tiene un fin particular y es el de crear conflicto, exponiendo situaciones que se consideran éticamente incorrectas, y en muchos casos son reveladas por científicos o profesionales en salud independientes que no tienen conflicto de intereses con las farmacéuticas.

Queda entonces expuesto por los autores que pudo existir una falta a la bioética por parte de los laboratorios de la farmacéutica GSK, al no brindar dentro de los informes de efectos adversos la posibilidad del riesgo de narcolepsia entre los efectos que podían presentar los pacientes post vacunación. Es casi improbable que entre todas las personas participantes de los ensayos clínicos no existiera ni un solo caso con narcolepsia reportado, lo que lleva a la conclusión hipotética de que se pudo haber ocultado la información sobre la posibilidad de desarrollar este efecto adverso.

Lo descrito anteriormente repercutió negativamente en la salud de cientos de personas (jóvenes principalmente), que reportaron dicho efecto secundario post vacunación, siendo las demandas en contra de la Farmacéutica GSK un aspecto desfavorable para la imagen y confiabilidad de la industria farmacéutica, produciendo un estado de desconfianza en la población en general, lo cual también refuerza la posición de los grupos antivacunas, que apoyan sus creencias en situaciones como las presentadas en este caso; sin embargo, ese extremismo se vuelve aún más perjudicial para la salud de los seres humanos, pues al no vacunarse pueden desarrollar una gran cantidad de enfermedades que son prevenibles con las vacunas.

Es irrefutable que las vacunas en su gran mayoría presentan un elevado grado de eficacia y seguridad, donde los efectos adversos son mínimos y los beneficios en la salud y la calidad de vida de las personas son invaluable, produciendo a su vez poblaciones más saludables, lo que conlleva a que haya países con bajos índices de mortalidad, que desde todas las perspectivas posibles

también benefician a la sociedad como tal y la economía crece, la imagen de los países aumenta y se vuelve de forma integral un beneficio colectivo en todos los ámbitos y para todos en general.

Comercialización.

Según los artículos referidos anteriormente, contienen la información suficiente para explicar y demostrar que existió una problemática ética alrededor de la Pandemia de la gripe A y la creación de las vacunas contra el virus A H1N1. Sería redundante colocar y explicar nuevamente cada uno de ellos, cuando de manera razonable se puede hacer una conjetura basada en los análisis anteriores, que muestran que efectivamente existió un conflicto de interés económico relacionado con la comercialización de las vacunas.

Queda demostrado, desde los hechos denunciados por los autores de los artículos que se exponen en este capítulo referente a la vacuna A H1N1, que desde los inicios de la Pandemia existían trazos de corrupción para poder lanzar al mercado mundial una o varias vacunas que no contaban con los ensayos clínicos adecuados, que provocaron efectos adversos no reportados relacionados con el uso de un coadyuvante (AS03) utilizado en la fabricación de las vacunas y que, según la evidencia, las autoridades que aprobaron su uso niegan ese hecho. Actualmente se siguen investigaciones referentes a este caso; probabilísticamente es muy difícil que durante los estudios clínicos realizados no existiera al menos un caso reportado sobre este afecto adverso; por eso la interrogante de los autores. Sin duda alguna las vacunas fueron comercializadas bajo la presión de una crisis pandémica, que resultó ser mucho más leve que otras pandemias del pasado.

Vacuna del Virus del Papiloma Humano

Con respecto a la vacuna VPH, según el interés que persigue esta investigación, basada en la evidencia encontrada en la bibliografía, se detalla lo referente a los aspectos bioéticos relacionados con la fase experimental de la vacuna (como los son el Consentimiento Informado, la eficacia y la seguridad de la vacuna) y como segundo aspecto a analizar es la Comercialización.

Aspectos Bioéticos de la fase clínica experimental.

Consentimiento Informado.

Entre los criterios bioéticos señalados en la Normativa Relacionada con la Bioética en Salud (2007) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), y según lo establece el Código de Núremberg, se encuentra el Consentimiento Informado y con respecto a los criterios de aprobación para la compra de la vacuna VPH en Costa Rica en el año 2018, para lo cual la vacuna fue probada experimentalmente en el 2006, en un grupo seleccionado de niñas con edades a partir de los 10

años, con el fin de conocer con claridad cuál es la utilidad e importancia del Consentimiento Informado, y se transcribe textualmente lo que cita la normativa en la página 17 basada en el Código de Núremberg:

Inciso 1. El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona involucrada debe tener capacidad legal para dar su permiso o consentimiento; que debe estar en una situación donde pueda ejercer su libertad de escoger, sin la mediación de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que además debe tener el suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos para que pueda tomar una decisión consciente.

Esto último demanda que previo a aceptar una decisión afirmativa del individuo que va a formar parte del experimento hay que explicarle la naturaleza, tiempo y propósito del mismo, el método y las maneras mediante las cuales se llevará a cabo, todos los inconvenientes y riesgos que se pueden presentar, y los efectos colaterales sobre su salud o persona que puedan derivarse de su participación en el experimento. (Código de Núremberg. Tribunal Internacional de Núremberg, 1947. Experimentos médicos permitidos).

Pinto Bustamante (2016) hace mención sobre algunas disputas relacionadas con las prácticas de vacunación, ya que la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano (VPH) presentaba múltiples desafíos desde la bioética. Para el autor fue claro que en los estudios empíricos el proceso de consentimiento informado no presentaba los elementos necesarios para que las pacientes y sus representantes legales pudieran participar, de forma relevante, en el proceso de toma de decisiones con respecto a la vacunación, a partir de algunas premisas como los son: la etiopatogenia de la infección por VPH y la inmunidad natural en relación con el CCU, y la controversia sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas comercializadas en ese entonces.

Muchas son las inconsistencias que debilitan la validez del proceso del Consentimiento Informado, y vulneran la confianza pública sobre los beneficios reales de la vacunación contra el VPH, entre las cuales se exponen, en un estudio realizado en Canadá, documentos donde se encontraron imprecisiones y discrepancias entre la información suministrada entre distintos Estados del país en el proceso de Consentimiento Informado, particularmente en lo que se refiere a los efectos adversos de la vacunación. (Steenbeek *et al.*, 2012). Otro informe en Ontario informó que, aunque todos los centros de salud solicitaron Consentimiento Informado, existen diferencias respecto al mismo por sustitución otorgada por los padres. Algunos autores plantearon que los

adolescentes mayores de 12 años en Estados como Texas y California en los Estados Unidos otorgaran su Consentimiento Informado sin el concurso de sus representantes legales. (Dang, 2012).

Dado el nivel actual de perplejidad sobre el tema, y por tratarse de un punto sensible para la salud pública, no es prudente dejar la confección del consentimiento informado a la voluntad de cada institución de salud. Se debe fomentar desde las autoridades regulatorias locales y los ministerios de salud, asesorados por grupos de expertos independientes, la confección de guías sobre el proceso de Consentimiento Informado, así como la promoción de espacios pedagógicos para los profesionales de salud y la comunidad. Algunos aspectos fundamentales que debe considerar el Consentimiento Informado para la vacuna contra el VPH, es que sean escritos y explicados en un lenguaje comprensible, con el acompañamiento del profesional de salud y desde un criterio afín y deliberado que promueva la autonomía de las partes involucradas. (Kottow, 2007).

Molina (2017), en su Tesis de Grado para optar por la Especialización en Bioética, menciona que la decisión de implementar la vacuna contra el virus del papiloma humano como una política de salud, fue estudiada desde diferentes corrientes bioéticas; una de ellas es el utilitarismo, el cual está basado en “el mayor bien al mayor número de personas”; sin embargo con el transcurso del tiempo se hace una “desvalorización del hombre” y lo somete con la intención de brindar una noción de conveniencia falsa. Expresado de una manera diferente, se puede decir que el utilitarismo desconoce la potestad de derecho perteneciente a la razón y la autonomía de las personas. Desde esta perspectiva se vuelve una bioética egoísta y conveniente.

El Consentimiento informado es uno de los puntos de más relevancia de una investigación; se puede decir que es de los aspectos esenciales dentro de la investigación científica, ya que abarca de forma integral muchos factores en relación con la información del medicamento, los pacientes, los investigadores y los desarrolladores de la investigación.

Algunos de los aspectos que debe contener un consentimiento informado son: debe ser otorgado de forma libre, clara, espontánea, voluntaria y consciente, posterior a que el investigador haya instruido sobre la naturaleza de la experimentación, con sus riesgos y beneficios de manera clara, y sin omitir ningún detalle en la información que se le brinde al paciente; toda la información contenida dentro del mismo, debe ser veraz, con el fin de no crear expectativas falsas en el paciente y resguardando siempre la vida del mismo.

Un Consentimiento Informado que se base en principios éticos tiene que cumplir correctamente con todos los aspectos que debe contener; su principal objetivo debe ser el de brindarles a los pacientes todo el conocimiento referente a su participación en la investigación, además de conocer con claridad todas las consecuencias positivas o negativas que se puedan presentar durante y después de la investigación.

Además, la Industria Farmacéutica por otra parte podrá reafirmar que su interés principal es resguardar el bienestar y la vida de los pacientes que son partícipes en las investigaciones; de esta forma también podrá enmendar las opiniones negativas que se han generado en torno a este tema, y brindar una mayor confianza a los pacientes y la población en general. Cuando se cumple con todas estas buenas prácticas éticas, las mayores beneficiadas son las personas.

Eficacia y seguridad.

Como se menciona en el primer párrafo del Consentimiento Informado, la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) lo posee en una Normativa Relacionada con la Bioética en Salud (2007). Con respecto a los criterios bioéticos sobre eficacia y seguridad, en las páginas 17 y 18 hace referencia sobre los aspectos relacionados con estos criterios, basada en el Código de Núremberg, los cuales se citan de manera textual y en el orden que se presentan, en la normativa. Los incisos 6, 7, 8, 9 y 10 hacen referencia a la seguridad y la eficacia.

Molina (2017), en su Tesis de Grado para optar por la Especialización en Bioética, hace referencia a las múltiples incógnitas que existen con respecto a la eficacia y seguridad que podrían darse post vacunación. La autora manifiesta que la decisión de implementar la vacuna contra el virus del papiloma humano como una política de salud, fue analizada desde diferentes corrientes bioéticas, entre las cuales ella menciona el principio del doble efecto, que se refiere a que este permite la ejecución de un acto en sí mismo bueno, que tiene consecuencias positivas y negativas, pero que satisface solo algunas condiciones.

Con respecto al principio del doble efecto al que hace mención Molina (2017), este se basa en los criterios de ese principio, “por el cual el acto de vacunar sería en este caso moralmente bueno”. Sin embargo y a pesar de la posición de los partidarios de la vacuna, el medio por el cual esta funciona, sí podría eventualmente desencadenar un potencial “doble efecto” negativo, incurriendo en una falta al criterio de seguridad. Según lo explica la autora, esto se debe a que las vacunas contra el VPH solo cubren específicamente algunos serotipos oncogénicos, y esto eventualmente podría desencadenar una elevada posibilidad de que, al eliminar esos serotipos,

estos a su vez puedan ser ocupados por otros tipos serológicos minoritarios que no se encuentran incluidos en la vacuna, lo que finalmente se traduciría en un posible aumento de la incidencia de cáncer de cuello uterino (CCU).

A continuación, se explica más detalladamente lo que se expone en el párrafo anterior, según la supuesta teoría de la autora. La posible inmunogenicidad cruzada del VPH-16 y VPH-18 con otros tipos serológicos podría amortiguar el anterior problema del cambio de sitio del nicho ecológico. Sin embargo, la autora menciona que no se encontró disponible información que brindara el conocimiento indiscutible sobre este tema, ya que actualmente no hay pruebas científicas de que las vacunas actuales den protección contra la enfermedad causada por los otros tipos serológicos distintos a los vacunales existentes. (Molina, 2017).

Estos se califican de la siguiente forma: quince tipos de VPH de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, que son más prevalentes y representan el 90% de los casos relacionados con CCU; tres de posible alto riesgo 26, 53 y 66, y doce tipos de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108; estos representan del 2-4 % de todos los casos de infección por VPH. (Molina, 2017).

Otro aspecto importante de recalcar es que, según Pinto Bustamante (2016), se da una discusión en torno a la eficacia y seguridad de las vacunas que previenen la infección por VPH, porque según los estudios en fase III, FUTURE (I y II) y PATRICIA, que son las primeras vacunas comercializadas (la vacuna tetravalente HPV 6/11/16/18 Gardasil; la vacuna bivalente HPV 16/18 Cervarix, respectivamente), ofrecían una efectividad estimada para la prevención de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIE) grado 2 y grado 3, que tienen relación con los subtipos 16 y 18, que varía entre el 90,4% hasta el 98%, mientras que la eficacia total de la vacuna contra la aparición de NIE varía entre el 89,2% y el 100% respectivamente. Sin embargo, según lo expone el autor, las estadísticas mundiales reflejan otra realidad con respecto al periodo de latencia del virus, por lo cual la efectividad de la misma estaría reflejando una inconsistencia que no ha sido aclarada, y que podría catalogarse como una falta de bioética.

En la investigación, Pinto *et al.* (2016) refieren que las dos vacunas suscitan eficacia en la prevención de enfermedades asociadas a subtipos específicos oncogénicos de VPH; sin embargo, subsiste la controversia frente al periodo de eficacia real de las vacunas en la prevención de NIE grados 2 y 3, así como de CCU invasivo, cuyos estudios se llevarían a cabo durante 9,4 años para la vacuna bivalente, 5 años para la vacuna tetravalente en ensayos clínicos controlados, lo cual

indicaría que ambas vacunas se encuentran por debajo del origen necesario para la prevención de CCU, el cual fue estimado en 15 años con al menos el 90% de eficacia demostrada contra VPH, para considerarlo como una estrategia costo-eficacia.

Según Pinto *et al.* (2016), otro aspecto mencionado en su investigación tiene que ver con la importancia del efecto protector de las vacunas, el cual debería tener una duración de hasta treinta años o, por consiguiente, la obligación de hacer refuerzos cada cierto tiempo, por lo que, si el efecto de la protección es inferior a treinta años y la eficacia real sería del 70%, entonces su eficacia sería prácticamente nula.

Refiere también que otra de las discrepancias que se suscitan es con respecto al criterio indirecto, decretado por el comité consultor de la OMS, para la resolución de la eficacia de la vacuna para el VPH (NIE de grado moderado o severo 2/3 o CCU), en uno de los principales estudios en el desarrollo de la vacuna tetravalente (FUTURE II), ya que es un criterio irreal, puesto que en la población estudiada (mujeres entre los 15 y 26 años de edad), y conociendo el periodo de latencia de la infección por VPH, las lesiones precancerosas o el CCU no son condiciones de prevalencia.

Con respecto al tiempo que se estima para que se desarrollen lesiones tumorales, es difícil poder calcular el efecto verdadero de la vacuna en la repercusión de cáncer de cérvix y en la mortalidad. Además, existe una obligación ética que se exige y es probable que solo permita realizar apreciaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al NIC (histológicamente documentado) y a la infección persistente por VPH como variables delegadas de eficacia, ante el inconveniente ético y metodológico de establecer el CCU como una variable final de eficacia en los ensayos. Además, a la fecha se entiende que probablemente la protección generada a través de la vacunación es específica para algunos tipos. (Pagliusi *et al.*, 2004).

Para Tomljenovic *et al.* (2013), es importante valorar que usar como referencia las neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) grado 2, no es el mejor indicador para definir la eficacia de las vacunas contra VPH, puesto que un elevado porcentaje de estas lesiones se resuelven de forma espontánea por la inmunidad natural, independientemente de la vacunación “(en mujeres entre 13 y 24 años, 38% antes de un año, 63% después de dos años, 68% después de tres años)”, siendo además este un diagnóstico histopatológico que no aporta un buen testeo, por los posibles errores que se pueden presentar en la obtención de las muestras, así como por la variación entre cada observador.

Es importante aclarar que esta es una investigación basada en evidencia encontrada en la bibliografía, y que se refiere específicamente a los estudios o artículos publicados en las fechas más cercanas a los ensayos clínicos, la distribución y la aplicación de las vacunas contra VPH, con el fin de profundizar los aspectos bioéticos que se presentaron en la época de la crisis y de mayor auge de las vacunas, ya que uno de los fines principales de esta investigación es comparar el comportamiento observado en el momento más inmediato del desarrollo de las mismas.

Al hacer un análisis en cuanto a la eficacia de las vacunas, y basada en la teoría expuesta por los autores de los artículos antes mencionados, la inmunidad ofrecida por las vacunas del VPH no reflejaba una clara superioridad, en comparación con la inmunidad natural. Al conocer que la enfermedad de VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual de mayor prevalencia mundialmente, se sabe que un alto porcentaje de mujeres a nivel mundial va a adquirir el virus en algún momento de su vida; sin embargo, con base en la evidencia, se estima que el virus en una gran mayoría de casos desaparece con el tiempo y no llega a convertirse en enfermedad de CCU, por lo cual desde la distribución y aplicación de las mismas existe ese debate con respecto a la verdadera eficacia.

Uno de los criterios más importantes para la aprobación de las vacunas, es sin duda el aporte de los estudios que muestren la eficacia de las mismas, asegurando así el más alto porcentaje de efectividad, con el fin de brindarles protección a las personas que podrían resultar afectadas por la enfermedad. Esto, además, resulta beneficioso a nivel socioeconómico de cada país, especialmente en los países subdesarrollados o que tienen índices de pobreza muy altos, ya que son los que presentan una mayor incidencia de las enfermedades de transmisión sexual, en este caso específico la enfermedad por VPH.

Su incidencia es particularmente alta en América Latina y el Caribe (33,5 por 100 000 mujeres). Se señala que después de 30 años de la implantación del Test de Papanicolaou (PAP) en América Latina y el Caribe, todavía no se ha logrado la misma declinación que se ha observado en otros países desarrollados. Se ha probado que hay dificultad en sostener programas de pesquisa en sitios de bajos recursos, debido a varios factores:

Alcanzar una alta cobertura de pesquisa en mujeres en el grupo de edad de riesgo.

Asegurar una alta calidad en la realización del Test de PAP.

Asegurar el diagnóstico y tratamiento de todas las mujeres con resultados anormales en la pesquisa. (Cabezas, 2008).

La Bioética permite que se hagan estas interrogantes que exponen los autores en sus artículos; de hecho, la bioética trata de crear esos “desacuerdos”, con el fin de exponer situaciones que se consideran carentes de información clara o evidente, e incluso información adulterada o falsificada. Ciertamente, las personas que se atreven a denunciar o exponer a nivel público este tipo de controversias, causan la desaprobación de la mayoría que se acomoda a un criterio global, ya sea por desinterés del bien común o por obtención de algún beneficio de lo expuesto.

Según Pagliusi *et al.* (2004), el Sistema de Reporte de Eventos Adversos por Vacunas (Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS), después de 18 meses de la comercialización de la vacuna tetravalente en Estados Unidos de América, fueron reportados algunos efectos secundarios, tales como síncope (8,2 casos por 100.000 dosis distribuidas), tromboembolismo venoso (0,2 casos por 100.000 dosis), e informes que incluyen desde reacciones alérgicas, hasta pancreatitis y síndrome de Guillain-Barré (3,4 casos por 100.000 dosis). Estos informes de casos por parte de investigadores independientes, revelan estos y otros posibles efectos adversos relacionados con la vacuna tetravalente contra VPH.

En relación con el párrafo anterior y como apoyo documental a lo mencionado anteriormente, se cita a Harper *et al.* (2010), quienes, en su artículo, exponen que a pesar de que los informes aislados de casos de efectos adversos no constituyen una evidencia óptima en relación con la seguridad de la vacuna, su importancia no se puede menospreciar, y son imprescindibles más estudios post comercialización y de farmacovigilancia, que establezcan conexiones reales de causalidad entre los eventos reportados y la aplicación de la vacuna. “Se han reportado casos de síndrome ASIA (síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvante) relacionados con la aplicación de la vacuna contra el VPH, así como cuadros de disautonomía, actualmente en investigación”. (Harper *et al.*, s.d).

Desde la perspectiva de los principios bioéticos, se podría justificar lo expuesto por los autores, con base en el “Informe Belmont. Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación”, que declara lo siguiente: apartado B. Principios Éticos Básicos (Principio de Justicia), Inciso C) sobre las Aplicaciones, en el número 2 sobre Valoración de Riesgos y Beneficios. (Naturaleza de los Beneficios):

El método de cerciorarse de los riesgos debería ser explícito, especialmente donde no hay más alternativa que el uso de vagas categorías, como riesgos pequeños o tenues. Se debería también determinar si los cálculos del investigador, en cuanto a las probabilidades de daños

o beneficios son razonables, si se juzgan con hechos que se conocen u otros estudios alternativos a los que se disponen. (The National Commission for the Protection of Humans Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979, párr. 37).

Igualmente, en la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos, en el artículo 4 sobre beneficios y efectos nocivos, se hace referencia a que “se deben reducir al máximo los posibles efectos nocivos”, lo que se puede interpretar como los efectos adversos que pueden afectar a los participantes de las investigaciones. Es claro que es imposible que sean nulos los efectos adversos; sin embargo, sí es posible realizar estudios más rigurosos para evitar que los riesgos o efectos post vacunación no presenten síntomas tan severos, ni mucho menos desarrollar otras enfermedades que provoquen una mayor afectación en la salud de las personas, en este caso inmunizadas.

Otro aspecto referente a la seguridad, en relación con la protección de la vacuna, es que las vacunas Gardasil y Cervarix, según los informes reportados por las farmacéuticas, ofrecen casi el 100 % de protección contra las infecciones persistentes por los tipos 16 y 18 del VPH. Gardasil 9 ofrece una protección de las enfermedades causadas por los cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18), y casi un 100 % de protección de enfermedades que causan los otros cinco tipos de VPH (31, 33, 45, 52 y 58) y protección parcial contra otros serotipos no incluidos. (Drolet *et al.*, 2019).

Sin embargo, los autores antes mencionados insisten en la falta de evidencia de estudios que comprueben que, a pesar de que se habla de una protección cruzada, no existen hasta la fecha investigaciones que proporcionen información de dicha hipótesis y, por el contrario, cabe la posibilidad de que los otros serotipos catalogados como potencialmente peligrosos también puedan ser causantes de CCU, lo cual confiere, según ellos, una falta bioética en cuanto a la seguridad que se ofrece de la vacuna con respecto a la protección de la incidencia de la enfermedad.

En relación con la eficacia y la seguridad de las vacunas, analizado desde una perspectiva integral con respecto a la protección brindada por el tiempo de las vacunas contra VPH, y con base en las evidencias encontradas en las bibliografías, es recomendable analizar la importancia y la necesidad de la implementación de estudios a largo plazo, con el fin de comprender la duración total de la protección de las vacunas, ya que a la fecha, solo se sabe acerca de la protección contra los tipos de VPH a los que se han dirigido las vacunas, los cuales duran al menos 10 años con Gardasil, aproximadamente 9 años con Cervarix y 6 años con Gardasil 9, frente a un periodo de latencia de aproximadamente 30 años del virus, según lo indica uno de los estudios.

Es importante, en el caso de las vacunas VPH, contar con más estudios con un plazo mucho mayor al ya estudiado, que abarque aproximadamente de 15 a 30 años post vacunación en las mismas pacientes, para que se demuestre, por medio de ese periodo largo de tiempo, la eficacia real de las vacunas, con el fin de brindar en la población una mayor confiabilidad con respecto a la efectividad y seguridad que brinden las vacunas. Cuando no se cumplen de manera adecuada los tiempos de estudio para eficacia y seguridad de las vacunas, podrían tener graves consecuencias en la salud de las personas y un impacto negativo a nivel de salud y socioeconómico, pues cuantos más casos se reporten de dicha enfermedad, más serán los gastos individuales y públicos que se generan.

Como se logra constatar en la evidencia encontrada en la bibliografía, el periodo de latencia de la enfermedad parece ser mucho mayor que la cobertura que ofrecen las vacunas, lo cual provoca un vacío con respecto al periodo de protección de las mismas; por mencionar un ejemplo, actualmente la vacuna Gardasil 9 tiene tres dosis en su esquema vacunal; sin embargo incluso las tres dosis llegan a cubrir el periodo total de latencia del virus en el cuerpo humano (en los casos que el virus no es erradicado de forma natural por el propio organismo, en otras palabras inmunidad natural), lo cual podría generar un efecto negativo y un impacto que aún no ha sido medible en la sociedad y en la salud de millones de personas a nivel mundial, y en especial de los países menos desarrollados o con un sistema de salud deficiente.

Al continuar con el tema de seguridad, pero relacionado con los efectos adversos, se pudo constatar que durante los primeros meses de comercialización de la vacuna se presentaron efectos adversos no conocidos, y también se encontró que existía poca información con respecto a los mismos, lo que provoca hacer un análisis de conciencia sobre la importancia de estudios con periodos más largos, que revelen con certeza si existen nexos causales de las vacunas con los efectos adversos reportados durante esas fechas.

Tener en cuenta estudios con los plazos adecuados que respalden la eficacia de los medicamentos con el tiempo, resulta ser de gran beneficio tanto para la seguridad de los pacientes como para la misma Industria Farmacéutica, la cual con los años ha sido constantemente atacada por algunos sectores y movimientos antivacunas que manchan su integridad y ética.

Comercialización.

Con respecto a la comercialización de la vacuna, el único aspecto que se cuestionó fue con base en el costo-beneficio que, según los autores referidos en esta investigación, lo relacionaron en

cuanto a que el costo de las vacunas está sobrevalorado y, según se muestra en los párrafos anteriores con respecto a la protección, eficacia y seguridad de las mismas, no es compensado. En el caso de Costa Rica, la vacuna por medio de la CCSS es accesible solo para una población específica, dejando por fuera a una población importante que debe adquirir las vacunas por medio de la salud privada, la cual en muchos de los casos se vuelve inaccesible para las poblaciones de bajos recursos, que son las de más alto riesgo.

En otros aspectos, no se encontraron evidencias de situaciones relacionadas con la comercialización de la vacuna, que tuviesen nexos con aspectos negativos que faltaran a la bioética.

Vacuna SARSCoV-2

Para poder desarrollar el tercer objetivo de este tema de investigación, era de suma importancia revisar algunos artículos relacionados con lo referente a la nueva pandemia por SARSCoV-2; cabe recalcar que en esta tesis no se pueden analizar aspectos post vacunación, pues al momento del inicio de este trabajo de investigación, las vacunas en el mercado apenas se encontraban en desarrollo.

Actualmente, ya se cuenta con dos vacunas; sin embargo, no es posible realizar el análisis de los posibles efectos (positivos o negativos) de las vacunas en el organismo, pues se requiere de tiempo (meses o años) para poder analizar los resultados de los estudios empíricos y en el tiempo que demuestren la veracidad y transparencia de todos los aspectos relacionados con estas vacunas.

A continuación, están los resultados de la búsqueda y el análisis correspondiente al tercer objetivo.

Ante la llegada inminente de una nueva pandemia en diciembre del 2019, era necesaria la creación de una vacuna como una reacción inmediata que evitara el contagio masivo de la infección provocada por SARSCoV-2, con la única idea de detener la enfermedad provocada por COVID-19, que contrario a ser una respuesta exenta de conflictos éticos, la creación de una nueva vacuna en medio de una crisis de salud mundial, provoca inseguridad social e inestabilidad política y económica, avivando nuevamente la “línea de tensión entre el poder de las instituciones, la autonomía de las personas y las dinámicas de los mercados globales”. (Piqueras *et al.*, 2020).

Por esto se hace necesario un análisis ético, donde se contengan los acuerdos en el ámbito de la investigación y el desarrollo de la vacuna, que incluya los elementos de justicia global presentes en la repartición de las mismas, las resoluciones de prioridad en momentos donde la oferta no cubra la demanda existente, y las posiciones que se deben tomar desde los poderes

públicos y sanitarios, para plantear los casos de negación por parte de las personas que se opongan a aplicarse la vacuna o que expongan dudas ante ello. (Piqueras *et al.*, 2020).

En este mismo artículo, Piqueras *et al.*, (2020) exponen que la premura por tener la vacuna tiene en el tiempo su principal variable, ya que, aunque los voceros políticos prometen pocos meses, las vacunas de este siglo XXI han necesitado una media de 10,71 años para su desarrollo, con un mínimo de cinco, lo cual conlleva a múltiples cuestionamientos éticos si se obtuviese en un tiempo récord. Dichos cuestionamientos que se hacen los autores son:

¿Cómo investigar sobre la vacuna con garantías éticas?, ¿cuál es el balance entre riesgos y beneficios en investigación clínica de vacunas en situaciones de pandemia?, ¿cuál debería ser el enfoque de las decisiones justas en un contexto de actuación global?, ¿de qué manera se han de establecer las estrategias de priorización?, ¿cuáles son los límites a la reticencia vacunal en este contexto?, ¿se debería obligar a toda la población a vacunarse? (s.d.).

Sin duda alguna, con la llegada de la Pandemia se activaron muchas alarmas de emergencia; no se contaba con ningún conocimiento sobre el nuevo virus al que llamaron COVID-19; no se conocía exactamente la patogenia del mismo, ni se conocía su transmisión exacta; no se sabía el tiempo de latencia, y hubo muchos otros aspectos importantes que los científicos debieron analizar contra tiempo para entender un poco más el comportamiento del virus, y así poder comenzar el desarrollo de una nueva vacuna, en medio de la crisis y la presión de cumplir con las expectativas esperadas; es de suponer que esto significaba un reto más para los desarrolladores de las vacunas, quienes se encontraban ante un virus totalmente diferente y resistente.

Los acortamientos en los tiempos de la ciencia se pagan con malas evidencias, que originan las decisiones equívocas de las autoridades de salud pública. Cuando se habla de acortar tiempo a la vacuna, se hace referencia a los llamados Human Challenge Studies (HCS), una manera de acortar la fase III en la que no se espera al contagio natural, sino que se infecta de forma deliberada a los participantes. En estos casos es muy difícil justificar un daño causado por dicha práctica. A pesar de esto, lo que se busca es un bien colectivo que resulte significativo, donde los intereses de investigadores, participantes y comunidad se adecuan, y ciertas restricciones son de alguna manera eludidas. (Chappell y Singer, 2020).

Torres *et al.* (2020) hacen referencia a que para el desarrollo de la vacuna del Covid-19 se tuvieron que acelerar los procesos para el manejo de nuevas tecnologías para la elaboración de las vacunas, como el “ARN mensajero” y el “ADN mensajero”, que se basan en genes o vectores

(virus benignos) que, por medio de técnicas de ingeniería genética, trasladan la información deseada; de esta manera se alcanza la reducción completa de los tiempos de fabricación de las vacunas, incrementando su efectividad y reduciendo los costos.

Sin embargo, en una publicación hecha por la prestigiosa revista *The Lancet*, el 21 de noviembre del 2020, refieren que, a pesar del optimismo que existe por la fabricación de las vacunas, no se pueden pasar por alto algunos aspectos importantes cuya información es insuficiente como son: la seguridad, la eficacia en personas adultas mayores, ya que esta población podría tener una respuesta menor, debido a la ralentización de su sistema inmune que se origina de forma normal por la edad-, la eficacia con respecto a enfermedades de gravedad, la duración de la protección, pues esta seguirá siendo dudosa hasta que exista evidencia empírica, si se van a prevenir la transmisión del SARSCoV-2 o solo se van a proteger contra la enfermedad o, incluso, solo contra la enfermedad en estado grave. (*The Lancet*, 2020).

Otro aspecto importante es el que expone Mullard (2020), en su artículo “How COVID vaccines are being divided up around the world”, donde hace referencia a las incógnitas que se producen con respecto a la capacidad de las farmacéuticas para cumplir con la cobertura de vacunas para toda la población mundial. Al hacer una estimación, se calcula que para el 2021 AstraZeneca, Pfizer y Moderna, en conjunto, cuentan con una capacidad total para producir 5.3 mil millones de dosis durante ese año, que podrían servir para vacunar a entre 2.6 mil millones y 3.1 mil millones de personas (dependiendo de si la vacuna de AstraZeneca se administra en dos dosis o en una y media). En estos tres casos, los países con más capacidad adquisitiva han preordenado volúmenes de vacunas que exceden la capacidad de producción declarada por las industrias farmacéuticas.

Guelfenbein *et al.* (2021) explican sobre las consideraciones que se deben tomar en cuenta con respecto a la seguridad de las vacunas contra SARS-CoV-2. Observar su seguridad es primordial, debido a que la gran parte de las personas afectadas por COVID-19 manifiestan infecciones leves o asintomáticas. En estos pacientes, los beneficios de la vacuna deben superar los escasos riesgos que tienen de enfermedad grave, de acuerdo con su estado de salud basal. Además, permanece latente y oculto el riesgo del “aumento dependiente de anticuerpos” (en inglés: Antibody Dependent Enhancement ADE), fenómeno que se observa en la infección por virus del dengue y no se descarta en este nuevo virus, a pesar de que la evidencia que se dispone hasta el momento muestra que esto no ocurriría ante la vacunación contra SARS-CoV-2.

Sobre este mismo artículo, los autores exponen que, como es sabido durante la pandemia, el proceso característico de desarrollo de una vacuna ha tenido que aligerarse para adelantar una respuesta conveniente a la emergencia, reduciendo estos tiempos de 6 a 12 meses. Criterios de seguridad, inmunogenicidad, protección frente a la infección, ADE y tiempo de la protección se estudian en paralelo, contrario al procedimiento tradicional que se lleva por medio de etapas sucesivas. Una buena organización debería tener en promedio, entre la secuenciación viral, la evidencia de respuesta inmune protectora, la evaluación de seguridad y el inicio de una eventual fabricación a gran escala, unos 16 meses aproximadamente. (Guelfenbein *et al.*, 2021)

Sin embargo, con la evidencia y la experiencia adquirida con respecto a las otras dos vacunas expuestas en esta tesis, existen muchas interrogantes y temores con respecto a todos los aspectos relacionados con el tema del COVID-19 y las vacunas. Como se pudo constatar en la Pandemia del virus de la influenza A H1N1 del 2009, existieron numerosas críticas que dañaron la imagen de la Industria Farmacéutica y la credibilidad de organizaciones internacionales como la OMS, lo que en la actualidad se puede aplicar como un sentir de desconfianza por parte de algunos científicos, gobiernos y población a nivel mundial.

No cabe duda de que la invención de las vacunas ha sido en su mayoría de gran beneficio para los seres humanos; es incuestionable que han sido mayores los beneficios que se han obtenido, pero considerando los criterios de bioética pertinentes, no se puede justificar por ningún motivo el que se usen criterios como el “principio de precaución” para evadir responsabilidades éticas por parte de las industrias farmacéuticas, para obtener beneficios privados a su favor, o de algunas pocas organizaciones, gobiernos y personas, dejando a un lado el bien común de toda la población mundial.

Solo con el tiempo se podrá comprobar si todos los procesos correspondientes a la creación de estas vacunas, como lo son el desarrollo e investigación de la vacuna, los ensayos para valorar eficacia y seguridad de las mismas, el consentimiento informado que se les da a los pacientes que colaboran en las investigaciones, entre otros, fueron realmente respetados y empleados de la manera más éticamente correcta, y se puede suponer que con los eventos ocurridos en años pasados, como los expuestos en esta investigación, hagan eco de la importancia de procurar siempre el bien común de la humanidad, dejando de lado intereses que benefician solo a unos pocos, y provocando en la sociedad desconfianza hacia los avances en medicina de las industrias farmacéuticas, y hacia la credibilidad de las organizaciones encargadas de velar por el bien de toda la población mundial.

Para terminar, es importante recalcar que, a pesar de que el análisis se realizó hasta cierto punto de forma individual, se usaron algunos criterios como consentimiento informado, reacciones adversas, eficacia, entre otros, con el fin de brindar una mejor comprensión del tema. Es necesario entender que todos los aspectos bioéticos aquí mencionados tiene una estrecha relación unos con otros, pues son los criterios que toman en cuenta siempre que se está desarrollando o creando un medicamento nuevo (en este caso se habla de vacunas), se podría decir que incluso se ven como normales en los procesos de investigación, prueba y comercialización de los medicamentos, pero que sin embargo, y a pesar de esto, en algunas ocasiones no se realizan de manera eficiente, provocando dudas e inconformidad en algunos sectores de la salud, que exigen un mayor cuidado en el manejo de estos aspectos, pues de ello depende salvaguardar la vida y la salud de millones de personas alrededor del mundo, y velar por la sana imagen de la Industria Farmacéutica.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusión General

Desde el análisis bioético y profesional, basado en la documentación revisada, se concluye que se hallaron evidencias suficientes sobre la existencia de algunos aspectos bioéticos relacionados a las fases experimentales y la comercialización de las vacunas VPH y la vacuna Pandémica A H1N1, donde se presentaron manejos erróneos por parte de las Industrias Farmacéuticas y las organizaciones internacionales de salud (en este caso la OMS) encargadas de la autorización de las vacunas, hechos que sin duda alguna exponen una situación delicada que trae consigo no solo la falta a la bioética, sino que pone en peligro la vida de las personas, e incluso la imagen de la industria se ve comprometida.

Estos hechos, principalmente los ocurridos en 2009 con la Pandemia del virus A H1N1, pueden tener un impacto en la toma de decisiones para la actual Pandemia del SARSCoV-2. Durante el desarrollo de esta investigación se lanzaron al mercado dos vacunas elaboradas por la casa farmacéutica Pfizer, por lo cual para poder tener una verdadera respuesta a la incógnita sobre el impacto en las decisiones (positivas o negativas) para el manejo de la pandemia, el desarrollo y comercialización de las vacunas contra el Covid-19, se debe esperar a que pase el tiempo y se pueda hacer una observación y análisis de los aspectos bioéticos basados en la evidencia que se pueda obtener durante el transcurso del tiempo, donde se podrán evaluar verdaderamente aspectos como el consentimiento informado, la eficacia, seguridad y protección de las mismas.

Conclusiones

Desde el análisis bioético y profesional, basado en la evidencia encontrada, se concluye que sí existieron aspectos bioéticos relacionados a la fase experimental y la comercialización de las vacunas VPH y la vacuna Pandémica A H1N1, que presentaron manejos erróneos por parte de las Industrias Farmacéuticas y las organizaciones (en este caso la OMS) encargadas de la autorización de las mismas, hechos que sin duda alguna exponen una situación delicada que trae consigo no solo la falta a la bioética, sino que se puso en peligro la vida de las personas, aspectos como el consentimiento Informado

Con respecto a la vacuna AH1N1:

- Se argumentó, por parte de la OMS, el "principio de precaución" para justificar la rápida respuesta ante la gripe A, aunque fuera en exceso; sin embargo, en su extremo el principio de precaución es tan dañino como en su ignorancia.
- La OMS aprobó las vacunas basada en el sutil cambio del concepto de "Pandemia" realizado por ella misma, lo que permitió crear un ambiente de tensión para poder actuar con inmediatez ante una situación catalogada como catastrófica.
- Los efectos adversos asociados al coadyuvante AS03 como posible causal de narcolepsia post vacunación, nunca fueron explicados de manera clara, dejando un vacío ético-legal que aún a la fecha se está investigando.
- La investigación con seres humanos, debe ser coherente con las políticas de investigación bioética y de salud internacionales y de cada país.
- Los conflictos de interés y corrupción en las altas esferas de la Industria Farmacéutica y la OMS quedaron evidenciados.
- Se deja una puerta abierta a la investigación y observación de cerca a las futuras crisis de salud mundiales que se puedan presentar, con el fin de evitar hechos como los ocurridos con la Pandemia por la gripe A.

Con respecto a la VPH:

- Un aspecto importante, en la relación riesgo-beneficio de las vacunas VPH, que se debe considerar, es que los efectos adversos sean reportados de manera independiente.
- Con respecto al consentimiento informado, existieron muchas dudas sobre la claridad y transparencia de la información transmitida a los pacientes.
- No existió realmente un acceso libre a los datos y a la información independiente de todos los estudios que se realizaron con las vacunas, provocando dudas sobre la transparencia por parte de las instituciones sanitarias que aprobaron el uso de las mismas.
- Mientras no sea posible demostrar el periodo real de inmunogenicidad de las vacunas comercializadas y sus beneficios sociales en términos de costo-eficacia, no es prudente proponer programas de vacunación universal de forma obligatoria y financiada con fondos públicos.
- Al no continuar los ensayos clínicos en los pacientes que participaron en los estudios, durante periodos mayores a los que reporta el ensayo, no es posible conocer su evolución ni evaluar de una manera más concreta la relación eficacia-costos de las vacunas.

- Se necesitaban más estudios a largo plazo para poder garantizar la seguridad y protección, y así poder afianzar que las nuevas vacunas mejoren las variables de reemplazo que permiten su comercialización, y sobre todo para asegurar que mejoran la esperanza de vida y la calidad de los pacientes.

Con respecto a SARSCoV-2:

- Este es un momento histórico para resaltar la importancia de promover la buena investigación y la ciencia, de manera que permita acceder a estructuras de respuesta más eficientes para futuras pandemias o futuros problemas de salud que surjan en el planeta.
- La Pandemia por gripe A marcó un antecedente negativo de corrupción en la historia de la vacunación; este hecho lamentable podría servir de experiencia para que no se repita este tipo de situaciones, con respecto al desarrollo y ensayos clínicos de la vacuna del SARSCoV2.
- La emisión de criterios adelantados, sin fundamento científico basado en el principio de la precaución, en el caso de la Pandemia por SARSCoV 2, sería una decisión errónea si los encargados de investigar se basan en el mismo principio.
- Con respecto a SRASCoV2, se debe tener en cuenta que cuantas más alternativas sean aprobadas y en proceso de fabricación, más oportunidades tiene la población susceptible para acceder a una de ellas.
- En una situación de riesgo como una pandemia, se debe velar por la elaboración de una vacuna o, idealmente, varias vacunas seguras, eficaces e inmunogénicas, como mejor alternativa para retomar en un plazo razonable la normalidad perdida.
- Aunque se conoce que los beneficios de las vacunas superan los perjuicios en la salud de las personas, siempre es imprescindible que se sigan realizando mayores esfuerzos para que no vuelvan a ocurrir situaciones como las aquí expuestas.
- No debería nunca minimizarse ni ignorarse la información independiente que exponen algunos especialistas o científicos ante situaciones que la mayoría ignora por desinterés o por beneficios propios.

Recomendaciones

- Se recomienda, a las compañías farmacéuticas en general, cumplir cabalmente los lineamientos internacionales de bioética establecidos en los ensayos clínicos, brindando de forma transparente la información en los casos de sospecha de corrupción o falla en los procesos.
- Se aconseja, a la OMS, tener un mejor manejo de la información que se transmite por sus medios de comunicación, para evitar que otros medios muestren un mensaje de pánico a la población ante la alerta de una pandemia.
- Se propone, a las Farmacéuticas en general, que se realicen, en los casos que se amerite, estudios a largo plazo que puedan realmente comprobar de forma evidente la protección, seguridad y eficacia de las vacunas.
- Se aconseja, a las autoridades de salud internacionales, la existencia de una mayor cantidad de previsiones desde el punto de vista científico, ético y jurídico, y que no puedan ser eludidas, ni siquiera en estas circunstancias de emergencia mundial.
- Se recomienda, a las autoridades de salud internacionales y de cada país, así como a las Farmacéuticas, interponer siempre los criterios bioéticos básicos como una prioridad fundamental e inviolable bajo cualquier situación, con repercusiones severas a quienes las falten.
- Se propone, a las autoridades sanitarias de la OMS, ser congruentes con los principios bioéticos que promulgan, para evitar verse involucradas en situaciones de conflicto de intereses, que van en detrimento de la salud de la mayoría de las personas a nivel mundial.
- Se propone a la OMS que la prudencia sea la guía en las decisiones en momentos de crisis, para que pueda discernir las medidas justas y razonables que ameriten la prevención y el tratamiento de situaciones de riesgo de la salud, bajo una guía ética que tenga como norte la dignidad de la persona humana, sus derechos fundamentales y el bien común.

Recomendaciones a la Universidad Internacional de las Américas:

- Se recomienda que en el plan de estudios se desarrolle con mayor amplitud el conocimiento sobre el tema de bioética farmacéutica, e incentivar futuros estudios bioéticos relacionados con el SARSCoV-2.

- Se propone a la Universidad utilizar esta investigación como una base para futuras tesis sobre temas de Bioética relacionados con la Industria y sus aplicaciones en los diferentes campos de la investigación farmacéutica.

REFERENCIAS

- Abela, J. A. (2002). Las técnicas de análisis de contenido: una revisión actualizada [versión PDF]. <https://bit.ly/3muKVG6>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. y Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Andorno, R. (2012). *Bioética y dignidad de la persona*. (2ª ed.). Madrid: Tecnos. <https://www.bioeticaweb.com/bioetica-y-dignidad-de-la-persona-libro/>
- Anthony, S. J., Gilardi, K., Menachery, V. D., Goldstein, T., Ssebide, B., Mbabazi, R., Navarrete, Macías, I., Liang, E., Wells, H., Hicks, A., Petrosov, A., Byarugaba, D. K., Debbink, K., Dinnon, K. H., Scobey, T., Randell, S. H., Yount, B. L., Cranfield, M., Johnson, C. K., Baric, R. S. [...] y Mazet, J. A. (2017). Further evidence for bats as the evolutionary source of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *MBio*, 8(2). 10.1128/mBio.00373-17
- Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. (24 de febrero de 1974). *Ley General de Salud* N° 5395. http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=6581&nValor3=96425&strTipM=TC
- Asociación Médica Mundial. (1964). Declaración de Helsinki. <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U. y Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*, 11(7), 995-998. 10.1021/acchemneuro.0c00122
- Barrantes Ramírez, E. y Sisfontes Zúñiga, M. (2016). *El consentimiento informado en la contratación de actividades médicas en la relación médico/médica-persona paciente*.

[Tesis de Licenciatura en Derecho]. Facultad de Derecho. Universidad de Costa Rica.
<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/xmlui/handle/123456789/10307>

Belshe, R. B. (2005). The origins of pandemic influenza-lessons from the 1918 virus. *New England Journal of Medicine*, 353(21), 2209-2211. 10.1056 / NEJMp058281

Berdasquera Corcho, D., Cruz Martínez, G., y Suárez Larreinaga, C. L. (2010). La vacunación: antecedentes históricos en el mundo. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 16(4), 375-378. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000400012

Brierley, I., Digard, P. e Inglis, S. C. (1989). Characterization of an efficient coronavirus ribosomal frameshifting signal: requirement for an RNA pseudoknot. *Cell*, 57(4), 537-547. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90124-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90124-4)

Bustos Monteiro, D. (2007). Evolución de la bioética en Costa Rica: una historia reciente. *Centro Universitario São Camilo*, 1(2), 39-44. http://www.saocamilo-sp.br/pdf/bioethikos/57/Evolucion_de_la_bioetica_en_Costa_Rica.pdf

Butler, D. (2009). Swine flu goes global. *Nature*, 458(7242), 1082-1083. 10.1038 / 4581082a

Cabezas Cruz, E. (2008). Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev. Cubana Obstetricia y Ginecología*, 34(3). http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol34_3_08/gin04308.htm

Cabezas Cruz, E. (2008). Aspects related to the vaccine against human papillomavirus. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 34(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000300004&lng=es&tlng=en.

Caja Costarricense de Seguro Social. (2005). Reglamento para la investigación clínica en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social.

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=49956&nValor3=81325&strTipM=TC

Caja Costarricense del Seguro Social. (2007). Normativa relacionada con la bioética en salud. <https://www.cendeisss.sa.cr/wp/wpcontent/uploads/2016/Bio%C3%A9tica/Vinculos%20de%20interes/normativabioetica.pdf>

Camps, V. (2005). La voluntad de vivir: las preguntas de la bioética. Editorial Ariel.

Cao, Y., Li, L., Feng, Z., Wan, S., Huang, P., Sun, X., Wen, F., Huang, X., Ning, G. y Wang, W. (2020). Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell discovery*, 6(1), 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>

Carrillo-Esper R., Moncada-Sánchez A., Domínguez-Sandoval Z., Meyer-Talón M., Díaz-Mendoza A., Uribe-Montoya E. y Ravelero-Rodríguez H. (2016). Consideraciones históricas y bioéticas acerca de las vacunas contra la rabia y la viruela. *Medicina Interna México*, 32(2), 232-243. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim162k.pdf>

Castellsagué, X. (2008). Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic oncology*, 110(3), S4-S7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760711>

Castro, L. (2020). Coronavirus, una historia en desarrollo. *Revista Médica de Chile*, 148(2), 143-144. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143>

Castro-Jiménez, M. Á., Vera-Cala, L. M., Posso-Valencia, H. J. (2006). Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. *Rev. Colombiana de Obstetricia y Ginecología* [serial on the Internet], 57(3), 182-189. <https://doi.org/10.18597/rcog.489>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, april 2009. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 58(16), 433–435. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407738/>

Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS). Caja Costarricense de Seguro Social. (2007). *Normativa relacionada con la bioética en salud*. Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS). <https://www.cendeisss.sa.cr/wp/wp-content/uploads/2016/Bio%20tica/Vinculos%20de%20interes/normativabioetica.pdf>

Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS). Caja Costarricense de Seguro Social. (2007). *Normativa relacionada con la bioética en salud*. Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS). <https://www.cendeisss.sa.cr/wp/wp-content/uploads/2016/Bio%20tica/Vinculos%20de%20interes/normativabioetica.pdf>

Chappell, R. Y. y Singer, P. (2020). Pandemic ethics: the case for experiments on human volunteers. *The Washington Post*, 27. <https://www.washingtonpost.com/opinions/2020/04/27/pandemic-ethics-case-experiments-human-volunteers/?arc404=true>

Clifford, G. M., Gallus, S., Herrero, R., Muñoz, N., Snijders, P. J., Vaccarella, S., Anh, P. T. H., Ferreccio, C., Hieu, N. T., Matos, E., Molano, M., Rajkumar, R., Ronco, G., De SanJosé, S., Shin, H. R., Sukvirach, S., Thomas, J. O., Tunsakul, S. y Franceschi, S. (2005). Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*, 366(9490), 991-998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168781>

Cohen, J. y Enserink, M. (2009). As swine flu circles globe, scientists grapple with basic questions. *Science*, 324(5927), 572-573. 10.1126 / science.324_572

- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. (1993). Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
- Cui, J., Li, F. y Shi, Z. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Dang, M. T. (2012). Let teens provide their own consent for the HPV vaccine. *AJN The American Journal of Nursing*, 112(6), 11. 10.1097 / 01.NAJ.0000415102.88177.91
- De Haan, C. A., y Rottier, P. J. (2005). Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research*, 64, 165-230. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(05\)64006-7](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(05)64006-7)
- Doorbar, J. (2007). Eventos del ciclo vital del VPH y selección de biomarcadores. *HPV Today*, (10). <http://www.seap.es/bibliografia/HPVToday/HPVToday010SEAP.pdf>
- Drolet, M., Bénard, É, Pérez, N. y Brisson, M. (2019). HPV vaccination impact study group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 394(10197), 497-509.
- Fauquet, C. M., Mayo, M. A., Maniloff, J., Desselberger, U., y Ball, L. A. (Eds.). (2005). *Virus taxonomy: VIIIth. report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Academic Press. https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=9Wy7Jgy5RWYC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Virus+Taxonomy.+Classification+and+Nomenclature+of+Viruse+2005&ots=FSyzbhwVcd&sig=eTipt_gs9c8IGVN2ZbzZLhfk0rY

- Feudtner, C. y Marcuse, E. K. (2001). Ethics and immunization policy: promoting dialogue to sustain consensus. *Pediatrics*, 107(5), 1158-1164.
https://www.researchgate.net/publication/12004137_Ethics_and_Immunization_Policy_Promoting_Dialogue_to_Sustain_Consensus
- Foulkes, I. (20 de mayo de 2010). "La OMS debate su manejo de la gripe porcina" BBC.
<http://www.bbc.com/mundo/internacional/2010/05/100520omsgripeporcinalr>
- Galindo, M. A. (2013). Antecedentes históricos de la vacunación. Conferencia a médicos residentes en epidemiología. *MINSAP*, 27.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000400012
- Galindo, M. A., Galindo, B., Pérez, A., Delgado, G. y Satín, M. (2012). Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación. *MINSAP*, 14(5).
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601999000300011
- García De Vicente, J. C. (13 de julio de 2020). Covid-19 y vacunación. Cuestiones éticas. Fundamentación ética. *Bioética e investigación*. Consultado el 22 de setiembre de 2020.
<https://www.bioeticaweb.com/covid-19-y-vacunacion-cuestiones-eticas/>
- Garten, R. J., Davis, C. T., Russell, C. A., Shu, B., Lindstrom, S., Balish, A., Sesiones, W. M., Xu, X., Skepner, E., Deyne, V., Okomo-Adhiambo, M., Gubareva, L., Barnes, J., Smith, C. B., Emery, S. L., Hillman, M. J., Rivaller, P., Smagala, J., Graaf, M., Burke, D. F. [...] y Cox, N. J. (2009). Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*, 325(5937), 197-201. 10.1126 / science.1176225
- Gérvas, J. (2010a). De las vacunas a la gripe A (H1N1): ¿precaución y prevención sin límites?
<https://www.scielosp.org/article/scol/2010.v6n2/133-136/es/>
- Gérvas, J. (2010b). Pandemia de gripe a (2009 y 2010): incoherencias y falta de transparencia.
<http://www.equipoceca.org/wp-content/uploads/2010/05/gripe-a-mayo-2010-incoherencias-falta-transparencia.pdf>

- Gómez Ávalos, G. Salas Quesada, N. Valerio Álvarez, C., Durán Gutiérrez, Y., Gamboa Villalobos, Y., Jiménez Aragón, L., Salas Campos, I. y Umaña Mata, C. (2013). Consideraciones técnico-pedagógicas en la construcción de listas de cotejo, escalas de calificación y matrices de valoración para la evaluación de los aprendizajes en la Universidad Estatal a Distancia. *Programa de aprendizaje en línea*. <https://www.uned.ac.cr/dpmd/pal/images/documentos/Profesores/consideraciones-tec-pedag-inst-evaluacion.pdf>
- González Urzúa, J. A. (2017). *Bioética y biopolítica en el debate sobre la investigación biomédica internacional: los ensayos clínicos de la industria farmacéutica*. [Tesis de maestría]. Universidad de Chile, Santiago. <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/175566/Tesis%20Completa%20Gonzalez%20Urzua.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Gotzsche, P.C. (2014). *Medicamentos que matan y crimen organizado: cómo las grandes farmacéuticas han corrompido el sistema de salud*. Los libros del lince.
- Granados Zúñiga, J. (2010). El ensayo clínico de la vacuna contra el virus de influenza A (H1N1) realizado en Costa Rica: cronología de un conflicto ético. *Revista de Filosofía Universidad de Costa Rica*, 48 (125), 27-40. <https://bit.ly/3oZVB0C>
- Granados Zúñiga, J. G. (2010). El ensayo clínico de la vacuna contra el virus de influenza A (H1N1) realizado en Costa Rica: cronología de un conflicto ético. *Revista de Filosofía de la Universidad de Costa Rica*, 48(125), 27-40. [criterios bioéticos.pdf](#)
- Guelfenbein, C. I., Torretti, J. P. T. y De Pablo, M. E. S. (2021). Vacunas SARS CoV2, estudios en fase III. *Revista Chilena de Infectología*, 38(1). <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/959>

- Gunturiz Albarracín, M. y Castro-Osorio, C. (2020). Biobancos y COVID-19: implicaciones éticas. *Revista Colombiana de Bioética*, 15(1). <https://doi.org/10.18270/rcb.v15i1.3065>
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y. y Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak -an update on the status. *Mil. Med. Res.*, 7(1), 11. 10.1186/s40779-020-00240-0
- Harper, D. M., Vierthaler, S. L. y Santee, J. A. (2010). Review of Gardasil. *J Vaccin Vaccinat* 1(107), 1-7. 10.4172/2157-7560.1000107
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C. y Baptista Lucio, P. (2014). *Metodología de la investigación*. (6a. ed.). México, D.F.: McGraw-Hill.
- Hogue, B. G., y Machamer, C. E. (2007). Coronavirus structural proteins and virus assembly. *Nidoviruses*, 179-200. <https://doi.org/10.1128/9781555815790.ch12>
- Hopman, A. H., Kamps, M. A., Smedts, F., Speel, E. J., Herrington, C. S., Ramaekers, F. C. (2020). HPV in situ hybridization: impact of different protocols on the detection of integrated HPV. *Int J Cancer*, 115(3), 419-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688369>
http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/43035/1/molmosm_TFG_0715.pdf
https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib0900/Libro.pdf
- Hu, B., Zeng, L. P., Yang, X. L., Ge, X. Y., Zhang, W., Li, B., Xie, J., Shen, X., Zhang, Y., Wang, N., Luo, D., Zheng, X., Wang, M., Daszak, P., Wang, L., Cui, J. y Shi, Z. L. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS pathogens*, 13(11), e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>

- Huamán-Saavedra, J. J. (2020). Vacunas contra el COVID-19. *Revista Médica de Trujillo*, 15(4).
<http://dx.doi.org/10.17268/rmt.2020.v15i04.01>
- Jara, M. (25 de setiembre de 2018). Vacuna de la gripe A Pandemrix y narcolepsia: una catástrofe evitable. <http://www.migueljara.com/2018/09/25/vacuna-de-la-gripe-pandemrix-y-narcolepsia-una-catastrofe-evitable>
- Knipe, D. M. y Howley, P. M. (2007). *Fields Virology*. (5a. ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Knoops, K., Kikkert, M., Van Den Worm, S. H., Zevenhoven-Dobbe, J. C., Van Der Meer, Y., Koster, A. J., Mommaas, A. M. y Snijder, E. J. (2008). SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol.*, 6(9), e226. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060226>
- Kottow, M. (2007). Participación informada en clínica e investigación biomédica: las múltiples facetas de la decisión y el consentimiento informados. Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética, UNESCO. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000161853>
- Li, F. (2008). Structural analysis of major species barriers between humans and palm civets for severe acute respiratory syndrome coronavirus infections. *Journal of Virology*, 82(14), 6984-6991. 10.1128/JVI.00442-08
- Li, F. (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.*, 3(1), 237-261. 10.1146 / annurev-virology-110615-042301
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q. y Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*, 92(4): 424-432. 10.1002/jmv.25685
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H. y Farzan, M. (2003).

Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>

Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., Wang, H., Crameri, G., Hu, Z., Zhang, J., McEachern, J., Hume, C., Daszak, P., Eaton, B. T., Zhang, S. y Wang, L. F. (2005a). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310(5748), 676-679. [10.1126 / science.1118391](https://doi.org/10.1126/science.1118391)

Li, W., Zhang, C., Sui, J., Kuhn, J. H., Moore, M. J., Luo, S., Wong I, S., Huang, C., Xu, K., Vasillieva, N., Murakami, A., He, Y., Marasco, W., Guan, Y., Choe, H. y Farzan, M. (2005b). Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *The EMBO journal*, 24(8), 1634-1643. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600640>

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J. [...] y Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565-574. [10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

Manoukian, D. E. (2020). *Vacunas para Covid-19. Breve reseña del estado de situación actual*. Centro Universitario de Estudios en salud, Economía y Bienestar. <http://rdi.uncoma.edu.ar/handle/123456789/16006>

Maranto Rivera, M. y González Fernández, M. (2015). Fuentes de información. Sistema de Universidad Virtual. Biblioteca Virtual. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. <https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/16700/LECT132.pdf>

Masters, P. S. y Perlman, S. (2013). Coronaviridae. *Fields virology*, 1, 825-858. https://www.umassmed.edu/globalassets/ambros-lab/meetings/rna-biology-club-2019_20/masters-and-perlman-2013-in-fields-virology_1.pdf

- Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193-292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Matthews, K. L., Coleman, C. M., Van der Meer, Y., Snijder, E. J. y Frieman, M. B. (2014). The ORF4b-encoded accessory proteins of Middle East respiratory syndrome coronavirus and two related bat coronaviruses localize to the nucleus and inhibit innate immune signalling. *The Journal of general virology*, 95(Pt 4), 874. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973478/>
- Menachery, V. D., Yount, B. L., Debbink, K., Agnihothram, S., Gralinski, L. E., Plante, J. A., Graham, R. L., Scobey, T., Ge, X., Donaldson, E. F., Randell, S. H., Lanzavecchia, A., Marasco, W. A., Shi, Z. y Baric, R. S. (2015). A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature medicine*, 21(12), 1508-1513. <https://doi.org/10.1038/nm.3985>
- Ministerio de Salud. (21 de marzo de 2020). Definición de caso. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/Definicion-de-caso>
- Ministerio de Salud. Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social. (2007). www.cendeiss.sa.cr
- Molina Sierra, O. C. (2017). Implicaciones bioéticas de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano en niñas colombianas menores de 14 años. [Tesis de grado]. Chía, Colombia, Universidad de la Sabana. <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/31142>
- Mullard, A. (2020). How COVID vaccines are being divided up around the world. *Nature*. 10.1038/d41586-020-03370-6

Nature, Briefing. (2020). The COVID vaccine challenges that lie ahead. *Nature*, 587.
<https://doi.org/10.1038/d41586-020-03334-w>

Navarro, J. (2015). Definición de lobby (política).
<https://www.definicionabc.com/politica/lobby.php>

Nicholson, K. G., Wood, J. M. y Zambon, M. (2003). Influenza. *The Lancet*, 362, 1733-1745.
10.1016/S0140-6736(03)14854-4

Olmos Mas, M. (2015). Gripe A (H1N1): promoción de la pandemia, falta de ética médica y
descrédito institucional.
http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/43035/1/molmosm_TFG_0715.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2019). Vacunas coronavirus.
<https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>

Organización Mundial de la Salud. (2020c). Vacunar al 20% de la población de Latinoamérica de
COVID-19 costará más de 2000 millones de dólares. *Noticias ONU*. <https://bit.ly/2L08k3U>

Organización Mundial de la Salud. (2021). Definición de Derechos Humanos. *Revista OMS*.
https://www.who.int/topics/human_rights/es/#:~:text=Los%20derechos%20humanos%20son%20garant%C3%ADas,y%20en%20la%20dignidad%20humana.

Organización Panamericana de la Salud. (2020a). Orientaciones para la planificación de la
introducción de la vacuna contra la COVID-19. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52533>

Organización Panamericana de la Salud. (2020b). Herramienta de autoevaluación de la preparación
para la introducción de la vacuna contra la COVID-19 (VIRAT). <https://bit.ly/366gUGy>

- Ossó, A. B. (2014). Escuchar, observar y comprender: recuperando la narrativa en las ciencias de la salud: aportaciones de la investigación cualitativa. *Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol*.
https://congreso enfermeria.com/2016/sites/default/files/styles/escucharobservarcomprender2parte_1424533180194.pdf
- Páez, R. (2018). *La industria farmacéutica entre la ciencia y el mercado*. <https://bit.ly/3l374KG>
- Peiris, J. S. M., Chu, C. M., Cheng, V. C. C., Chan, K. S., Hung, I. F. N., Poon, L. L., Law, K. I., Tang, B. S. F., Hon, T. Y. W., Chan, C. S., Chan, K. H., Ng, J. S. C., Zheng, B. J., Ng, W. L., Lai, R. W. M., Guan, Y., Yuen, K. Y. y HKU/UCH SARS Study Group. (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*, 361(9371), 1767-1772.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
- Perrier, A., Bonnin, A., Desmarets, L., Danneels, A., Goffard, A., Rouillé, Y., Dubuisson, J. y Belouzard, S. (2019). El dominio C-terminal de la proteína M del coronavirus MERS contiene una señal de localización de la red trans-Golgi. *Revista de química biológica*, 294 (39), 14406-14421. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008964>
- Peter, D. (2018). Vacuna Pandemrix: ¿por qué no se informó al público de las señales de alerta temprana? *THEBMJ*, 362: k3948. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3948>
- Pinto Bustamante, B. J. (2016). La vacuna contra el virus del papiloma humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado. *Acta bioethica*, 22(2), 251-261. <https://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2016000200012>
- Piqueras, M. C., Carmona, J. H., y Bernáldez, J. P. (2020). «Vísteme despacio que tengo prisa». Un análisis ético de la vacuna del COVID-19: fabricación, distribución y reticencia. *Enrahonar. An International Journal of Theoretical and Practical Reason*, 65, 57-73. <https://doi.org/10.5565/rev/enrahonar.1307>

- Porras, O. (2010). La vacunación en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 52 (4), 192-194. http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/672
- Rabadan, R. y Robins, H. (2007). Evolution of the influenza a virus: some new advances. *Evolutionary Bioinformatics Online*, 299-307. <https://doi.org/10.1177/117693430700300021>
- Rabouw, H. H., Langereis, M. A., Knaap, R. C., Dalebout, T. J., Canton, J., Sola, I., Enjuanes, L., Bredenbeek, P. J., Kikkert, M., Groot, R. J. y Van Kuppeveld, F. J. (2016). Middle East respiratory coronavirus accessory protein 4a inhibits PKR-mediated antiviral stress responses. *PLoS pathogens*, 12(10). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005982>
- Rodríguez, A. P. y Ortuño, P. A. H. (2013). Estudio de la comunicación de lobby en el caso de la gripe A: persuasión en la prensa escrita española. *Anagramas: Rumbos y sentidos de la comunicación*, 11(22), 53-78. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1692-25222013000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Salas, A. A. (2016). Una reflexión profética sobre la bioética y la industria farmacéutica. *Revista CONAMED*, 21(1), 39-43. <https://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2016/con161h.pdf>
- Salgado, A. (2007). Investigación cualitativa: diseños, evaluación del rigor metodológico y retos. <http://www.scielo.org.pe/pdf/liber/v13n13/a09v13n13.pdf>
- Sánchez-Ramón, S., y Fernández-Cruz, E. (2006). Reflexión bioética sobre la inmunización de masas en Europa. *Inmunología*, 25(1), 67-71. <http://www.bioeticanet.info/relacion/Vacunas.pdf>

- Schoeman D. y Fielding B.C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Revista de Virología*, 16(69). <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-019-1182-0>
- Snijder, E. J., Decroly, E., y Ziebuhr, J. (2016). The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Advances in virus research*, 96, 59-126. 10.1016/bs.aivir.2016.08.008
- Stanley, M. A. (2003). Vacunas VPH. Expectativas y realidades. *HPV Today*, (2), 8-10. http://www.hpvtoday.com/webDocs/Esp/downloads/HPV/HPVToday02_Esp+add.pdf
- Steenbeek, A., Macdonald, N., Downie, J., Appleton, M. y Baylis, F. (2012). Ill-informed consent? A content analysis of physical risk disclosure in school-based HPV vaccine programs. *Public Health Nursing*, 29(1), 71-79.
- Steinhauer, D. A., y Skehel, J. J. (2002). Genetics of influenza viruses. *Annual review of genetics*, 36(1), 305-332. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.36.052402.152757>
- Tealdi, J. C. (2015). Problemas bioéticos en la investigación de nuevas vacunas: ¿obedecen a razones de salud pública? *Salud colectiva*, 11, 87-97. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73138582007>
- The Lancet, “COVID-19 vaccines: no time for complacency”. (21 de noviembre de 2020). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7)
- The Lancet. (2020). COVID-19 vaccines: no time for complacency. *The Lancet*, 396(10263), 1607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7)
- The National Commission for the Protection of Humans Subjects of Biomedical and Behavioral Research. (1979). Informe Belmont. Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación. <https://www.bioeticaweb.com/el-informe-belmont->

principios-y-guías-acticas-para-la-protección-de-los-sujetos-humanos-de-investigación-18-abril-1979/

Tomljenovic, L., Wilyman, J., Vanamee, E., Bark, T. y Shaw, C. A. (2013). HPV vaccines and cancer prevention, science versus activism. *Infectious Agents and Cancer*, 8(1), 1-3. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-8-6>

Torres Ramírez, C. y Orozco Rivera, E. D. (2020). Covid-19. Vacunas y vacunación. <http://www.bibliodigitalibd.senado.gob.mx/handle/123456789/5079>

Tribunal Internacional de Núremberg. (1947). Códigos Internacionales. Código de Núremberg. <http://www.bioeticanet.info/documentos/Nuremberg.pdf>

Tuells, J. (2007). La gripe del cerdo (1976): cuando el pánico y la política toman las decisiones. *Vacunas*, 8(2), 57-63. <https://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-articulo-la-gripe-del-cerdo-1976--13109043>

Tuells, J. (2007). La gripe del cerdo (1976): cuando el pánico y la política toman las decisiones. *Vacunas*, 8(2), 57-63. Consultado el 8 de mayo, 2021. http://www.vacunas.org/images/stories/recursos/varios/2009/TUELLS_Vacunas_2007_gripe_cerdo1976.pdf

Vega Barrientos, R. S. y Reyes-Terán, G. (2007). El virus de la influenza. *Neumología y Cirugía de tórax*, 66(S1), S12-S14. <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2007/nts071c.pdf>

Wang, H., Yuan, X., Sun, Y., Mao, X., Meng, C., Tan, L., Song, C., Qiu, X., Ding, C. y Liao, Y. (2019). Infectious bronchitis virus entry mainly depends on clathrin-mediated endocytosis and requires classical endosomal/lysosomal system. *Virology*, 528, 118-136. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.12.012>

- Wang, J., Ji, J., Ye, J., Zhao, X., Wen, J., Li, W., Hu, J., Li, D., Sun, M., Zeng, H., Hu, Y., Tian, X., Tan, X., Xu, N., Zeng, C., Wang, J., Bi, S., y Yang, H. (2003). The structure analysis and antigenicity study of the N protein of SARS-CoV. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 1(2), 145-54. [10.1016 / s1672-0229 \(03\) 01018-0](https://doi.org/10.1016/s1672-0229(03)01018-0)
- Wang, Q., Zhang, L., Kuwahara, K., Li, L., Liu, Z., Li, T., Zhu, H., Liu, J., Xu, Y., Xie, J., Morioka, H., Sakaguchi, N., Qin, C., y Liu, G. (2016). Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS infectious diseases*, 2(5), 361-376. [10.1021 / acsinfecdis.6b00006](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006)
- Wang, S. F., Tseng, S. P., Yen, C. H., Yang, J. Y., Tsao, C. H., Shen, C. W., Chen, K. H., Liu, F. T., Liu, W. T., Chen, Y. M. y Huang, J. C. (2014). Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem. Biophys. Res .Commun.*, 451(2), 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090>
- Webster, R. G., Yakhno, M., Hinshaw, V. S., Bean, W. J., y Murti, K. C. (1978). Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology*, 84(2), 268-278. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(78\)90247-7](https://doi.org/10.1016/0042-6822(78)90247-7)
- Wilyman, J. (2013). HPV vaccination programs have not been shown to be cost-effective in countries with comprehensive Pap screening and surgery. *Wilyman Infectious Agents and Cancer*, 8(21), 2-4. [10.1186 / 1750-9378-8-21](https://doi.org/10.1186/1750-9378-8-21)
- Winer, R. L., Kiviat, N. B., Hughes, J. P., Adam, D. E., Lee, S. K., Kuypers, J. M. y Koutsky, L. A. (2005). Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J. Infect. Dis.*, 191(5), 731-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688287>
- Wong, S. S. y Yuen, K. Y. (2006). Avian influenza virus infections in humans. *Chest*, 129, 156-168. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.156>

World Health Organization. (2009). Influenza-like illness in the United States and Mexico. Epidemic and pandemic alert and response (EPR). https://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/

World Health Organization. (2018). Investigation of cases of human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): interim guidance. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178252/WHO_MERS_SUR_15.2_eng.pdf;sequence=1

World Health Organization. (2019). Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020: applicable from 1 January 2019 (No. WHO/WHE/CPI/2019.20). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325884/WHO-WHE-CPI-2019.20-eng.pdf>

World Health Organization. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: laboratory testing for 2019-nCoV in humans. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>

World Health Organization. (2020). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 14 January 2020 (No. WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.2). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332300/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.2-eng.pdf>

World Health Organization. (s.f.). Nuevo coronavirus 2019. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

Yang, Y., Zhang, L., Geng, H., Deng, Y., Huang, B., Guo, Y., Zhao, Z. y Tan, W. (2013). The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein*

& *cell*, 4(12), 951-961. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13238-013-3096-8.pdf>

Yip, M. S., Leung, H. L., Li, P. H., Cheung, C. Y., Dutry, I., Li, D., Daeron, M., Bruzzone, R., Peiris, J. S. y Jaume, M. (2016). Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Medical Journal*, 22(suppl. 4), 25-31. <https://core.ac.uk/download/pdf/95554890.pdf>

Yirda, A. (2020). Definición de ética. Consultado el 24 de setiembre del 2020. <http://conceptodefinicion.de/etica/>

Zhang, C., Shi, L. y Wang, F. S. (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 428-430. 10.1016/S2468-1253(20)30057-1

Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N. y Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*, 46(4), 586-590. 10.1007/s00134-020-05985-9

Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H., Zhu, Y., Li, B., Huang, C., Chen, H., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R., Liu, M., Chen, Y., Shen, X., Wang, X., Zheng, X [...] y Shi, Z. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Zhou, P., Yang, X.L., Yang, X.G., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H., Zhu, Y., Li, B., Huang, C., Chen, H., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R., Liu, M., Chen, Y., Shen, X., Wang, X., Zheng, X. [...] y Shi, Z. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, (579), 270-273. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F. y Tan, W. (2020). China novel coronavirus investigating and research team. a novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 382(8), 727-733. 10.1056/NEJMoa2001017

ANEXOS

Anexo 1. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos

(Aprobada por aclamación por la 33ª sesión de la Conferencia General de la UNESCO, el 19 de octubre de 2005).

La Conferencia General

Consciente de la excepcional capacidad que posee el ser humano para reflexionar sobre su propia existencia y su entorno, así como para percibir la injusticia, evitar el peligro, asumir responsabilidades, buscar la cooperación y dar muestras de un sentido moral que dé expresión a principios éticos,

Teniendo en cuenta los rápidos adelantos de la ciencia y la tecnología, que afectan cada vez más a nuestra concepción de la vida y a la vida propiamente dicha, y que han traído consigo una fuerte demanda para que se dé una respuesta universal a los problemas éticos que plantean esos adelantos, Reconociendo que los problemas éticos suscitados por los rápidos adelantos de la ciencia y de sus aplicaciones tecnológicas deben examinarse teniendo en cuenta no sólo el respeto debido a la dignidad de la persona humana, sino también el respeto universal y la observancia de los derechos humanos y las libertades fundamentales,

Resolviendo que es necesario y conveniente que la comunidad internacional establezca principios universales que sirvan de fundamento para una respuesta de la humanidad a los dilemas y controversias cada vez numerosos que la ciencia y la tecnología plantean a la especie humana y al medio ambiente,

Recordando la Declaración Universal de Derechos Humanos del 10 de diciembre de 1948, la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 11 de noviembre de 1997 y la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 16 de octubre de 2003,

Tomando nota del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales y del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos adoptados el 16 de diciembre de 1966, la Convención Internacional de las Naciones Unidas sobre la Eliminación de todas las Formas de Discriminación Racial del 21 de diciembre de 1965, la Convención de las Naciones Unidas sobre la eliminación de todas las formas de discriminación contra la mujer del 18 de diciembre de 1979, la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño del 20 de noviembre de 1989, el Convenio de

las Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica del 5 de junio de 1992, las Normas uniformes de las Naciones Unidas sobre la igualdad de oportunidades para las personas con discapacidad aprobadas por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1993, la Recomendación de la UNESCO relativa a la situación de los investigadores científicos del 20 de noviembre de 1974, la Declaración de la UNESCO sobre la Raza y los Prejuicios Raciales del 27 de noviembre de 1978, la Declaración de la UNESCO sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales para con las Generaciones Futuras del 12 de noviembre de 1997, la Declaración Universal de la UNESCO sobre la Diversidad Cultural del 2 de noviembre de 2001, el Convenio de la OIT (N° 169) sobre pueblos indígenas y tribales en países independientes del 27 de junio de 1989, el Tratado Internacional sobre los Recursos Fitogenéticos para la Alimentación y la Agricultura aprobado por la Conferencia de la FAO el 3 de noviembre de 2001 y vigente desde el 29 de junio de 2004, el Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio (ADPIC) anexo al Acuerdo de Marrakech por el que se establece la Organización Mundial del Comercio y vigente desde el 1° de enero de 1995, la Declaración de Doha relativa al Acuerdo sobre los ADPIC y la salud pública del 14 de noviembre de 2001 y los demás instrumentos internacionales aprobados por las Naciones Unidas y sus organismos especializados, en particular la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS),

Tomando nota asimismo de los instrumentos internacionales y regionales relativos a la bioética, comprendida la Convención para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a la aplicación de la medicina y la biología – Convención sobre los derechos humanos y la biomedicina del Consejo de Europa, aprobada en 1997 y vigente desde 1999, junto con sus protocolos adicionales, así como las legislaciones y reglamentaciones nacionales en materia de bioética, los códigos de conducta, directrices y otros textos internacionales y regionales sobre bioética, como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial relativa a los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos, aprobada en 1964 y enmendada sucesivamente en 1975, 1983, 1989, 1996 y 2000, y las Guías éticas internacionales para investigación biomédica que involucra a seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, aprobadas en 1982 y enmendadas en 1993 y 2002,

Reconociendo que esta Declaración se habrá de entender de modo compatible con el derecho internacional y las legislaciones nacionales de conformidad con el derecho relativo a los derechos humanos,

Recordando la Constitución de la UNESCO aprobada el 16 de noviembre de 1945.

Considerando que la UNESCO ha de desempeñar un papel en la definición de principios universales basados en valores éticos comunes que orienten los adelantos científicos y el desarrollo tecnológico y la transformación social, a fin de determinar los desafíos que surgen en el ámbito de la ciencia y la tecnología teniendo en cuenta la responsabilidad de las generaciones actuales para con las generaciones venideras, y que las cuestiones de bioética, que forzosamente tienen una dimensión internacional, se deben tratar como un todo, basándose en los principios ya establecidos en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos y la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, y teniendo en cuenta no sólo el contexto científico actual, sino también su evolución futura,

Consciente de que los seres humanos forman parte integrante de la biosfera y de que desempeñan un importante papel en la protección del prójimo y de otras formas de vida, en particular los animales,

Reconociendo que, gracias a la libertad de la ciencia y la investigación, los adelantos científicos y tecnológicos han reportado, y pueden reportar, grandes beneficios a la especie humana, por ejemplo aumentando la esperanza de vida y mejorando la calidad de vida, y destacando que esos adelantos deben procurar siempre promover el bienestar de cada individuo, familia, grupo o comunidad y de la especie humana en su conjunto, en el reconocimiento de la dignidad de la persona humana y en el respeto universal y la observancia de los derechos humanos y las libertades fundamentales,

Reconociendo que la salud no depende únicamente de los progresos de la investigación científica y tecnológica sino también de factores psicosociales y culturales,

Reconociendo asimismo que las decisiones relativas a las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas pueden tener repercusiones en los individuos, familias, grupos o comunidades y en la especie humana en su conjunto,

Teniendo presente que la diversidad cultural, fuente de intercambios, innovación y creatividad, es necesaria para la especie humana y, en este sentido, constituye un patrimonio común de la humanidad, pero destacando a la vez que no se debe invocar a expensas de los derechos humanos y las libertades fundamentales,

Teniendo presente también que la identidad de una persona comprende dimensiones biológicas, psicológicas, sociales, culturales y espirituales,

Reconociendo que la conducta científica y tecnológica poco ética ha tenido repercusiones especiales en las comunidades indígenas y locales,

Convencida de que la sensibilidad moral y la reflexión ética deberían ser parte integrante del proceso de desarrollo científico y tecnológico y de que la bioética debería desempeñar un papel predominante en las decisiones que han de tomarse ante los problemas que suscita ese desarrollo,

Considerando que es conveniente elaborar nuevos enfoques de la responsabilidad social para garantizar que el progreso de la ciencia y la tecnología contribuye a la justicia y la equidad y sirve el interés de la humanidad,

Reconociendo que una manera importante de evaluar las realidades sociales y lograr la equidad es prestando atención a la situación de la mujer,

Destacando la necesidad de reforzar la cooperación internacional en el ámbito de la bioética, teniendo en cuenta en particular las necesidades específicas de los países en desarrollo, las comunidades indígenas y las poblaciones vulnerables,

Considerando que todos los seres humanos, sin distinción alguna, deberían disfrutar de las mismas normas éticas elevadas en la investigación relativa a la medicina y las ciencias de la vida,

Proclama los siguientes principios y aprueba la presente Declaración.

Disposiciones generales

Artículo 1 – Alcance

1. La Declaración trata de las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas aplicadas a los seres humanos, teniendo en cuenta sus dimensiones sociales, jurídicas y ambientales.

2. La Declaración va dirigida a los Estados. Imparte también orientación, cuando procede, para las decisiones o prácticas de individuos, grupos, comunidades, instituciones y empresas, públicas y privadas.

Artículo 2 – Objetivos

Los objetivos de la presente Declaración son:

a) proporcionar un marco universal de principios y procedimientos que sirvan de guía a los Estados en la formulación de legislaciones, políticas u otros instrumentos en el ámbito de la bioética;

- b) orientar la acción de individuos, grupos, comunidades, instituciones y empresas, públicas y privadas;
- c) promover el respeto de la dignidad humana y proteger los derechos humanos, velando por el respeto de la vida de los seres humanos y las libertades fundamentales, de conformidad con el derecho internacional relativo a los derechos humanos;
- d) reconocer la importancia de la libertad de investigación científica y las repercusiones beneficiosas del desarrollo científico y tecnológico, destacando al mismo tiempo la necesidad de que esa investigación y los consiguientes adelantos se realicen en el marco de los principios éticos enunciados en esta Declaración y respeten la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales;
- e) fomentar un diálogo multidisciplinario y pluralista sobre las cuestiones de bioética entre todas las partes interesadas y dentro de la sociedad en su conjunto;
- f) promover un acceso equitativo a los adelantos de la medicina, la ciencia y la tecnología, así como la más amplia circulación posible y un rápido aprovechamiento compartido de los conocimientos relativos a esos adelantos y de sus correspondientes beneficios, prestando una especial atención a las necesidades de los países en desarrollo;
- g) salvaguardar y promover los intereses de las generaciones presentes y venideras;
- h) destacar la importancia de la biodiversidad y su conservación como preocupación común de la especie humana.

Principios

En el ámbito de la presente Declaración, tratándose de decisiones adoptadas o de prácticas ejecutadas por aquellos a quienes va dirigida, se habrán de respetar los principios siguientes.

Artículo 3 – Dignidad humana y derechos humanos

1. Se habrán de respetar plenamente la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales.
2. Los intereses y el bienestar de la persona deberían tener prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad.

Artículo 4 – Beneficios y efectos nocivos

Al aplicar y fomentar el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se deberían potenciar al máximo los beneficios directos e indirectos para los pacientes, los

participantes en las actividades de investigación y otras personas concernidas, y se deberían reducir al máximo los posibles efectos nocivos para dichas personas.

Artículo 5 – Autonomía y responsabilidad individual

Se habrá de respetar la autonomía de la persona en lo que se refiere a la facultad de adoptar decisiones, asumiendo la responsabilidad de éstas y respetando la autonomía de los demás. Para las personas que carecen de la capacidad de ejercer su autonomía, se habrán de tomar medidas especiales para proteger sus derechos e intereses.

Artículo 6 – Consentimiento

1. Toda intervención médica preventiva, diagnóstica y terapéutica sólo habrá de llevarse a cabo previo consentimiento libre e informado de la persona interesada, basado en la información adecuada. Cuando proceda, el consentimiento debería ser expreso y la persona interesada podrá revocarlo en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno.

2. La investigación científica sólo se debería llevar a cabo previo consentimiento libre, expreso e informado de la persona interesada. La información debería ser adecuada, facilitarse de forma comprensible e incluir las modalidades para la revocación del consentimiento. La persona interesada podrá revocar su consentimiento en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno. Las excepciones a este principio deberían hacerse únicamente de conformidad con las normas éticas y jurídicas aprobadas por los Estados, de forma compatible con los principios y disposiciones enunciados en la presente Declaración, en particular en el Artículo 27, y con el derecho internacional relativo a los derechos humanos.

3. En los casos correspondientes a investigaciones llevadas a cabo en un grupo de personas o una comunidad, se podrá pedir además el acuerdo de los representantes legales del grupo o la comunidad en cuestión. El acuerdo colectivo de una comunidad o el consentimiento de un dirigente comunitario u otra autoridad no deberían sustituir en caso alguno el consentimiento informado de una persona.

Artículo 7 – Personas carentes de la capacidad de dar su consentimiento

De conformidad con la legislación nacional, se habrá de conceder protección especial a las personas que carecen de la capacidad de dar su consentimiento:

a) la autorización para proceder a investigaciones y prácticas médicas debería obtenerse conforme a los intereses de la persona interesada y de conformidad con la legislación nacional. Sin embargo,

la persona interesada debería estar asociada en la mayor medida posible al proceso de adopción de la decisión de consentimiento, así como al de su revocación;

b) se deberían llevar a cabo únicamente actividades de investigación que redunden directamente en provecho de la salud de la persona interesada, una vez obtenida la autorización y reunidas las condiciones de protección prescritas por la ley, y si no existe una alternativa de investigación de eficacia comparable con participantes en la investigación capaces de dar su consentimiento. Las actividades de investigación que no entrañen un posible beneficio directo para la salud se deberían llevar a cabo únicamente de modo excepcional, con las mayores restricciones, exponiendo a la persona únicamente a un riesgo y una coerción mínimos y, si se espera que la investigación redunde en provecho de la salud de otras personas de la misma categoría, a reserva de las condiciones prescritas por la ley y de forma compatible con la protección de los derechos humanos de la persona. Se debería respetar la negativa de esas personas a tomar parte en actividades de investigación.

Artículo 8 – Respeto de la vulnerabilidad humana y la integridad personal

Al aplicar y fomentar el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se debería tener en cuenta la vulnerabilidad humana. Los individuos y grupos especialmente vulnerables deberían ser protegidos y se debería respetar la integridad personal de dichos individuos.

Artículo 9 – Privacidad y confidencialidad

La privacidad de las personas interesadas y la confidencialidad de la información que les atañe deberían respetarse. En la mayor medida posible, esa información no debería utilizarse o revelarse para fines distintos de los que determinaron su acopio o para los que se obtuvo el consentimiento, de conformidad con el derecho internacional, en particular el relativo a los derechos humanos.

Artículo 10 – Igualdad, justicia y equidad

Se habrá de respetar la igualdad fundamental de todos los seres humanos en dignidad y derechos, de tal modo que sean tratados con justicia y equidad.

Artículo 11 – No discriminación y no estigmatización

Ningún individuo o grupo debería ser sometido por ningún motivo, en violación de la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales, a discriminación o estigmatización alguna.

Artículo 12 – Respeto de la diversidad cultural y del pluralismo

Se debería tener debidamente en cuenta la importancia de la diversidad cultural y del pluralismo. No obstante, estas consideraciones no habrán de invocarse para atentar contra la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales o los principios enunciados en la presente Declaración, ni tampoco para limitar su alcance.

Artículo 13 – Solidaridad y cooperación

Se habrá de fomentar la solidaridad entre los seres humanos y la cooperación internacional a este efecto.

Artículo 14 – Responsabilidad social y salud

1. La promoción de la salud y el desarrollo social para sus pueblos es un cometido esencial de los gobiernos, que comparten todos los sectores de la sociedad.
2. Teniendo en cuenta que el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social, los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar: (a) el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales, especialmente para la salud de las mujeres y los niños, ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse un bien social y humano; (b) el acceso a una alimentación y un agua adecuadas; (c) la mejora de las condiciones de vida y del medio ambiente; (d) la supresión de la marginación y exclusión de personas por cualquier motivo; y (e) la reducción de la pobreza y el analfabetismo.

Artículo 15 – Aprovechamiento compartido de los beneficios

1. Los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo. Los beneficios que se deriven de la aplicación de este principio podrán revestir las siguientes formas: (a) asistencia especial y duradera a las personas y los grupos que hayan tomado parte en la actividad de investigación y reconocimiento de los mismos; (b) acceso a una atención médica de calidad; (c) suministro de nuevas modalidades o productos de diagnóstico y terapia obtenidos gracias a la investigación; (d) apoyo a los servicios de salud; (e) acceso a los conocimientos científicos y tecnológicos; (f) instalaciones y servicios destinados a crear capacidades en materia de investigación; (g) otras formas de beneficio compatibles con los principios enunciados en la presente Declaración.
2. Los beneficios no deberían constituir incentivos indebidos para participar en actividades de investigación.

Artículo 16 – Protección de las generaciones futuras

Se deberían tener debidamente en cuenta las repercusiones de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética.

Artículo 17 – Protección del medio ambiente, la biosfera y la biodiversidad

Se habrán de tener debidamente en cuenta la interconexión entre los seres humanos y las demás formas de vida, la importancia de un acceso apropiado a los recursos biológicos y genéticos y su utilización, el respeto del saber tradicional y el papel de los seres humanos en la protección del medio ambiente, la biosfera y la biodiversidad.

Aplicación de los principios**Artículo 18 – Adopción de decisiones y tratamiento de las cuestiones bioéticas**

1. Se debería promover el profesionalismo, la honestidad, la integridad y la transparencia en la adopción de decisiones, en particular las declaraciones de todos los conflictos de interés y el aprovechamiento compartido de conocimientos. Se debería procurar utilizar los mejores conocimientos y métodos científicos disponibles para tratar y examinar periódicamente las cuestiones de bioética.
2. Se debería entablar un diálogo permanente entre las personas y los profesionales interesados y la sociedad en su conjunto.
3. Se deberían promover las posibilidades de un debate público pluralista e informado, en el que se expresen todas las opiniones pertinentes.

Artículo 19 – Comités de ética

Se deberían crear, promover y apoyar, al nivel que corresponda, comités de ética independientes, pluridisciplinarios y pluralistas con miras a: (a) evaluar los problemas éticos, jurídicos, científicos y sociales pertinentes suscitados por los proyectos de investigación relativos a los seres humanos; (b) prestar asesoramiento sobre problemas éticos en contextos clínicos; (c) evaluar los adelantos de la ciencia y la tecnología, formular recomendaciones y contribuir a la preparación de orientaciones sobre las cuestiones que entren en el ámbito de la presente Declaración; (d) fomentar el debate, la educación y la sensibilización del público sobre la bioética, así como su participación al respecto.

Artículo 20 – Evaluación y gestión de riesgos

Se deberían promover una evaluación y una gestión apropiadas de los riesgos relacionados con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas.

Artículo 21 – Prácticas transnacionales

1. Los Estados, las instituciones públicas y privadas y los profesionales asociados a actividades transnacionales deberían procurar velar por que sea conforme a los principios enunciados en la presente Declaración toda actividad que entre en el ámbito de ésta y haya sido realizada, financiada o llevada a cabo de cualquier otra manera, en su totalidad o en parte, en distintos Estados.
2. Cuando una actividad de investigación se realice o se lleve a cabo de cualquier otra manera en un Estado o en varios (el Estado anfitrión o los Estados anfitriones) y sea financiada por una fuente ubicada en otro Estado, esa actividad debería someterse a un nivel apropiado de examen ético en el Estado anfitrión o los Estados anfitriones, así como en el Estado donde esté ubicada la fuente de financiación. Ese examen debería basarse en normas éticas y jurídicas que sean compatibles con los principios enunciados en la presente Declaración.
3. Las actividades de investigación transnacionales en materia de salud deberían responder a las necesidades de los países anfitriones y se debería reconocer que es importante que la investigación contribuya a la paliación de los problemas urgentes de salud a escala mundial.
4. Al negociar un acuerdo de investigación, se deberían establecer las condiciones de colaboración y el acuerdo sobre los beneficios de la investigación con la participación equitativa de las partes en la negociación.
5. Los Estados deberían tomar las medidas adecuadas en los planos nacional e internacional para luchar contra el bioterrorismo, así como contra el tráfico ilícito de órganos, tejidos, muestras, recursos genéticos y materiales relacionados con la genética.

Promoción de la declaración

Artículo 22 – Función de los Estados

1. Los Estados deberían adoptar todas las disposiciones adecuadas, tanto de carácter legislativo como administrativo o de otra índole, para poner en práctica los principios enunciados en la presente Declaración, conforme al derecho internacional relativo a los derechos humanos. Esas medidas deberían ser secundadas por otras en los terrenos de la educación, la formación y la información pública.
2. Los Estados deberían alentar la creación de comités de ética independientes, pluridisciplinarios y pluralistas, tal como se dispone en el Artículo 19.

Artículo 23 – Educación, formación e información en materia de bioética

1. Para promover los principios enunciados en la presente Declaración y entender mejor los problemas planteados en el plano de la ética por los adelantos de la ciencia y la tecnología, en particular para los jóvenes, los Estados deberían esforzarse no sólo por fomentar la educación y formación relativas a la bioética en todos los planos, sino también por estimular los programas de información y difusión de conocimientos sobre la bioética.
2. Los Estados deberían alentar a las organizaciones intergubernamentales internacionales y regionales, así como a las organizaciones no gubernamentales internacionales, regionales y nacionales, a que participen en esta tarea.

Artículo 24 – Cooperación internacional

1. Los Estados deberían fomentar la difusión de información científica a nivel internacional y estimular la libre circulación y el aprovechamiento compartido de los conocimientos científicos y tecnológicos.
2. En el contexto de la cooperación internacional, los Estados deberían promover la cooperación científica y cultural y llegar a acuerdos bilaterales y multilaterales que permitan a los países en desarrollo crear las capacidades necesarias para participar en la creación y el intercambio de conocimientos científicos y de las correspondientes competencias técnicas, así como en el aprovechamiento compartido de sus beneficios.
3. Los Estados deberían respetar y fomentar la solidaridad entre ellos y deberían también promoverla con y entre individuos, familias, grupos y comunidades, en particular con los que son más vulnerables a causa de enfermedades, discapacidades u otros factores personales, sociales o ambientales, y con los que poseen recursos más limitados.

Artículo 25 – Actividades de seguimiento de la UNESCO

1. La UNESCO deberá promover y difundir los principios enunciados en la presente Declaración. Para ello, la UNESCO solicitará la ayuda y la asistencia del Comité Intergubernamental de Bioética (CIGB) y del Comité Internacional de Bioética (CIB).
2. La UNESCO deberá reiterar su voluntad de tratar la bioética y de promover la colaboración entre el CIGB y el CIB.

La UNESCO (2005) señala las disposiciones generales de la siguiente manera:

Disposiciones finales

Artículo 26 – Interrelación y complementariedad de los principios

La presente Declaración debe entenderse como un todo y los principios deben entenderse como complementarios y relacionados unos con otros. Cada principio debe considerarse en el contexto de los demás principios, según proceda y corresponda a las circunstancias.

Artículo 27 –Limitaciones a la aplicación de los principios

Si se han de imponer limitaciones a la aplicación de los principios enunciados en la presente Declaración, se debería hacer por ley, en particular las leyes relativas a la seguridad pública para investigar, descubrir y enjuiciar delitos, proteger la salud pública y salvaguardar los derechos y libertades de los demás. Dicha ley deberá ser compatible con el derecho internacional relativo a los derechos humanos.

Artículo 28 – Salvedad en cuanto a la interpretación: actos que vayan en contra de los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana

Ninguna disposición de la presente Declaración podrá interpretarse como si confiriera a un Estado, grupo o individuo derecho alguno a emprender actividades o realizar actos que vayan en contra de los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana.

Anexo 2. Códigos Internacionales. Código de Núremberg

Tribunal Internacional de Núremberg, 1947.

Experimentos médicos permitidos

Son abrumadoras las pruebas que demuestran que algunos tipos de experimentos médicos en seres humanos, cuando se mantienen dentro de límites bien definidos, satisfacen generalmente la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otros métodos de estudio. Todos están de acuerdo, sin embargo, en que deben conservarse ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales:

1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que debe tener el suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos para que pueda tomar una decisión consciente. Esto último requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto que va a ser sometido al experimento hay que explicarle la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se llevará a cabo, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre su salud o persona que puedan derivarse de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en la persona que inicia, dirige, o implica a otro en el experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada con impunidad a otra persona.

2) El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

3) El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad o del problema en estudio, de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento.

- 4) El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental.
- 5) No debe realizarse experimento alguno cuando hay una razón a priori para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable; excepto, quizá, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación.
- 6) El riesgo tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de resolver el experimento.
- 7) Se deben tomar las precauciones adecuadas y disponer de las instalaciones óptimas para proteger al sujeto implicado de las posibilidades incluso remotas de lesión, incapacidad o muerte.
- 8) El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. En todas las fases del experimento se requiere la máxima precaución y capacidad técnica de los que lo dirigen o toman parte en el mismo.
- 9) Durante el curso del experimento el sujeto humano debe tener la libertad de poder finalizarlo si llega a un estado físico o mental en el que la continuación del experimento le parece imposible.
- 10) En cualquier momento durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo si tiene razones para creer -en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso- que la continuación del experimento puede provocar lesión, incapacidad o muerte al sujeto en experimentación.

Anexo 3. Declaración de Helsinki

Declaración De Helsinki de la Asociación Médica Mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la
18ª Asamblea Médica Mundial
Helsinki, Finlandia, Junio 1964
y enmendada por la
29ª Asamblea Médica Mundial
Tokio, Japón, Octubre 1975
35ª Asamblea Médica Mundial
Venecia, Italia, Octubre 1983
41ª Asamblea Médica Mundial
Hong Kong, Septiembre 1989
48ª Asamblea General
Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996
y la 52ª Asamblea General
Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Tokio 2004

A. Introducción

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética

Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquier medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. Principios Básicos para toda Investigación Médica

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. Principios Aplicables cuando la Investigación Médica se combina con la Atención Médica

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Nota de Clarificación del Párrafo 29 de la Declaración de Helsinki.

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones: - Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o; - Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

Nota de Clarificación del Párrafo 30 de la Declaración de Helsinki

Por la presente, la AMM reafirma su posición de que es necesario durante el proceso de planificación del estudio identificar el acceso después del ensayo de los participantes en el estudio a procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que han resultado beneficiosos en el estudio o el acceso a otra atención apropiada. Los arreglos para el acceso después del ensayo u otra atención deben ser descritos en el protocolo del estudio, de manera que el comité de revisión ética pueda considerar dichos arreglos durante su revisión.

Anexo 4. Informe Belmont. Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación

La investigación científica ha dado como resultado beneficios substanciales. También ha planteado desconcertantes problemas éticos. La denuncia de abusos cometidos contra sujetos humanos en experimentos biomédicos, especialmente durante la segunda guerra mundial, atrajo al interés público hacia estas cuestiones. Durante los procesos de Núremberg contra los crímenes de guerra, se esbozó el código de Núremberg como un conjunto de criterios para juzgar a médicos y a científicos que llevaron a cabo experimentos biomédicos en prisioneros en campos de concentración. Este código se convirtió en el prototipo de muchos códigos posteriores para asegurar que la investigación con sujetos humanos se lleve a cabo de modo ético.

Los códigos consisten en reglas, algunas generales, otras específicas, que guían en su trabajo a investigadores o a evaluadores de la investigación. Estas reglas son con frecuencia inadecuadas, para que sean aplicadas en situaciones complejas; a veces están en mutuo conflicto y son, con frecuencia, difíciles de interpretar y aplicar. Unos principios éticos más amplios deberían proveer las bases sobre las cuales algunas reglas específicas podrían ser formuladas, criticadas e interpretadas.

Tres principios, o normas generales prescriptivas, relevantes en la investigación en la que se emplean sujetos humanos son identificados en esta declaración. Otros principios pueden ser también relevantes. Sin embargo, estos tres son comprensivos y están formulados en un nivel de generalización que debería ayudar a los científicos, a los críticos y a los ciudadanos interesados en comprender los temas éticos inherentes a la investigación con sujetos humanos. Estos principios no siempre pueden ser aplicados de tal manera que resuelvan sin lugar a dudas un problema ético particular. Su objetivo es proveer un marco analítico para resolver problemas éticos que se originen en la investigación con sujetos humanos.

Esta declaración contiene una distinción entre investigación y práctica, una discusión de los tres principios éticos básicos, y observaciones sobre la aplicación de estos principios.

A. Límites entre Práctica e Investigación

Es importante distinguir de una parte la investigación biomédica y de conducta y de otra la aplicación de una terapia aceptada, a fin de averiguar qué actividades deberían ser revisadas a fin de proteger a los sujetos de investigación. La distinción entre investigación y práctica es borrosa en parte porque con frecuencia se dan simultáneamente (como en la investigación diseñada para la

valoración de una terapia) y en parte porque notables desviaciones de la práctica comúnmente aceptada reciben con frecuencia el nombre de “experimentales” cuando los términos “experimental” e “investigación” no son definidos cuidadosamente.

En la mayoría de casos, el término “práctica” se refiere a intervenciones cuyo fin es acrecentar el bienestar de un paciente individual o de un cliente, y hay motivos razonables para esperar un éxito. El fin de la práctica médica es ofrecer un diagnóstico, un tratamiento preventivo o una terapia a individuos concretos. Como contraste, el término “investigación” denota una actividad designada a comprobar una hipótesis, que permite sacar conclusiones, y como consecuencia contribuya a obtener un conocimiento generalizable (expresado, por ejemplo, en teorías, principios, y declaraciones de relaciones). La investigación se describe generalmente en un protocolo formal que presenta un objetivo y un conjunto de procedimientos diseñados para alcanzar este objetivo.

Cuando un clínico se aparta de manera significativa de una práctica normalmente aceptada, la innovación no constituye, en sí misma o por sí misma, una investigación. El hecho de que una forma de proceder sea “experimental”, en un sentido nuevo, no comprobado, o diferente, no lo incluye automáticamente en la categoría de investigación. Modos de proceder radicalmente nuevos deberían ser objeto de una investigación formal lo antes posible para cerciorarse si son seguros y eficaces. Así pues, los comités de práctica médica tienen la responsabilidad de insistir en que una innovación de importancia sea incorporada en un proyecto formal de investigación.

La investigación y la práctica pueden ser llevadas a cabo conjuntamente cuando la investigación va encaminada a la valoración de la seguridad y eficacia de un tratamiento. Esto no debería confundirse con la necesidad de revisión que una actividad pueda o no tener; la regla general es que en cualquier actividad donde haya un elemento de investigación, esta actividad debería someterse a revisión para la protección de los sujetos humanos.

B. Principios Éticos Básicos

La expresión “principios éticos básicos” se refiere a aquellos criterios generales que sirven como base para justificar muchos de los preceptos éticos y valoraciones particulares de las acciones humanas. Entre los principios que se aceptan de manera general en nuestra tradición cultural, tres de ellos son particularmente relevantes para la ética de la experimentación con seres humanos: Los principios de respeto a las personas, de beneficencia y de justicia.

1. Respeto a las personas

El respeto a las personas incluye por lo menos dos convicciones éticas:

Primera, que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y segunda, que todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a la protección.

Consiguientemente, el principio de respeto a las personas se divide en dos prerequisites morales distintos: el prerequisite que reconoce la autonomía, y el prerequisite que requiere la protección de aquellos cuya autonomía está de algún modo disminuida.

Una persona autónoma es un individuo que tiene la capacidad de deliberar sobre sus fines personales, y de obrar bajo la dirección de esta deliberación. Respetar la autonomía significa dar valor a las consideraciones y opciones de las personas autónomas, y abstenerse a la vez de poner obstáculos a sus acciones a no ser que éstas sean claramente perjudiciales para los demás. Mostrar falta de respeto a un agente autónomo es repudiar los criterios de aquella persona, negar a un individuo la libertad de obrar de acuerdo con tales criterios razonados, o privarle de la información que se requiere para formar un juicio meditado, cuando no hay razones que obliguen a obrar de este modo.

Sin embargo, no todo ser humano es capaz de autodeterminación. El poder de autodeterminación madura a lo largo de la vida del individuo, y algunos de estos pierden este poder completamente o en parte, a causa de enfermedad, de disminución mental, o de circunstancias que restringen severamente su libertad. El respeto por los que no han llegado a la madurez y por los incapacitados puede requerir que se les proteja hasta su madurez o mientras dure la incapacidad.

Algunas personas necesitan protección extensiva, hasta tal punto, que es necesario excluirles del ejercicio de actividades que pueden serles perjudiciales; otras personas necesitarán protección en menor grado, no más allá de asegurarse de que pueden ejercer actividades con libertad y de que pueden darse cuenta de sus posibles consecuencias adversas. El grado de protección que se les ofrece debería depender del riesgo que corren de sufrir daño y de la probabilidad de obtener un beneficio. El juicio con el que se decide si un individuo carece de autonomía debería ser reevaluado periódicamente y variará según la diversidad de las situaciones.

En la mayoría de las investigaciones en las que se emplean sujetos humanos, el respeto a las personas exige que los sujetos entren en la investigación voluntariamente y con la información adecuada. Sin embargo, en algunos casos, la aplicación del principio no es obvia. El uso de prisioneros como sujetos de investigación nos ofrece un ejemplo instructivo. De una parte, parecería que el principio de respeto a las personas requiere que no se excluya a los prisioneros de la oportunidad de ofrecerse para la investigación. Por otra parte, bajo las condiciones de vida en la

cárcel, pueden ser obligados o ser influenciados de manera sutil, a tomar parte en actividades, a las que, en otras circunstancias, no se prestarían de manera voluntaria. El respeto a las personas, exigiría que se protegiera a los prisioneros. El dilema que se presenta es o permitir a los prisioneros que se presenten “voluntariamente” o “protegerles”. Respetar a las personas, en los casos más difíciles, consiste con frecuencia en poner en la balanza demandas opuestas, urgidas por el mismo principio de respeto.

2. Beneficencia

Se trata a las personas de manera ética no sólo respetando sus decisiones y protegiéndolas de daño, sino también esforzándose en asegurar su bienestar. Esta forma de proceder cae dentro del ámbito del principio de beneficencia. El término “beneficencia” se entiende frecuentemente como aquellos actos de bondad y de caridad que van más allá de la obligación estricta. En este documento, beneficencia se entiende en sentido más radical, como una obligación. Dos reglas generales han sido formuladas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido:

1. No causar ningún daño, y
2. Maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños.

La máxima hipocrática “no causar ningún daño” ha sido durante mucho tiempo un principio fundamental de la ética médica. Claude Bernard la aplicó al campo de la investigación, diciendo que no se puede lesionar a una persona a costa del beneficio que se podría obtener para otros. Sin embargo, incluso evitar daño requiere aprender lo que es perjudicial; y en el proceso para la obtención de esta información, algunas personas pueden estar expuestas al riesgo de sufrirlo. Más aún, el juramento hipocrático exige de los médicos que busquen el beneficio de sus pacientes “según su mejor juicio”. Aprender lo que producirá un beneficio puede de hecho requerir exponer personas a algún riesgo. El problema planteado por estos imperativos es decidir cuándo buscar ciertos beneficios puede estar justificado, a pesar de los riesgos que pueda conllevar, y cuándo los beneficios deben ser abandonados debido a los riesgos que conllevan.

Las obligaciones del principio de beneficencia afectan a los investigadores individuales y a la sociedad en general, pues se extienden a los proyectos determinados de investigación y a todo el campo de investigación en su conjunto. En el caso de proyectos particulares, los investigadores y los miembros de la institución tienen obligación de poner los medios que permitan la obtención del máximo beneficio y el mínimo riesgo que puedan ocurrir como resultado del estudio e

investigación. En el caso de investigación científica en general, los miembros de la sociedad tienen la obligación de reconocer los beneficios que se seguirán a largo plazo, y los riesgos que pueden ser el resultado de la adquisición de un mayor conocimiento y del desarrollo de nuevas formas de proceder en medicina, psicoterapia y ciencias sociales.

El principio de beneficencia con frecuencia juega un papel bien definido y justificado en muchas de las áreas de investigación con seres humanos. Tenemos un ejemplo en la investigación infantil. Maneras efectivas de tratar las enfermedades de la infancia y el favorecimiento de un desarrollo saludable son beneficios que sirven para justificar la investigación realizada con niños –incluso cuando los propios sujetos de la investigación no sean los beneficiarios directos. La investigación también ofrece la posibilidad de evitar el daño que puede seguirse de la aplicación de prácticas rutinarias previamente aceptadas cuando nuevas investigaciones hayan demostrado que son peligrosas. Pero el papel del principio de beneficencia no es siempre tan claro. Queda todavía un problema ético difícil, por ejemplo, en el caso de una investigación que presenta más que un riesgo mínimo sin una perspectiva inmediata de beneficio directo para los niños que participan en la misma. Algunos han argüido que tal investigación es inadmisibles, mientras otros han señalado que esta limitación descartaría mucha experimentación, que promete grandes beneficios para los niños en el futuro. Aquí, de nuevo, como en todos los casos difíciles, las distintas demandas que exige el principio de beneficencia pueden entrar en conflicto y exigir opciones difíciles.

3. Justicia

¿Quién debe ser el beneficiario de la investigación y quién debería sufrir sus cargas? Este es un problema que afecta a la justicia, en el sentido de “equidad en la distribución”, o “lo que es merecido”. Se da una injusticia cuando se niega un beneficio a una persona que tiene derecho al mismo, sin ningún motivo razonable, o cuando se impone indebidamente una carga. Otra manera de concebir el principio de justicia es afirmar que los iguales deben ser tratados con igualdad. Sin embargo, esta afirmación necesita una explicación ¿Quién es igual y quién es desigual? ¿Qué motivos pueden justificar el desvío en la distribución por igual? Casi todos los comentaristas están de acuerdo en que la distribución basada en experiencia, edad, necesidad, competencia, mérito y posición constituye a veces criterios que justifican las diferencias en el trato por ciertos fines. Es, pues, necesario, explicar bajo qué consideraciones la gente debería ser tratada con igualdad.

Existen varias formulaciones ampliamente aceptadas sobre la justa distribución de cargas y beneficios. Cada una de ellas menciona una cualidad importante que establece la base para la

distribución de cargas y beneficios. Estas formulaciones son: (1) a cada persona una parte igual, (2) a cada persona según su necesidad individual, (3) a cada persona según su propio esfuerzo, (4) a cada persona según su contribución a la sociedad, y (5) a cada persona según su mérito.

Las cuestiones de justicia se han relacionado durante mucho tiempo con prácticas sociales como el castigo, contribución fiscal y representación política. Ninguna de estas cuestiones ha sido generalmente relacionada con la investigación científica, hasta este momento. Sin embargo, ya fueron presagiadas en las reflexiones más primitivas sobre la ética de la investigación con sujetos humanos: Por ejemplo, en el siglo XIX y a comienzos del siglo XX, generalmente eran los enfermos pobres quienes cargaban con los agobios propios del sujeto de experimentación, mientras los beneficios derivados del progreso del cuidado médico se dirigían de manera especial a los pacientes de clínicas privadas.

Posteriormente, la explotación de prisioneros como sujetos de experimentación en los campos de concentración nazis, fue condenada como caso especial de flagrante injusticia. En este país (USA), en los años cuarenta, el estudio de la sífilis de Tuskegee utilizó negros de áreas rurales, en situación desventajosa para estudiar el curso que seguía aquella enfermedad al abandonar el tratamiento, una enfermedad que no era sólo propia de aquella población. A estos sujetos se les privó de todo tratamiento ya demostrado efectivo a fin de que el proyecto no sufriera interrupción, y esto mucho tiempo después de que el uso de este tratamiento fuese una práctica generalizada.

Confrontados con este marco histórico, se puede apreciar cómo las nociones de justicia tienen importancia en la investigación con sujetos humanos. Por ejemplo, la selección de sujetos de investigación necesita ser examinada a fin de determinar si algunas clases (e.g., pacientes de la seguridad social, grupos raciales particulares y minorías étnicas o personas aisladas en instituciones) se seleccionan de manera sistemática por la sencilla razón de que son fácilmente asequibles, su posición es comprometida, o pueden ser manipulados, más que por razones directamente relacionadas con el problema que se estudia. Finalmente, cuando una investigación subvencionada con fondos públicos conduce al descubrimiento de mecanismos y modos de proceder de tipo terapéutico, la justicia exige que estos no sean ventajosos sólo para los que pueden pagar por ellos y que tal investigación no debería indebidamente usar personas que pertenecen a grupos que muy probablemente no se contarán entre los beneficiarios de las subsiguientes aplicaciones de la investigación.

C. Aplicaciones

La aplicación de los principios generales de la conducta que se debe seguir en la investigación nos lleva a la consideración de los siguientes requerimientos: consentimiento informado, valoración de beneficios y riesgos, selección de los sujetos de investigación.

1. Consentimiento informado.

El respeto a las personas exige que se dé a los sujetos, en la medida de sus capacidades, la oportunidad de escoger lo que les pueda ocurrir o no. Se ofrece esta oportunidad cuando se satisfacen los criterios adecuados a los que el consentimiento informado debe ajustarse.

Aunque nadie duda de la importancia del consentimiento informado, con todo, existe una gran controversia sobre la naturaleza y la posibilidad de un consentimiento informado. Sin embargo, prevalece de manera muy general el acuerdo de que el procedimiento debe constar de tres elementos: información, comprensión y voluntariedad.

Información: La mayoría de los códigos de investigación contienen puntos específicos a desarrollar con el fin de asegurar que el sujeto tenga la información suficiente. Estos puntos incluyen: el procedimiento de la investigación, sus fines, riesgos y beneficios que se esperan, procedimientos alternativos (cuando el estudio está relacionado con la terapia), y ofrecer al sujeto la oportunidad de preguntar y retirarse libremente de la investigación en cualquier momento de la misma. Se han propuesto otros puntos adicionales, tales como la forma en que se debe seleccionar a los sujetos, la persona responsable de la investigación, etc.

Sin embargo, la simple enumeración de puntos no da una respuesta a la pregunta de cuál debería ser el criterio para juzgar la cantidad y la clase de información que debería ser facilitada. Un criterio que se invoca con frecuencia en la práctica médica, es decir, la información que comúnmente dan los médicos de cabecera o los que ejercen en instituciones, es inadecuada, puesto que la investigación tiene lugar cuando precisamente no hay un acuerdo común en un determinado campo. Otro criterio, corrientemente muy popular en los juicios legales por “mal praxis”, exige que el que practica la medicina revele aquella información que personas razonables querrían saber a fin de ejercer una opción en cuanto se refiere a su cuidado. Esto, también, parece insuficiente, ya que el sujeto de investigación, siendo en esencia voluntario, puede desear saber mucho más sobre los riesgos que asume de manera voluntaria, que los pacientes que se ponen en manos de los clínicos porque necesitan sus cuidados. Quizás debería proponerse un criterio para el “voluntario razonable”: la medida y naturaleza de la información debería ser tal que las personas, sabiendo que el procedimiento no es necesario para su cuidado ni quizás tampoco comprendido por completo,

puedan decidir si quieren tomar parte en el progreso del conocimiento. Incluso en aquellas ocasiones en las que quizás se pueda prever algún beneficio directamente a su favor, los sujetos deberían comprender con claridad la escala por donde se mueve el riesgo y la naturaleza voluntaria de su participación.

Un problema especial relacionado con el consentimiento surge cuando el informar a los sujetos de algún aspecto pertinente de la investigación es probable que perjudique la validez del estudio. En muchos casos, es suficiente indicar a los sujetos, que se les invita a participar en una investigación, y que algunos de los aspectos no serán revelados hasta que esté concluida. En todos los casos de investigación que requieren la revelación incompleta, esto estará justificado sólo si queda claro:

1. Que la información incompleta es verdaderamente necesaria para conseguir los objetivos de la investigación.
2. Que no se le ha ocultado al sujeto ninguno de los riesgos a no ser que sea mínimo.
3. Que existe un plan adecuado para informar a los sujetos, cuando sea preciso, y también para comunicarles los resultados del experimento.

La información sobre los riesgos no debería nunca ser ocultada para asegurar la cooperación de los sujetos, y a sus preguntas directas sobre el experimento deberían siempre darse respuestas verdaderas. Se deberían tomar medidas para distinguir aquellos casos en los que la manifestación destruiría o invalidaría la investigación de aquellos otros en los que la revelación causaría simplemente inconvenientes al investigador.

Comprensión: El modo y el contexto en los que se comunica la información es tan importante como la misma información. Por ejemplo, presentando la información de modo desorganizado y con rapidez, no dejando casi tiempo para su consideración, o disminuyendo el número de oportunidades de hacer preguntas, puede todo ello afectar de manera adversa la habilidad del sujeto en el ejercicio de una opción informada.

Puesto que la habilidad del sujeto para comprender es una función de inteligencia, de madurez y de lenguaje, es preciso adaptar la presentación del informe a sus capacidades. Los investigadores tienen la responsabilidad de cerciorarse de que el sujeto ha comprendido la información. Puesto que siempre existe la obligación de asegurarse de que la información en cuanto se refiere a los riesgos a sujetos es completa y comprendida adecuadamente, cuando los riesgos son más serios, la obligación también aumenta. En algunas ocasiones puede ser apropiado administrar un test de comprensión, verbal o escrito.

Habrá que adoptar medidas especiales cuando la capacidad de comprensión está limitada severamente -por ejemplo, por condiciones de inmadurez o disminución mental. Cada clase de sujetos que podrían ser considerados incapaces (e.g., infantes, niños de poca edad, pacientes con insuficiencia mental, enfermos terminales y los que están en coma) deberá considerarse por separado y de acuerdo con sus condiciones. Incluso tratándose de estas personas, sin embargo, el respeto exige se les ofrezca la oportunidad de escoger, en cuanto les sea posible, si quieren o no participar en la investigación. Sus objeciones en contra de tomar parte en la investigación deberían ser respetadas, a menos que la investigación les proporcione una terapia a la que no tendrían acceso de otra forma. El respeto a las personas también exige la obtención de la autorización a terceras partes a fin de proteger a los sujetos de cualquier daño. Se respeta así a estas personas al reconocer sus deseos y por el recurso a terceros para protegerles de todo mal.

Las personas que se escogen deberían ser aquellas que entenderán con mayor probabilidad la situación del sujeto incapaz y que obrarán teniendo en cuenta el mejor interés de éste. Se debería dar a la persona que actúa en lugar del sujeto, la oportunidad de observar los pasos que sigue la investigación a fin de que pueda retirar al sujeto de la misma, si esto parece ser lo más conveniente para éste.

Voluntariedad: Un acuerdo de participar en un experimento constituye un consentimiento válido si ha sido dado voluntariamente. Este elemento del consentimiento informado exige unas condiciones libres de coerción e influencia indebida. Se da coerción cuando se presenta intencionadamente una exageración del peligro de la enfermedad con el fin de obtener el consentimiento. La influencia indebida, por contraste, ocurre cuando se ofrece una recompensa excesiva, sin garantía, desproporcionada o inapropiada o cualquier ofrecimiento con el objeto de conseguir el consentimiento. Del mismo modo, incentivos que ordinariamente serían aceptables pueden convertirse en influencia indebida si el sujeto es especialmente vulnerable.

Se dan presiones injustificadas cuando personas que ocupan posiciones de autoridad o que gozan de influencia -especialmente cuando hay de por medio sanciones posibles- urgen al sujeto a participar. Sin embargo existe siempre algún tipo de influencia de este tipo y es imposible delimitar con precisión dónde termina la persuasión justificable y dónde empieza la influencia indebida. Pero la influencia indebida incluye acciones como la manipulación de las opciones de una persona, controlando la influencia de sus allegados más próximos o amenazando con retirar los servicios médicos a un individuo que tiene derecho a ellos.

2. Valoración de riesgos y beneficios

La valoración de riesgos y beneficios necesita un cuidadoso examen de datos relevantes, incluyendo, en algunos casos, formas alternativas de obtener los beneficios previstos en la investigación. Así, la valoración representa una oportunidad y una responsabilidad de acumular información sistemática y global sobre la experimentación que se propone. Para el investigador, es un medio de examinar si la investigación está correctamente diseñada. Para el comité de revisión, es un método con el que se determina si los riesgos a los que se expondrán los sujetos están justificados. Para los futuros participantes, la valoración les ayudará a decidir si van a participar o no.

Naturaleza y alcance de los riesgos y beneficios.

La condición de que la investigación se puede justificar si está basada en una valoración favorable de la relación de riesgo/beneficio está relacionada muy de cerca con el principio de beneficencia, de la misma manera que el prerrequisito moral que exige la obtención de un consentimiento informado se deriva primariamente del principio del respeto a las personas. El término “riesgo” se refiere a la posibilidad de que ocurra algún daño. Sin embargo, el uso de expresiones como “pequeño riesgo” o “gran riesgo”, generalmente se refiere (con frecuencia ambiguamente) a la posibilidad (probabilidad) de que surja algún daño y a la severidad (magnitud) del daño que se prevé.

El término “beneficio”, en el contexto de la investigación, significa algo con un valor positivo para la salud o para el bienestar. A diferencia de “riesgo”, no es un término que exprese probabilidades. Riesgo se contrapone con toda propiedad a la probabilidad de beneficios, y los beneficios se contrastan propiamente al daño, más que a los riesgos del mismo. Por consiguiente, la así llamada valoración de riesgos/beneficios se refiere a las probabilidades y a las magnitudes de daños posibles y a los beneficios anticipados. Hay que considerar muchas clases de daños y beneficios posibles. Existen por ejemplo, riesgos de daño psicológico, físico, legal, social y económico y los beneficios correspondientes. A pesar de que los daños más característicos sufridos por los sujetos de investigación sean el dolor psicológico o el dolor físico o las lesiones, no deberían dejarse de lado otras clases posibles de daño.

Los riesgos y los beneficios de la investigación pueden afectar al propio individuo, a su familia, o a la sociedad en general (o a grupos especiales de sujetos en la sociedad). Los códigos anteriores y las reglas federales han requerido que los riesgos de los sujetos sean superados por la suma de los

beneficios que se prevén para el sujeto, si se prevé alguno, y los beneficios que se prevén para la sociedad, en forma de conocimiento que se obtendrá de la investigación. Al contraponer estos dos elementos distintos, los riesgos y los beneficios que afectan al sujeto inmediato de la investigación tendrán normalmente un peso especial. Por otra parte, los intereses que no corresponden al sujeto, pueden, en algunos casos, ser suficientes por sí mismos para justificar los riesgos que necesariamente se correrán, siempre que los derechos del sujeto hayan sido protegidos. Así, la beneficencia requiere que protejamos a los sujetos contra el riesgo de daño y también que nos preocupemos de la pérdida de beneficios sustanciales que podrían obtenerse con la investigación.

Sistemática valoración de los riesgos y beneficios. Se dice comúnmente que los riesgos y los beneficios deben ser “balanceados” para comprobar que obtienen “una proporción favorable”. El carácter metafórico de estos términos llama nuestra atención a la dificultad que hay en formar juicios precisos. Solamente en raras ocasiones, tendremos a nuestra disposición las técnicas cuantitativas para el escrutinio de los protocolos de investigación. Sin embargo, la idea de un análisis sistemático, no arbitrario, de riesgos y beneficios debería ser emulado en cuanto fuera posible. Este ideal requiere que aquellos que toman las decisiones para justificar la investigación sean muy cuidadosos, en el proceso de acumulación y valoración de la información, en todos los aspectos de la investigación, y consideren las alternativas de manera sistemática. Este modo de proceder convierte la valoración de la investigación, en más rigurosa y precisa, mientras convierten la comunicación entre los miembros del consejo y los investigadores, en menos sujeta a interpretaciones erróneas, a informaciones deficientes y a juicios conflictivos. Así, debería haber en primer lugar, una determinación de la validez de los presupuestos de investigación; luego, se deberían distinguir con la mayor claridad posible, la naturaleza, la probabilidad y la magnitud del riesgo. El método de cerciorarse de los riesgos debería ser explícito, especialmente donde no hay más alternativa que el uso de vagas categorías, como riesgos pequeños o tenues. Se debería también determinar si los cálculos del investigador, en cuanto a las probabilidades de daños o beneficios son razonables, si se juzgan con hechos que se conocen u otros estudios alternativos a los que se disponen.

Finalmente la valoración de la justificación del experimento debería reflejar las consideraciones siguientes: (i) El tratamiento brutal o inhumano de los sujetos humanos nunca puede ser justificado moralmente. (ii) Los riesgos deberían quedar reducidos a los estrictamente necesarios para obtener el fin de la investigación. Debería determinarse si de hecho el uso de sujetos humanos es del todo

necesario. Quizás no sea posible eliminar el riesgo por completo, pero con frecuencia puede reducirse a un mínimo empleando procedimientos alternativos. (iii) Cuando la investigación lleva consigo un riesgo que indica un perjuicio serio, los comités de revisión deberían ser especialmente insistentes en la justificación de los riesgos (atendiendo especialmente a la probabilidad del beneficio para el sujeto, y a la manifiesta voluntariedad en la participación). (iv) Cuando el sujeto de la investigación lo constituyen grupos vulnerables, la conveniencia misma de su participación debería ser demostrada. Un gran número de variables entran en el juicio, incluyendo la naturaleza y grado del riesgo, la condición de la población particular afectada, y la naturaleza y nivel de los beneficios que se anticipan. (v) Los riesgos y beneficios pertinentes deben ser cabalmente recopilados en los documentos y procedimientos que se emplean en el proceso de obtención del consentimiento informado.

3. Selección de los sujetos

Así como el principio de respeto a las personas está expresado en los requerimientos para el consentimiento, y el principio de beneficencia en la evaluación de la relación riesgo/beneficio, el principio de justicia da lugar a los requerimientos morales de que habrán de ser justos los procedimientos y consecuencias de la selección de los sujetos de la investigación. La justicia es relevante en la selección de los sujetos de investigación a dos niveles: el social y el individual. La justicia individual en la selección de los sujetos podría requerir que los investigadores exhibieran imparcialidad, así, ellos no deberían ofrecer una investigación potencialmente beneficiosa a aquellos pacientes por los que tienen simpatía o seleccionar solo personas “indeseables” para la investigación más arriesgada. La justicia social requiere que se distinga entre clases de sujetos que deben y no deben participar en un determinado tipo de investigación, en base a la capacidad de los miembros de esa clase para llevar cargas y en lo apropiado de añadir otras cargas a personas ya de por sí cargadas. Por tanto, debe ser considerado un problema de justicia social que exista un orden de preferencia en la selección de clases de sujetos (ejemplo, adultos antes que niños) y que algunas clases de sujetos potenciales (ejemplo, los reclusos en centros psiquiátricos o los prisioneros) puedan ser utilizados como sujetos de investigación solo en ciertas condiciones. Se puede cometer una injusticia en la selección de los sujetos, incluso si cada uno de los sujetos son seleccionados con imparcialidad por los investigadores y tratados equitativamente en el curso de la investigación. Esta injusticia procede de sesgos sociales, raciales, sexuales y culturales que están institucionalizados en la sociedad. Por tanto, incluso si cada uno de los investigadores trata a los

sujetos de la investigación equitativamente y los Comités Éticos tienen cuidado de asegurar que los sujetos han sido seleccionados de forma justa, en una institución particular pueden aparecer patrones sociales injustos en la distribución global de las cargas y beneficios de la investigación. Aunque instituciones individuales o investigadores pueden no estar preparados para resolver un problema que está omnipresente en su ambiente social, ellos pueden aplicar justicia a la hora de seleccionar los sujetos de la investigación. Algunas poblaciones, especialmente las recluidas en instituciones cerradas, sufren habitualmente mayores cargas por sus características ambientales y su debilidad. Cuando la investigación que se propone conlleva riesgos y no incluye un componente terapéutico, otros grupos de personas menos lastradas socialmente, deberían ser llamados en primer lugar para aceptar este riesgo de la investigación, excepto cuando la investigación está directamente relacionada con las condiciones específicas de este tipo de personas. También, aunque los fondos públicos para la investigación pueden a menudo ir en la misma dirección que los fondos públicos para el cuidado de la salud, parece injusto que las poblaciones dependientes de los sistemas públicos de salud constituyan el grupo de sujetos preferidos para realizar investigaciones, cuando otras poblaciones más aventajadas socialmente probablemente vayan a disfrutar el beneficio de la investigación. Un caso especial de injusticia resulta al realizar investigación con sujetos vulnerables. Ciertos grupos, tales como minorías raciales, las económicamente más débiles, los muy enfermos, y los recluidos en instituciones pueden ser continuamente buscados como sujetos de investigación, debido a su fácil disponibilidad en los lugares donde se realiza ésta. Dado su estado de dependencia y su capacidad frecuentemente comprometida para dar un consentimiento libre, deberían ser protegidos frente al peligro de ser incluidos en investigaciones únicamente por una conveniencia administrativa, o porque son fáciles de manipular como resultado de su enfermedad o su condición socioeconómica.

Anexo 5. Normativa Nacional. Ley General de Salud (Ley 5395)

Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica (1974), se transcriben a continuación en esta investigación los artículos de la Ley General de Salud que tienen relación con la investigación con seres humanos en Costa Rica:

Artículo 25

Ninguna persona podrá ser objeto de experimentación para la aplicación de medicamentos o técnicas sin ser debidamente informada de la condición experimental de éstos, de los riesgos que corre y sin que medie su consentimiento previo, o el de la persona llamada legalmente a darlo si correspondiere o estuviere impedida para hacerlo.

Artículo 26

En ningún caso se permitirá ninguna investigación clínica terapéutica o científica peligrosa para la salud de los seres humanos.

Artículo 64

Los profesionales en ciencias de la salud que intervengan en investigaciones experimentales científicas que tengan como sujeto a seres humanos, deberán inscribirse en el Ministerio declarando la naturaleza y fines de la investigación y el establecimiento en que se realizará.

Artículo 65

La investigación experimental científica que tenga como sujeto a seres humanos, sólo podrá ser realizada por profesionales especialmente calificados, quienes asumirán la absoluta responsabilidad de las experiencias, en establecimientos que el Ministerio haya autorizado para tales efectos.

Artículo 66

La investigación experimental clínica en pacientes, deberá sujetarse a las normas del Código de Moral Médica.

Artículo 67

Ningún profesional podrá someter a un enfermo a experimentación clínica terapéutica sin informar debidamente sobre la necesidad, interés y riesgos que el experimento tiene para el paciente a fin de que éste, o la persona llamada legalmente a dar el consentimiento, lo otorguen previamente con debido conocimiento de causa.

Artículo 68

Ningún profesional podrá someter a una persona a experimentación clínica con fines científicos sin que haya antecedentes acumulados por experiencias previas con animales y sin que el sujeto otorgue previamente su consentimiento.

Artículo 108

Queda prohibido la importación, comercio, uso o suministro de medicamentos que se encuentran en proceso de experimentación, salvo en las condiciones y circunstancias y por el tiempo que el Ministerio lo autorice.

Anexo 6. Decreto Ejecutivo 31078-s Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos

De acuerdo al Poder Ejecutivo de Costa Rica (1998) se da a conocer acerca del Reglamento para las investigaciones en que participan seres humanos, haciendo primeramente una serie de consideraciones al respecto:

El Presidente de la República y la Ministra de Salud En uso de las facultades que les confieren los artículos 140, incisos 3) y 18) y 146 de la Constitución Política y los artículos 25, inciso 1) y 28), párrafo segundo, inciso b) de la Ley N° 6227 del 2 de mayo de 1978 “Ley General de la Administración Pública”; y 48 bis de la Ley N° 5412 del 8 de noviembre de 1973 “Ley Orgánica del Ministerio de Salud”.

Considerando:

1° Que los acelerados avances de la ciencia y su aplicación en la práctica de la medicina determinan nuevos problemas éticos que muchas veces llevan a una rápida obsolescencia a los acuerdos y normas, nacionales e internacionales, que buscan estimular el desarrollo de la tecnología biomédica a través de la investigación científica del mejor nivel posible, pero evitando al mismo tiempo posibles excesos derivados de la metodología que necesariamente debe utilizarse para que los resultados sean válidos.

2° Que toda investigación o experimentación en seres humanos debe realizarse de acuerdo con los principios bioéticos de: beneficencia (búsqueda del bien), autonomía (respeto a las personas) y justicia (equidad).

3° Que los ensayos clínicos controlados realizados en seres humanos, deben respetar fundamental y básicamente el principio de la autonomía de la persona a través de la aplicación del consentimiento basado en una amplia y profunda información referente a su participación en la investigación, considerando su capacidad y respetando los grupos vulnerables.

4° Que deben existir disposiciones y controles convenientes, para que los riesgos de la investigación sean razonables frente a los beneficios previstos, que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes para realizar la investigación y para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella.

5° Que resulta fundamental que exista equidad en la selección de los sujetos participantes en la investigación y que los beneficios de la misma también sean recibidos por quienes más los necesitan.

6° Que la investigación científica en la que participan seres humanos se encuentra regulada en nuestro país por la Ley General de Salud y por el Decreto Ejecutivo N° 27349-S del 16 de setiembre de 1998, publicado en La Gaceta N° 198 del 13 de octubre de 1998 y sus reformas “Reglamento para las Investigaciones en que participan Seres Humanos”.

7° Que dicha investigación es fundamental e indispensable para el desarrollo del conocimiento en la salud y en consecuencia para una mejor detección, y tratamiento de las enfermedades que afectan a los seres humanos.

8° Que para cumplir con la responsabilidad de incentivar, normar, regular y supervisar adecuadamente los procesos de investigación que se realizan en nuestro país, se hace necesario actualizar la reglamentación existente, en aras de salvaguardar el interés público. Por tanto, decretan el siguiente Reglamento para las Investigaciones en que Participan Seres Humanos El Poder Ejecutivo de Costa Rica (1998) emite una serie de artículos que componen el reglamento para las investigaciones en que participan seres humanos, presentados a continuación:

Artículo 1°

La investigación en salud en que participan seres humanos se desarrollará conforme a los siguientes principios:

- a) El interés del ser humano prevalece sobre los intereses de la ciencia.
- b) Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación en salud, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución, a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia.
- c) Podrá efectuarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda descubrir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
- d) Ninguna autoridad, pública ni privada, podrá autorizar alguna investigación, sin la aprobación del respectivo comité ético científico debidamente acreditado y autorización del CONIS cuando corresponda.
- e) Podrá efectuarse sólo cuando exista seguridad de que el sujeto de la investigación no se expone a riesgos ni daños innecesarios y se cuente con una póliza de seguro nacional que proteja la vida o la salud de este.
- f) Deberá contarse con el consentimiento, por escrito, del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel; una vez enterado,

en un lenguaje comprensible para él, de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.

g) Podrá realizarse únicamente bajo la responsabilidad de investigadores con acreditada experiencia en instituciones de salud, que actúen supervisados por las autoridades sanitarias competentes.

h) El profesional responsable, el comité ético científico o el Consejo Nacional de Investigación en Salud, según corresponda, deberán suspender la investigación en cualquier momento, si sobreviene riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se lleva a cabo la investigación.

i) Las investigaciones en niños, mujeres embarazadas o lactantes, enfermos con trastornos mentales o conductuales, privados de libertad, ancianos o pacientes en estado terminal, deberán regirse estrictamente por las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y la Organización Mundial de la Salud (CIOMS-OMS).

j) Las demás que establezcan la correspondiente reglamentación, tanto del Ministerio de Salud, como de la Institución en que se realizará la investigación.

Artículo 2º

Toda investigación en salud con participación de seres humanos en nuestro país deberá regirse por los mandatos de las leyes de la República, por lo que establece el presente Reglamento, y debe realizarse con base en las normas y principios establecidos en:

a) Códigos de Ética y Moral de los colegios de profesionales en Ciencias de la Salud.

b) Declaración Universal de los Derechos Humanos.

c) Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adoptada en Helsinki, Finlandia en 1964, y sus enmiendas posteriores.

d) Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización emitidas por los Estados Unidos, la Unión Europea y Japón en 1996 y sus enmiendas posteriores. e) Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOM/ OMS) de 1993 y sus respectivas revisiones. f) Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.

g) Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica, de la Organización Mundial de la Salud, y sus respectivas revisiones.

h) Código de Núremberg de 1947.

La normativa de este Reglamento tiene como fin fundamental, regular la investigación en que participan seres humanos y las instancias encargadas del control de estas actividades.

Artículo 3º

Créase el Consejo Nacional de Investigación de Salud, en adelante “CONIS”, como órgano asesor y de consulta del Ministro de Salud en materia de investigación en que participan seres humanos. El CONIS está integrado por siete miembros titulares o propietarios, cada uno con su respectivo suplente, y serán nombrados por el Ministro de Salud mediante Acuerdo Ejecutivo en el que se hará la designación de los cargos. Uno de ellos deberá ser representante de la Auditoría de Servicios de Salud del Ministerio de Salud.

El CONIS tendrá una Secretaría Técnica Ejecutiva que será ejercida por el Ministerio de Salud. El Ministro designará los funcionarios a cargo de la Secretaría Técnica y la Asesoría Legal del CONIS.

Los integrantes del CONIS deberán tener calidades reconocidas en el ámbito de la bioética, investigación clínica, epidemiología, salud pública, servicios de salud, entre otros, que provengan del ámbito institucional y académico, público y privado, de diferentes profesiones y sexo, y que al menos una de ellas reúna requisitos que le permitan asumir la representación de la comunidad. Estos integrantes no podrán ser nombrados en forma simultánea en el CONIS o en cualesquiera otro Comité Ético Científico nacional o internacional. Ningún miembro del CONIS podrá percibir directa o indirectamente remuneración o reconocimiento alguno por parte de los patrocinadores o investigadores.

Los miembros durarán en sus cargos por dos años, pudiendo ser nuevamente designados a criterio del Ministro, y tendrán que disponer del tiempo y apoyo institucional necesarios para ejercer eficazmente su labor en el CONIS. Podrá el Ministro revocar el nombramiento de cualquiera de los miembros de CONIS por ausencias injustificadas, incumplimiento de sus funciones o conflicto de intereses.

El CONIS establecerá su reglamento interno de funcionamiento. También asistirán a sesiones, con voz pero sin voto, el Secretario Técnico y el Asesor Legal nombrados por el Ministro de Salud.

Artículo 4º

Serán funciones del CONIS:

a) Promover, acreditar y supervisar el funcionamiento de los Comités Ético-Científicos Institucionales en adelante “CEC”, tanto públicos como privados en el ámbito nacional.

- b) Resolver como instancia de alzada los conflictos entre los investigadores y los CEC. De igual forma conocerá y resolverá las denuncias o reclamos contra los investigadores, los CEC o las instituciones de las que éstos dependen.
- c) Supervisar y auditar cualquier proyecto de investigación, investigador o CEC para verificar el cumplimiento de las normas establecidas en este Reglamento.
- d) Autorizar los protocolos de investigación en Fase I y Fase II aprobados por los CEC y los de Fase III y Fase IV que no cuenten con la aprobación de un CEC institucional.
- e) Promover, organizar e impulsar la capacitación en Bioética e investigación en seres humanos en el ámbito nacional en general y en particular a los CEC e investigadores.
- f) Llevar un registro nacional de todas las investigaciones en que participan seres humanos que se realizan en los centros privados y públicos del país.
- g) Llevar un registro nacional de las instituciones o establecimientos de salud habilitados por las autoridades de salud, para realizar investigaciones en que participan seres humanos.
- h) Llevar un registro nacional de los profesionales autorizados por las instituciones responsables para llevar a cabo investigaciones en que participen seres humanos.
- i) Llevar un registro actualizado de CEC así como de investigadores que hayan sido sancionados por incumplimiento de la normativa que regula la investigación en que participan seres humanos.
- j) Informar por escrito a las autoridades de salud de las Regiones de Salud del Ministerio de Salud y de la Caja Costarricense de Seguro Social, así como a las Juntas de Salud del establecimiento, sobre las investigaciones aprobadas y por desarrollarse en su jurisdicción, en las que participan seres humanos.
- k) Definir en forma anual, los planes de trabajo y presupuestos necesarios para ejercer sus funciones.
- l) Velar por que los fondos que ingresan por concepto de revisión, aprobación y registro de protocolos de investigación en que participan seres humanos, sean utilizados para asegurar el adecuado funcionamiento del CONIS y en la mejora de los procesos de investigación y divulgación de la bioética y los derechos de los usuarios de los servicios de salud.
- m) Presentar al Ministro informes semestrales y anuales sobre su funcionamiento.

Artículo 5º

El CONIS tendrá su sede en el Ministerio de Salud, se reunirá de manera ordinaria una vez por semana y extraordinariamente cuando así se requiera, previa convocatoria hecha por el Presidente

con al menos veinticuatro horas de anticipación. El quórum para sesionar será de mayoría simple de los miembros y deberá contarse con la presencia de al menos uno de los miembros no científicos. El CONIS debe resolver las petitorias que se le presenten ajustándose a los plazos que establece la Ley General de la Administración Pública. La secretaría ejecutiva mantendrá actas detalladas de cada una de sus reuniones en donde consten todas sus resoluciones. Las resoluciones del CONIS, tendrán recurso de revocatoria ante el mismo órgano colegiado y de apelación en subsidio ante el Ministro de Salud, el cual agotará la vía administrativa.

Artículo 6º

El CONIS podrá suspender por razones de urgencia comprobada, o bien, cancelar en cualquier momento, siguiendo en ambos casos, las normas y principios del debido proceso, la aprobación de un proyecto de investigación, si se determina que está en peligro la libertad, la dignidad, la privacidad, la salud o el bienestar de las personas participantes. De igual manera, y con igual procedimiento, podrá suspender de manera temporal o permanente, la acreditación de un CEC, si se determina que no está cumpliendo con las normas establecidas en este reglamento.

Asimismo, en casos en que existan elementos de juicio comprobados, que permitan suponer que existe riesgo inminente para la salud o bienestar de las personas participantes, el CONIS podrá suspender de inmediato la investigación.

Artículo 7º

Todo proyecto de investigación en el que participen seres humanos, deberá contar con la aprobación escrita del CONIS, según el caso, o de un CEC público o privado, debidamente acreditado y del jerarca máximo o de quien él delegue, de la institución, donde el estudio se llevará a cabo. Las instituciones públicas o privadas que deseen realizar proyectos de investigación en el que participen seres humanos, podrán integrar su propio CEC, el que solicitará al CONIS su debida acreditación.

Un protocolo de investigación que ha sido rechazado en un CEC, sólo podrá ser revalorado por el CONIS. El CEC solo podrá revisar y aprobar protocolos de investigación en que participan seres humanos que se desarrollará en la institución que representa.

Artículo 8º

La carta de aprobación del estudio por parte del CONIS, o del CEC, junto con la del jerarca máximo o de quien él delegue, de la institución, según el caso, autoriza el inicio inmediato del estudio en

los centros aprobados. En los casos de estudios clínicos Fase I y Fase II deberá contarse siempre con la autorización del CONIS.

En el caso de estudios que requieran la importación de medicamentos, equipos, dispositivos y suministros, las aprobaciones que se indican en el párrafo anterior, serán requisitos indispensables para que la Dirección de Registros y Controles del Ministerio de Salud le otorgue al investigador o su designado, la autorización para su importación.

La Dirección de Registros y Controles estará en la obligación de informar en forma inmediata al CONIS de las autorizaciones de importación otorgadas, detallando el uso y sobrantes del suministro autorizado al final del estudio.

Artículo 9º

Los CEC se regirán por las normas establecidas en este reglamento y por la normativa interna de su Institución y estarán constituidos por un mínimo de cinco miembros propuestos por la institución interesada. Deberán tener calidades reconocidas en el ámbito de la bioética, investigación clínica, epidemiología, salud pública, servicios de salud, entre otros, de diferentes profesiones y sexo, y que al menos una de ellas reúna requisitos que le permitan asumir la representación de la comunidad. Estos integrantes no podrán ser nombrados en forma simultánea en cualesquiera otro CEC, nacional o internacional, ni tampoco podrán desempeñar cargos en la administración superior de la institución. La institución será responsable de dotar a su CEC de los recursos humanos y materiales necesarios para su funcionamiento.

Ningún miembro del CEC podrá percibir directa o indirectamente remuneración o reconocimiento alguno por parte de los patrocinadores o investigadores.

Artículo 10

Serán funciones de los CEC:

- a) Dictar su reglamento interno de procedimiento de acuerdo con la normativa interna de su institución tomando como base las normas contenidas en el presente Reglamento.
- b) Conocer, aprobar o rechazar los proyectos de investigación en los que participen seres humanos en cualquiera de sus modalidades, o sea en todas las fases de los estudios clínicos. Queda entendido que los estudios Fase I y Fase II requieren además de la autorización del CONIS. Sus resoluciones deberán ajustarse a los plazos establecidos por la ley.
- c) Proteger los derechos, seguridad, libertad, dignidad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación.

- d) Suspender por razones de urgencia comprobada o bien cancelar en cualquier momento, siguiendo en ambos casos las normas y principios del debido proceso, la aprobación de un proyecto de investigación, si se determina que está en peligro la salud o el bienestar de los sujetos participantes.
- e) Llevar actas detalladas de todas sus reuniones y un archivo de cada uno de los proyectos que se les presente para su revisión.
- f) Informar mensualmente al CONIS de todos los proyectos presentados a su consideración (aprobados, rechazados, en revisión, en desarrollo o finalizados), con copia al máximo jerarca de la institución.
- g) Velar por el estricto cumplimiento de la normativa establecida en este Reglamento, durante la ejecución de las investigaciones.
- h) Dar seguimiento a la ejecución de los proyectos según normativa contenida en el presente Reglamento.
- i) Conocer todos los eventos adversos y las situaciones relevantes que ocurren durante el desarrollo de los mismos e informar sobre ellos al CONIS dentro de veinticuatro a setenta y dos horas, según clasificación del evento.
- j) Custodiar los archivos de los proyectos sometidos a su conocimiento así como toda la documentación que respalda su accionar durante un mínimo de diez años.
- k) Capacitar a sus miembros, a los funcionarios y usuarios de su institución, en aspectos bioéticos y científicos.

Artículo 11

Las solicitudes de aprobación de proyectos de investigación en que participan seres humanos serán presentadas por el investigador y la Institución que va a realizar el estudio, en idioma español o traducción oficial, ante el CEC.

Los componentes o contenidos básicos del protocolo de investigación en que participan seres humanos son:

1. Título del estudio.
2. Resumen del estudio propuesto en lenguaje común, ni técnico ni legal.
3. La justificación del estudio: su significado en relación con la satisfacción de las necesidades del país o de la población en la cual el estudio se va a realizar.

4. La perspectiva de los investigadores sobre asuntos éticos y consideraciones especiales relacionados con el estudio, y si es apropiado, cómo se propone tratar estos asuntos.
5. Resumen de los resultados previos de todos los estudios sobre el tema, incluyendo estudios no publicados conocidos por los investigadores y patrocinadores, información sobre resultados publicados, incluyendo la naturaleza, extensión y relevancia de estudios animales y otros resultados de estudios preclínicos y clínicos.
6. Un compromiso del cumplimiento de los principios, guías; documentos e instrumentos citados en los artículos 1 y 2 del presente Reglamento.
7. Información detallada de presentaciones previas del protocolo para revisiones éticas y sus resultados.
8. Una breve descripción del o los sitios donde se desarrollará la investigación, incluyendo información sobre la adecuación de sus facilidades para desarrollar en forma segura el estudio, e información relevante de tipo demográfico y epidemiológico de la región donde se desarrollará el estudio.
9. Nombre y dirección del patrocinador.
10. Nombres, direcciones, afiliación institucional o laboral, calificaciones y experiencia del investigador principal y de sus colaboradores, sus direcciones, teléfono, fax, así como las responsabilidades de cada uno en el desarrollo del estudio.
11. Objetivos del estudio, hipótesis y preguntas a las que deberá responder la investigación. Presunciones y variables.
12. Una descripción detallada del diseño del estudio. En el caso de ensayos clínicos controlados la descripción debe incluir, pero no limitarse, a la modalidad de la asignación de los grupos bajo tratamiento randomizado (incluyendo el método de randomización) y si el estudio es ciego, si es ciego simple, doble ciego o abierto.
13. El número de personas participantes necesarias para lograr los objetivos del estudio y su determinación estadística. El número de sujetos que participará en el estudio (total y en el país).
14. Los criterios para la inclusión y exclusión de los potenciales participantes y la justificación para la exclusión de cualquier grupo, sobre las bases de edad, sexo, factores sociales o económicos, u otras razones.

15. La justificación para incluir a cualquier persona con capacidades limitadas para dar el consentimiento informado, o pertenecientes a grupos sociales vulnerables y una descripción de las medidas especiales que se tomarán para minimizar riesgos y disconformidad de tales personas.
16. El proceso de reclutamiento, de advertencia y los pasos que se tomarán para proteger la privacidad y confidencialidad durante el reclutamiento.
17. Descripción y explicación de todas las intervenciones (el método de tratamiento, administración, incluyendo vías de administración, dosis, intervalo entre dosis y periodo de tratamiento necesario para la investigación y comparación del producto en estudio.
18. Planes y justificación de terapia alternativa estándar en caso de efectos adversos, incluyendo cualquier resultado riesgoso para el participante, en el curso de la investigación.
19. Cualquier otro tratamiento que puede darse o contraindicarse durante el estudio.
20. Exámenes de laboratorio o gabinete y otros exámenes que se deben llevar a cabo durante el estudio.
21. Muestras de los formularios utilizados para el reporte de casos, los métodos utilizados para recoger la respuesta terapéutica (descripción y evaluación de los métodos y frecuencia de las mediciones), el seguimiento de los procedimientos y, si es aplicable, las mediciones propuestas para ver la satisfacción de las personas con el tratamiento.
22. El número de aprobación para investigación del producto, emitido por autoridad sanitaria competente (si aplica). Copia del certificado del registro del medicamento en el ámbito nacional, cuando se trate de productos ya registrados y de aquellos que se estudien para nuevas indicaciones.
23. Reglas y criterios para identificar las personas participantes que deben ser excluidas del estudio o del ensayo clínico, o de los centros que deberán ser excluidos (en caso de estudios multicéntricos) o de cuándo el estudio debe suspenderse.
24. La lista de países y centros donde se está realizando la misma investigación (en caso de estudios multicéntricos).
25. Métodos utilizados para anotar y reportar eventos adversos o reacciones, y previsiones identificadas para tratar y manejar las complicaciones.
26. Indicación del conocimiento de los posibles riesgos y efectos adversos posibles, incluyendo los riesgos unidos a cada intervención, a cualquier droga, vacuna o procedimiento a ser probado.

27. Detalle de los planes, incluyendo cobertura de seguros por lesiones incluyendo los más mínimos riesgos, para proveer tratamiento por tales lesiones, incluyendo su financiamiento, y para proveer compensación por las discapacidades o muertes secundarias a la participación en el estudio.
28. Provisiones para el acceso continuo de las personas participantes al tratamiento en estudio después de finalizado el proyecto, incluyendo la identificación del individuo u organización responsable de costearlo y el tiempo durante el cual será administrado.
29. En el caso de investigaciones con mujeres gestantes, se deberá incluir un plan, (si corresponde) para monitorear el resultado del embarazo, que vigile la salud de la madre y los efectos a corto y largo plazo sobre la salud del hijo.
30. Los beneficios potenciales de la investigación sobre los participantes.
31. El beneficio esperado sobre la población, incluyendo el nuevo conocimiento que la investigación pueda generar.
32. Los medios propuestos y el procedimiento planeado para obtener el consentimiento informado, incluyendo el nombre y la profesión de la persona responsable de su obtención.
33. Cuando la persona participante no es capaz de dar directamente su consentimiento, deberá explicarse el procedimiento que se seguirá para obtenerlo de su representante legal. Si la persona participante es un menor de edad, pero lo suficiente maduro para entender las implicaciones de su participación, se deberá obtener su aceptación de participación, además de la de su representante legal.
34. Un compromiso del investigador de no ofrecer ningún pago o beneficio al participante que pueda inducir su participación, así como de no establecer ninguna obligación financiera al participante, como podría ser el pago por los servicios de atención médica.
35. Planes y procedimientos y la persona responsable para comunicar a las personas participantes la información producida durante el estudio (peligros y beneficios) o proveniente de otras investigaciones relacionadas, que puedan afectar su disponibilidad para mantener su participación.
36. Planes para informar a las personas participantes sobre los resultados del estudio.
37. Las provisiones para proteger la confidencialidad de los datos personales, asegurar la privacidad, incluyendo las precauciones establecidas para evitar la manipulación de muestras biológicas que permitan realizar otros tests, o comunicar los resultados de los tests realizados en el estudio a otros, aunque sean familiares cercanos, sin el consentimiento de sus dueños.

38. Información de los códigos, claves utilizados para la identificación de las personas participantes, dónde se guardarán y hasta cuándo, y por qué y quién puede romper estas claves en el caso de emergencias.
39. Determinar claramente cualquier uso futuro que se pretenda hacer con la información de las personas participantes o de los materiales biológicos.
40. Una descripción de los planes para el análisis estadístico del estudio y de los criterios estadísticos utilizados para suspender el estudio en su totalidad.
41. Planes para el monitoreo de la seguridad de las drogas y de otras intervenciones realizadas en el estudio, y si es apropiada la conformación de un equipo o comité independiente de monitoreo de datos.
42. Una lista de referencias bibliográficas citadas en el protocolo.
43. La fuente y la cantidad de fondos para la investigación: la organización que está patrocinando el estudio y el detalle del apoyo financiero del patrocinador a la institución, al investigador, a los participantes y cuando fuera relevante, a la comunidad. Monto del presupuesto total asignado para la investigación en el ámbito nacional, desglosado por tipo de partidas, incluyendo salarios. Detallando el aporte de cada una de las instituciones involucradas e identificando el responsable de la administración de los fondos durante el desarrollo de la investigación.
44. Los arreglos establecidos para tratar los problemas financieros u otros, que puedan causar conflictos de intereses, que pueden afectar el juicio de investigadores, o de otro personal de investigación: informando sobre los posibles conflictos de interés al CEC, al CONIS y a las personas participantes.
45. El tiempo necesario para el desarrollo del estudio.
46. Definición de la contribución del patrocinador para mejorar la capacidad de investigación científica y de la formación y capacitación en bioética en el país.
47. En el caso de investigaciones patrocinadas por un agente extranjero, un contrato estipulando quién posee el derecho de publicar los resultados del estudio y la obligación de preparar y enviar al investigador principal el borrador del texto con el reporte de los resultados.
48. En el caso de un resultado negativo de un estudio, asegurar que los resultados serán disponibles por medio de una publicación y reportando los mismos a la autoridad de registro de medicamentos o insumos médicos.

49. Definir las circunstancias cuando se considere inapropiado la publicación de resultados, como son los hallazgos de estudios epidemiológicos, sociológicos o genéticos, que pueden ser riesgosos para los intereses de la comunidad, de una población o de un grupo étnico o racial definido.

Además, se debe adjuntar con la solicitud de aprobación de la investigación lo siguiente:

a) Currículum vitae del Investigador y del equipo colaborador. Fotocopia de sus documentos de identidad y de las respectivas licencias de los diferentes Colegios Profesionales.

b) Protocolo de Investigación con 5 copias legibles.

c) Monografía del producto en estudio (si aplica).

d) Consentimiento Informado.

e) Copia de contrato entre investigador principal y el ente patrocinador (si aplica).

f) Certificación de la aprobación del protocolo por un CEC acreditado en el país de origen del patrocinador (si aplica).

g) Carta compromiso del patrocinador de: (i) Cubrir los costos del tratamiento de las personas participantes que sufrieran alguna lesión como consecuencia de la investigación, sin límite de tiempo; (ii) Proveer un seguro para cobertura legal y financiera del investigador y su equipo de trabajo por reclamos originados en el estudio y que no se refieran a negligencia o mal praxis; (iii) Compensación a las personas participantes que sufrieran lesiones que se demuestren son consecuencia de la investigación, para lo cual deberá aportar la póliza respectiva del Instituto Nacional de Seguros con una vigencia de al menos 2 años después de finalizado el estudio; (iv) Compromiso de proveer a las personas participantes en la investigación, el suministro gratuito del tratamiento, si se ha demostrado que el mismo ha sido beneficioso para su salud, hasta su registro y comercialización en el país, para lo cual deberá cumplir con la normativa que rige esta materia.

h) Carta de compromiso del investigador de:

i. Conducir el estudio de acuerdo con lo establecido en este Reglamento.

ii. Reportar al CEC y al CONIS sobre todos los eventos adversos que ocurran, y dentro de veinticuatro a setenta y dos horas a partir del conocimiento los eventos adversos, así como aquellos eventos ocurridos en otros países (si aplica).

iii. Hacer un reporte de avance conforme al cronograma de la investigación al CEC y al CONIS, de los avances del estudio y un reporte final al completar el proyecto.

iv. Carta de compromiso de los investigadores y del personal de apoyo del estudio, de conducir la investigación de acuerdo con lo establecido en este reglamento.

- i) Comprobante de haber efectuado el pago a favor del Ministerio de Salud del arancel que se dirá, indistintamente si el protocolo se somete a conocimiento de un CEC o de CONIS.

Artículo 12

A la hora de evaluar los proyectos, el CEC, y en su caso el CONIS, tomarán en cuenta los siguientes elementos de juicio:

- a) Los atestados, la idoneidad y la experiencia de los investigadores a cargo del estudio, certificados por la institución donde se llevará a cabo la investigación y de la institución donde laboran.
- b) La solidez científica del protocolo de investigación.
- c) La información clínica y preclínica del producto en estudio (cuando aplique).
- d) El contenido del consentimiento informado con todos los elementos necesarios que protejan los derechos de los sujetos participantes.
- e) Los recursos físicos, humanos y financieros con que se realizará el estudio.
- f) La aprobación de los recursos físicos, humanos y financieros con los que se realizará el estudio y compromiso institucional para el desarrollo del proyecto de investigación por el máximo jerarca de la institución donde se realizará el estudio. Las aprobaciones deberán especificar claramente: el nombre del protocolo aprobado, su versión, el nombre del investigador principal y de cada uno de sus co-investigadores, el consentimiento informado que se aprueba, los establecimientos autorizados para realizar el estudio y el periodo de vigencia de la aprobación.

Los CEC y el CONIS deberán conocer, resolver y contestar por escrito las solicitudes que se les presenten en los plazos que establece la ley.

Artículo 13

Los sujetos participantes en las investigaciones y sus representantes legales en caso de incapacidad del sujeto o de menores de edad, deberán ser informados de la naturaleza, propósito, duración, riesgos, beneficios y procedimientos a los que serán sometidos si aceptan participar en la investigación. Su participación debe ser completamente voluntaria y su anuencia deberá quedar expresada en un documento escrito que contenga la información al paciente sobre el producto y sus eventuales efectos adversos, así como el “consentimiento informado” que será firmado y fechado por el sujeto y su representante legal (si aplica), por el investigador, por la persona que explica el consentimiento y por un testigo.

El consentimiento informado deberá cumplir con:

- a) La información debe ser comprensible y adecuada al nivel de conocimiento de la persona participante o de su apoderado legal. Incluirá el propósito del estudio, métodos utilizados, duración, beneficios, molestias, posibles riesgos sobre la salud. Alternativas terapéuticas existentes, responsabilidades y derechos y la posibilidad de retirarse del estudio cuando así se juzgue conveniente por el participante, sin que ello perjudique su atención médica o de su salud.
- b) Es responsabilidad del investigador que se obtenga el consentimiento, sin que medie ningún tipo de presión sobre las personas participantes. En ningún caso las personas participantes pueden recibir ningún estipendio económico por su participación, con excepción del reconocimiento de los gastos que represente al participante su inclusión: traslados y alimentación.
- c) La persona participante manifestará por escrito su consentimiento, firmando el consentimiento informado ante un testigo independiente del estudio.
- d) Cuando se justifique la realización de un estudio en menores de edad o personas incapaces de manifestar su voluntad, ésta será otorgada por quienes ejerzan la patria potestad o sean sus representantes legales. Cuando la persona menor de edad tenga doce años o más, éstos deberán adicionalmente expresar su consentimiento, manifestando en forma oral o escrita el mismo ante testigos imparciales.

Artículo 14

Cualquier miembro del CONIS o de un CEC institucional, que a su vez tenga alguna relación con el patrocinador o participe como investigador principal o colaborador de un estudio, deberá ser excluido del análisis y aprobación del protocolo en mención. Los posibles conflictos de interés y procedimientos seguidos para su control por el CONIS o el CEC deben quedar anotados en las actas respectivas.

Artículo 15

El interesado en la revisión, aprobación y registro por parte del CONIS, de un ensayo clínico en el que participan seres humanos, deberá cancelar al Ministerio de Salud la suma correspondiente al cinco por ciento (5%) del presupuesto total de la investigación.

Por el registro ante el CONIS de los protocolos de investigación en que participan seres humanos, Fases III y IV, aprobados por los CEC institucionales debidamente acreditados, el interesado deberá cancelar al Ministerio de Salud el cero punto cinco por ciento (0.5%) del presupuesto total de la investigación.

El CONIS podrá evaluar y pronunciarse sobre una solicitud de exención parcial o total del pago anterior cuando la investigación obedezca a una prioridad de salud pública claramente establecida. Dichos fondos serán depositados en el Fideicomiso N° 872-MINISTERIO DE SALUD del Banco Nacional de Costa Rica, cuenta en colones N° 000-213715-6, y cuenta en dólares americanos N° 000-61747777-5, y serán utilizados para financiar el adecuado funcionamiento del CONIS y la mejora de los procesos de investigación y divulgación de la bioética y los derechos de los usuarios de los servicios de salud.

Artículo 17

El CONIS contará con el apoyo de un Comité Técnico Asesor Ad Hoc, conformado según necesidades específicas detectadas en el desarrollo de las funciones por el CONIS, para lo cual, las diferentes Direcciones Técnicas o Administrativas de los diferentes niveles de gestión del Ministerio de Salud deberán prestar la colaboración que se les requiera.

Con el objetivo de recabar criterio técnico especializado el CONIS podrá convocar a este Comité Técnico Ad Hoc, cuando así lo considere conveniente, así como a profesionales y técnicos de otras instituciones públicas o privadas.

Artículo 18

Las investigaciones que se realicen en contraposición a las disposiciones del presente Reglamento podrán ser suspendidas o canceladas por el CEC, CONIS o el Ministro de Salud, previa realización del debido proceso. Asimismo, el establecimiento en el que se desarrolle una investigación en la que se violente la normativa que rige esta materia, podrá ser objeto de una medida sanitaria especial prevista en los artículos 355 y siguientes de la Ley General de Salud, todo lo anterior sin perjuicio de la determinación de otras eventuales responsabilidades de cualquier orden que pudieran corresponder, incluyendo las de índole penal.

Cualquier violación a este reglamento podrá ser sancionada como falta grave.

Artículo 19

Deróguese el Decreto Ejecutivo N° 27349-S, del 16 de setiembre de 1998, publicado en La Gaceta N° 198 del 13 de octubre de 1998 y sus reformas. Artículo 20. Rige a partir de su publicación. Transitorio único. Hasta tanto no esté en funcionamiento la Auditoría de Servicios de Salud del Ministerio de Salud, creada según Ley N° 8239 del 2 de abril del 2002, publicada en La Gaceta N° 75 del 19 de abril del 2002, el Ministro hará la designación de su representante ante CONIS de igual forma que los otros miembros.

Dado en la Presidencia de la República. San José, a los cinco días del mes de marzo del dos mil tres.

Anexo 7. Reglamento para la investigación biomédica en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social

De acuerdo a la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) (2005) en su reglamento para la investigación biomédica en los servicios asistenciales, realiza una justificación al respecto de esta manera:

Justificación

La Presidencia Ejecutiva y los miembros de la Junta Directiva de la Caja Costarricense de Seguro Social (la Caja) han considerado necesario y prudente actualizar el Reglamento para la Investigación Clínica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social previamente aprobado por la Junta Directiva en el artículo 4º de la sesión N° 7720, del 16 de enero del año 2003 y publicado en “La Gaceta” No 21 del 30 de enero del año 2003 y sus prórrogas subsecuentes. Dicha actualización se fundamenta en la necesidad de que el Reglamento sea congruente con la legislación nacional vigente. Además, este nuevo Reglamento pretende fortalecer los mecanismos para la protección de los participantes en una investigación biomédica, lo mismo que para la Caja como institución. Adicionalmente, este nuevo Reglamento propone un marco regulatorio diferenciado y coherente para los diferentes tipos de investigación biomédica, según sea su diseño y origen del financiamiento.

Este documento se basa en la reglamentación vigente y en la regulación internacional aplicable, así como en el arduo trabajo realizado por la Junta Directiva, por la Gerencia de la División Médica, por el Centro Estratégico para el Desarrollo e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISS), por el Comité Ético Científico Institucional (CECI-CCSS) y por la Comisión de Validación Externa.

El Reglamento busca fortalecer la organización institucional indispensable para que la investigación biomédica sea realizada dentro de los más altos parámetros éticos y científicos, asegurando el respeto a la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos, y a la vez, promover el desarrollo científico institucional y nacional de la más alta calidad. Y la Junta Directiva de la Caja,

Considerando que:

1. La Caja, como la principal institución prestadora de servicios de salud del país, debe promover el avance científico y tecnológico en el área de las ciencias de la salud, y por ende, debe estimular y propiciar la investigación en sus instalaciones.
2. El avance de la ciencia y de la tecnología y su aplicación a la práctica de las ciencias de la salud, requiere de una regulación adecuada para poder garantizar el bienestar y los derechos de las personas.
3. La investigación en las ciencias de la salud se justifica en tanto se logre con ella un efectivo beneficio de los participantes en una investigación, y además, se contribuya efectivamente al alivio del sufrimiento, a mejorar la calidad de vida y a la prolongación digna de la vida.
4. La investigación biomédica aplicada a seres humanos, se debe realizar siempre y cuando se respeten los principios éticos fundamentales de autonomía, beneficencia y justicia.
5. Para cumplir con los cometidos constitucionales y legalmente establecidos, es importante contar con los recursos humanos y la infraestructura institucional debidamente formada y acreditada en el campo ético-científico que hagan prevalecer siempre el interés del ser humano sobre los intereses de la ciencia o la tecnología.

Por tanto, con fundamento en el artículo 73 de la Constitución Política, y el inciso f) del artículo 14 de la Ley Constitutiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, dicta lo siguiente:

CAPÍTULO I**Disposiciones Generales**

De acuerdo a la CCSS (2005) en su reglamento para la investigación biomédica en los servicios asistenciales, emite una serie de disposiciones generales explicadas por medio de artículos, presentados en la siguiente área:

Artículo 1°. Objeto del Reglamento.

El presente reglamento regula las investigaciones biomédicas que se realicen en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social (la Caja).

Artículo 2°. Definiciones.

Investigación Biomédica: un tipo de actividad diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable. El conocimiento generalizable consiste en teorías, principios o relaciones, o acumulación de la información sobre la que se basan, que puede ser corroborado por métodos científicos aceptados de observación e inferencia. Incluye los estudios médicos y de

comportamiento relativos a la salud humana. Este tipo de investigación incluye (a) estudios de procesos fisiológicos, bioquímicos o patológicos, o de la respuesta a una intervención específica - física, química o psicológica- en pacientes o personas sanas; (b) ensayos controlados de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas en grandes grupos de personas, diseñados para demostrar una respuesta específica generalizable a esas intervenciones contra un fondo de variación biológica individual; (c) estudios diseñados para determinar las consecuencias de intervenciones preventivas o terapéuticas específicas para individuos y comunidades; (d) estudios sobre el comportamiento humano relacionado con la salud en variadas circunstancias y entornos (e) estudios genéticos y (f) investigaciones sociales relacionadas con el campo de la salud.

La investigación biomédica puede emplear observación o intervención física, química o psicológica; puede también generar registros o utilizar datos existentes que contengan información biomédica u otra información acerca de los individuos, quienes pueden o no ser identificados a partir de los registros o de la información.

Estudio observacional o no intervencional: investigaciones biomédicas en las cuales la población en estudio no es sometida a ninguna intervención tendiente a modificar el desenlace del fenómeno estudiado.

Investigación colaborativa: investigaciones realizadas de manera conjunta entre organismos públicos o universitarios de un país, o entre diferentes países en las cuales no media el objetivo de comercialización posterior de productos derivados de la investigación ni pago a los investigadores.

Estudio experimental o intervencional: cualquier investigación con seres humanos que intente descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos de un producto experimental; o que intente identificar cualquier reacción adversa de un producto experimental; o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto experimental, con el objeto de valorar su seguridad y eficacia; o valorar el desenlace ante una intervención psicológica no probada. Incluye los ensayos clínicos Fase I, II, III y IV.

Estudios intervencionales sin fines terapéuticos: Ensayos clínicos FASE I. Este tipo de estudio incluye la introducción inicial de una nueva droga experimental en humanos. Típicamente son monitorizados muy de cerca y se llevan a cabo en voluntarios sanos. Estos estudios son diseñados para determinar la seguridad y la cinética de la droga en los humanos.

Ensayos clínicos Fase II: estudios para determinar la eficacia y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un producto experimental.

Ensayos clínicos Fase III: estudios que generan información necesaria sobre la seguridad y eficacia comparativa de un producto experimental frente a diferentes agentes de eficacia comprobada, disponibles en el mercado.

Ensayos clínicos Fase IV: estudios a gran escala que se realizan con un producto después de su comercialización. Uno de los objetivos principales es ampliar la información obtenida en la FASE III sobre reacciones adversas y eficacia del medicamento.

Artículo 3°. Normativa aplicable

Lo previsto en este reglamento se registrará por lo establecido en los artículos 25 a 27 y 64 a 68, 117 y 345 de la Ley General de Salud, por la Ley N° 8239/2002 Derechos y Deberes de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud Públicos y Privados, por la Ley N° 8292/2002 General Control Interno, por la Ley N° 8422/2004 Contra la Corrupción y el Enriquecimiento Ilícito en la Función Pública, por los principios recogidos en las diversas pautas y declaraciones internacionales sobre ética en la investigación con seres humanos, y por lo dispuesto en este Reglamento.

Los órganos aquí regulados actuarán además conforme a la Ley General de la Administración Pública y a la Ley 8220/2002, de Protección al Ciudadano del Exceso de Requisitos y Trámites Administrativos.

Artículo 4°. Principios generales

Se reconocen como principios generales que deberán regir la materia: el respeto a la dignidad de las personas, la beneficencia, la no maleficencia, la autonomía y la justicia distributiva.

Artículo 5°. Tipos de investigaciones permitidas en los Servicios Asistenciales de la Caja

Se autorizará la realización de estudios observacionales (no intervencional), investigaciones genéticas y estudios experimentales (intervencionales). Las investigaciones podrán ser realizadas con recursos propios de los investigadores o de la institución, mediante colaboración interinstitucional (investigación colaborativa) o mediante contratación por terceros.

En todos los casos deberán cumplirse los requisitos y condiciones especiales para cada tipo de investigación.

No se autoriza la realización de ensayos clínicos fase I ni fase II, ni en embarazadas.

Artículo 6°. Requisitos para investigaciones observacionales

Deberán ser autorizadas por el Director del respectivo centro asistencial, previa recomendación por un comité local de bioética en investigación, nombrado en cada centro por su director. Este tipo de

investigaciones se regirán por las disposiciones que dicte el CENDEISSS y la Gerencia División Médica.

Los estudios de utilización de medicamentos promovidos por la Dirección de Medicamentos y Terapéutica de la Caja, vigilancia epidemiológica, e investigación estratégica en recursos humanos o servicios de salud propios del quehacer de la institución estarán excluidos de este artículo. Las instancias participantes darán al COIBI-CCSS los informes que solicite.

Artículo 7º. Requisitos para los estudios intervencionales patrocinados por terceros.

Las solicitudes de aprobación para este tipo de estudios requerirán en todos los casos ser remitidas al Comité Institucional de Bioética en Investigación (COIBI-CCSS) y deberán cumplir con lo establecido en la normativa nacional vigente, a saber:

- 1) Título del estudio.
- 2) Resumen del estudio propuesto en lenguaje común, ni técnico ni legal.
- 3) La justificación del estudio: su significado en relación con la satisfacción de las necesidades del país o de la población en la cual el estudio se va a realizar.
- 4) La perspectiva de los investigadores sobre asuntos éticos y consideraciones especiales relacionados con el estudio, y si es apropiado, cómo se propone tratar estos asuntos.
- 5) Resumen de los resultados previos de todos los estudios sobre el tema, incluidos estudios no publicados conocidos por los investigadores y patrocinadores, información sobre resultados publicados, incluyendo la naturaleza, extensión y relevancia de estudios animales y otros resultados de estudios preclínicos y clínicos.
- 6) Un compromiso del cumplimiento de los principios, guías; documentos e instrumentos.
- 7) Información detallada de presentaciones previas del protocolo para revisiones éticas y sus resultados.
- 8) Una breve descripción del o los sitios donde se desarrollará la investigación, incluyendo información sobre la adecuación de sus facilidades para desarrollar en forma segura el estudio, e información relevante de tipo demográfico y epidemiológico de la región donde se desarrollará el estudio.
- 9) Nombre y dirección del patrocinador.
- 10) Nombres, direcciones, afiliación institucional o laboral, calificaciones y experiencia del investigador principal y de sus colaboradores, sus direcciones, teléfono, fax, así como las responsabilidades de cada uno en el desarrollo del estudio.

- 11) Objetivos del estudio, hipótesis y preguntas a las que deberá responder la investigación. Presunciones y variables.
- 12) Una descripción detallada del diseño del estudio. En el caso de ensayos clínicos controlados la descripción debe incluir, pero no limitarse, a la modalidad de la asignación de los grupos bajo tratamiento randomizado (incluyendo el método de randomización) y si el estudio es ciego, si es ciego simple, doble ciego o abierto.
- 13) El número de personas participantes necesarias para lograr los objetivos del estudio y su determinación estadística. El número de sujetos que participará en el estudio (total y en el país).
- 14) Los criterios para la inclusión y exclusión de los potenciales participantes y la justificación para la exclusión de cualquier grupo, sobre las bases de edad, sexo, factores sociales o económicos, u otras razones.
- 15) La justificación para incluir a cualquier persona con capacidades limitadas para dar el consentimiento informado, o pertenecientes a grupos sociales vulnerables y una descripción de las medidas especiales que se tomarán para minimizar riesgos y disconformidad de tales personas.
- 16) El proceso de reclutamiento, de advertencia y los pasos que se tomarán para proteger la privacidad y confidencialidad durante el reclutamiento.
- 17) Descripción y explicación de todas las intervenciones (el método de tratamiento, administración, incluyendo vías de administración, dosis, intervalo entre dosis y período de tratamiento necesario para la investigación y comparación del producto en estudio).
- 18) Planes y justificación de terapia alternativa estándar en caso de efectos adversos, incluyendo cualquier resultado riesgoso para el participante, en el curso de la investigación.
- 19) Cualquier otro tratamiento que puede darse o contraindicarse durante el estudio.
- 20) Exámenes de laboratorio o gabinete y otros exámenes que se deben llevar a cabo durante el estudio, con los rangos considerados normales por el laboratorio que realiza los exámenes.
- 21) Muestras de los formularios utilizados para el reporte de casos, los métodos utilizados para recoger la respuesta terapéutica (descripción y evaluación de los métodos y frecuencia de las mediciones), el seguimiento de los procedimientos y, si es aplicable, las mediciones propuestas para ver la satisfacción de las personas con el tratamiento.
- 22) El número de aprobación para investigación del producto, emitido por autoridad sanitaria competente (si aplica). Copia del certificado del registro del medicamento en el ámbito nacional, cuando se trate de productos ya registrados y de aquellos que se estudien para nuevas indicaciones.

- 23) Reglas y criterios para identificar las personas participantes que deben ser excluidas del estudio o del ensayo clínico, o de los centros que deberán ser excluidos (en caso de estudios multicéntricos) o de cuándo el estudio debe suspenderse.
- 24) La lista de países y centros donde se está realizando la misma investigación (en caso de estudios multicéntricos).
- 25) Métodos utilizados para anotar y reportar eventos adversos o reacciones, y previsiones identificadas para tratar y manejar las complicaciones.
- 26) Indicación del conocimiento de los posibles riesgos y efectos adversos posibles, incluyendo los riesgos unidos a cada intervención, a cualquier droga, vacuna o procedimiento a ser probado.
- 27) Detalle de los planes, incluyendo cobertura de seguros por lesiones incluidos los más mínimos riesgos, para proveer tratamiento por tales lesiones, incluyendo su financiamiento, y para proveer compensación por las discapacidades o muertes secundarias a la participación en el estudio.
- 28) Provisiones para el acceso continuo de las personas participantes al tratamiento en estudio después de finalizado el proyecto, incluyendo la identificación del individuo u organización responsable de costearlo y el tiempo durante el cual será administrado.
- 29) Los beneficios potenciales de la investigación sobre los participantes.
- 30) El beneficio esperado sobre la población, incluyendo el nuevo conocimiento que la investigación pueda generar.
- 31) Los medios propuestos y el procedimiento planeado para obtener el consentimiento informado, incluyendo el nombre y la profesión de la persona responsable de su obtención.
- 32) Cuando la persona participante no es capaz de dar directamente su consentimiento, deberá explicarse el procedimiento que se seguirá para obtenerlo de su representante legal. Si la persona participante es un menor de edad, pero lo suficiente maduro para entender las implicaciones de su participación, se deberá obtener su aceptación de participación, además de la de su representante legal.
- 33) Un compromiso del investigador de no ofrecer ningún pago o beneficio al participante que pueda inducir su participación, así como de no establecer ninguna obligación financiera al participante, como podría ser el pago por los servicios de atención médica.
- 34) Planes y procedimientos y la persona responsable para comunicar a las personas participantes la información producida durante el estudio (peligros y beneficios) o proveniente de otras investigaciones relacionadas, que puedan afectar su disponibilidad para mantener su participación.

- 35) Planes para informar a las personas participantes sobre los resultados del estudio.
- 36) Las provisiones para proteger la confidencialidad de los datos personales, asegurar la privacidad, incluyendo las precauciones establecidas para evitar la manipulación de muestras biológicas que permitan realizar otras pruebas, o comunicar los resultados de las pruebas realizadas en el estudio a otros, aunque sean familiares cercanos, sin el consentimiento de sus dueños.
- 37) Información de los códigos, claves utilizados para la identificación de las personas participantes, dónde se guardarán y hasta cuándo, y por qué y quién puede romper estas claves en el caso de emergencias.
- 38) Determinar claramente cualquier uso futuro que se pretenda hacer con la información de las personas participantes o de los materiales biológicos.
- 39) Una descripción de los planes para el análisis estadístico del estudio y de los criterios estadísticos utilizados para suspender el estudio en su totalidad.
- 40) Planes para el monitoreo de la seguridad de las drogas y de otras intervenciones realizadas en el estudio, y si es apropiada la conformación de un equipo o comité independiente de monitoreo de datos.
- 41) Una lista de referencias bibliográficas citadas en el protocolo.
- 42) La fuente y la cantidad de fondos para la investigación: la organización que está patrocinando el estudio y el detalle del apoyo financiero del patrocinador a la institución, al investigador, a los participantes y cuando fuera relevante, a la comunidad. Monto del presupuesto total asignado para la investigación en el ámbito nacional, desglosado por tipo de partidas, incluyendo salarios. Detallando el aporte de cada una de las instituciones involucradas e identificando el responsable de la administración de los fondos durante el desarrollo de la investigación.
- 43) Los arreglos establecidos para tratar los problemas financieros u otros, que puedan causar conflictos de intereses, que pueden afectar el juicio de investigadores, o de otro personal de investigación: informando sobre los posibles conflictos de interés al CLOBI o al COIBI-CCSS y a las personas participantes.
- 44) El tiempo necesario para el desarrollo del estudio.
- 45) Definición de la contribución del patrocinador para mejorar la capacidad de investigación científica y de la formación y capacitación en bioética en el país.

46) En el caso de investigaciones patrocinadas por un agente extranjero, un contrato estipulando quién posee el derecho de publicar los resultados del estudio y la obligación de preparar y enviar al investigador principal el borrador del texto con el reporte de los resultados.

47) En el caso de un resultado negativo de un estudio, asegurar que los resultados serán disponibles por medio de una publicación y reportando los mismos a la autoridad de registro de medicamentos o insumos médicos.

48) Definir las circunstancias cuando se considere inapropiado la publicación de resultados, como son los hallazgos de estudios epidemiológicos, sociológicos o genéticos, que pueden ser riesgosos para los intereses de la comunidad, de una población o de un grupo étnico o racial definido.

49) Adicionalmente deberán apegarse a los siguientes requisitos: a. Interés para resolver problemas de salud que afectan a los habitantes del país. b. Necesario rigor científico de la investigación e idoneidad comprobada de los investigadores. c. En caso de estudios multicéntricos, demostrar la participación de al menos un país desarrollado en el estudio. d. No perturbación del normal desarrollo de los servicios de la Caja. e. Transparencia absoluta del proceso, que entre otras consecuencias implica la obligación de dejar constancia del mismo en el expediente clínico del paciente y de cada intervención de que sea objeto el paciente dentro del proceso de investigación. f. Imposibilidad de remunerar por terceros a servidores de la Caja en horas laborales, o fuera de horas laborales si existe prohibición o dedicación exclusiva. g. Compromiso del patrocinador de proveer a los participantes en la investigación, de manera gratuita, mientras lo requieran, los métodos o tratamientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos generados por el estudio, si se ha demostrado que los mismos son beneficiosos para su salud, siempre y cuando la prescripción de estos métodos o tratamientos esté avalada por los médicos responsables de su tratamiento y seguimiento en la Institución y se encuentre amparada por un protocolo de extensión que garantice la protección y seguimiento de los participantes.

Artículo 8°. Requisitos para los estudios intervencionales sin patrocinio de terceros.

Este tipo de estudios deberá cumplir los mismos requisitos establecidos en el artículo anterior, con excepción del inciso g, punto 49. Estarán exentos del pago por costos de revisión y de la suscripción de un contrato. El COIBI-CCSS estará facultado para eximir de la suscripción de una póliza a aquellos estudios que se declaren de interés institucional.

Artículo 10°. Responsabilidades

Los investigadores autorizados, conjuntamente con los patrocinadores externos, cuando existan, serán los responsables civilmente ante los pacientes, conforme a la ley.

CAPITULO II

Disposiciones Organizativas

De acuerdo a la CCSS (2005) brinda una serie de disposiciones organizativas explicadas por medio de artículos, presentados en el siguiente bloque:

Artículo 11 ° De los Comités Locales de Bioética en la Investigación (CLOBI)

En cada centro asistencial, la realización de estudios observacionales o no intervencionales deberá ser recomendada por el Comité Local de Bioética en Investigación (CLOBI).

La dirección médica del centro asistencial será la responsable de constituirlo y del nombramiento de sus miembros. Asimismo, brindará su apoyo para las sesiones de trabajo, para las labores inherentes y apoyará la educación continua de sus miembros.

El CLOBI estará integrado por cinco miembros, designados por dos años, prorrogables por un máximo de dos períodos. Deberá ser multidisciplinario, equilibrado en cuanto a edad, género y deberá tener representación de la comunidad y de representantes de diversas disciplinas de las ciencias de la salud con experiencia en metodología de la investigación. Estará dirigido por un coordinador y un secretario; todo en concordancia con las Guías Operacionales para Comités de Ética que revisan investigación biomédica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Este comité antes de iniciar sus funciones, deberá ser capacitado e inscrito ante la Subárea de Bioética en Investigación del CENDEISSS.

El Área de Bioética y la Subárea de Bioética en investigación del CENDEISSS promoverán el funcionamiento de un Consejo de CLOBI, que sesionará de manera periódica en las instalaciones del CENDEISSS. El Consejo de CLOBI tendrá propósitos de capacitación e información para los miembros de estos comités.

Artículo 12°. Funciones de los Comités Locales de Bioética en Investigación (CLOBI).

1. Evaluar y recomendar protocolos de estudios observacionales (investigación no intervencional). En caso de que haya duda con respecto al tipo de investigación, según la metodología descrita en el protocolo, el comité local deberá someterlo a recomendación del COIBI-CCSS, por medio de la Subárea de Bioética en Investigación, a fin de que este último determine cuál es el órgano habilitado para su evaluación.

2. Comunicar al director médico del centro asistencial, con copia al investigador solicitante, el resultado de la evaluación del protocolo de investigación, en un plazo equivalente a la gestión de dos sesiones ordinarias, o un mes.
3. Enviar a la Subárea de Bioética en Investigación una copia del certificado de aprobación de la Dirección y del protocolo del estudio.
4. Llevar un registro de todos los estudios evaluados (aprobados y rechazados) y enviar trimestralmente una copia del mismo, a la Subárea de Bioética en Investigación.
5. Dar seguimiento a los estudios aprobados e informar trimestralmente a la Subárea de Bioética en Investigación.
6. Colaborar con la Subárea de Bioética en Investigación del CENDEISSS en el control y seguimiento de las investigaciones avaladas por el COIBI-CCSS.
7. Participar en las reuniones del Consejo de CLOBI.

Artículo 13°. Solicitud de aprobación de protocolo de estudios observacionales

El investigador responsable del estudio deberá presentar los siguientes documentos:

1. Carta de solicitud de revisión del protocolo, dirigido al Comité Local de Bioética en Investigación, la que deberá incluir:
 - a) Nombre y dirección completa del investigador responsable.
 - b) Nombre y dirección completa de los colaboradores.
 - c) Servicio o área clínica en la que se prevé realizar el estudio.
 - d) Tipo de relación que tienen los investigadores con la Caja
2. Original y copia para cada uno de los miembros del Comité, del protocolo de la investigación propuesta, en español.
3. Copia del resumen del protocolo de la investigación, con una extensión no mayor de dos páginas, para cada uno de los miembros del Comité.
4. Una declaración jurada sobre las fuentes de financiamiento u otros patrocinios de su protocolo de investigación.
5. Carta de compromiso de presentar los resultados finales y las conclusiones de la investigación.
6. Currículum vitae abreviado del investigador responsable y de los investigadores colaboradores.
7. Cuando proceda, deberá adjuntarse formulario del consentimiento informado y el formulario de asentimiento informado para los niños mayores de 12 años.

8. Declaración de adherencia a los principios éticos internacionales en materia de ética de la investigación.

9. Los protocolos de investigación de tipo académico (requeridos para la obtención de títulos de grado o posgrado) deberán adjuntar adicionalmente:

- a. Una certificación en papel membretado de la universidad correspondiente, emitida por el tutor universitario responsable en la que conste la revisión exhaustiva y la recomendación favorable.
- b. Una copia en papel membretado de la universidad correspondiente, de la aprobación de los comités de tesis o unidad de posgrado respectivo, en su caso.

Artículo 14°. Del Comité Institucional de Bioética en Investigación (COIBI-CCSS), como órgano adscrito al CENDEISSS y con independencia de criterio.

Estará integrado por siete miembros, convocados públicamente, nombrados y juramentados por la Dirección Ejecutiva del CENDEISSS, los cuales serán removibles por resolución razonada de la misma Dirección, por tres ausencias injustificadas, incumplimiento de sus funciones o conflicto de intereses no manifestado. Los miembros del comité serán nombrados por un período de dos años, y podrán ser reelectos por una única vez. Al término del primer período la Dirección Ejecutiva del CENDEISSS deberá sustituir al menos la mitad más uno de sus miembros, mediante convocatoria pública.

La integración será multidisciplinaria y multisectorial, equilibrado en cuanto a edad y género, y deberá haber por lo menos tres miembros que representen los intereses de la comunidad y que no sean funcionarios de la Caja, y cuatro representantes de diversas disciplinas de las ciencias de la salud con experiencia en metodología de la investigación.

No podrán ser miembros quienes ejerzan cargos de autoridad en el nivel central de la Caja, laboren en el CENDEISSS, ni los directores, subdirectores, administradores y subadministradores de hospitales, ni aquellos que tengan vínculos que puedan originar conflictos de interés o sean miembros de otro comité similar.

Los miembros ejercerán el cargo gratuitamente.

Artículo 15°. Funciones del COIBI-CCSS

Son funciones del COIBI-CCSS:

1. Evaluar los aspectos éticos y científicos de los protocolos de investigación propuestos, que sean de diseño intervencional o tengan fuentes externas de patrocinio.

2. Recomendar o no las investigaciones a la Dirección Ejecutiva del CENDEISS.
3. Recomendar las suspensiones de investigaciones.
4. Formular propuestas en su campo.
5. Cualquier otra prevista en este Reglamento.

Artículo 16°. Solicitud de aprobación de protocolo de estudios observacionales con patrocinio externo

El investigador responsable del estudio deberá presentar los siguientes documentos:

1. Carta de solicitud de revisión del protocolo, dirigido al Comité Local de Bioética en Investigación, la que deberá incluir: a) Nombre y dirección completa del investigador responsable. b) Nombre y dirección completa de los colaboradores. c) Servicio o área clínica en la que se prevé realizar el estudio. d) Tipo de relación que tienen los investigadores con la Caja.
2. Original y copia para cada uno de los miembros del Comité, del protocolo de la investigación propuesta, en español.
3. Copia del resumen del protocolo de la investigación, con una extensión no mayor de dos páginas, para cada uno de los miembros del Comité.
4. Una declaración jurada sobre las fuentes de financiamiento u otros patrocinios de su protocolo de investigación.
5. Carta de compromiso de presentar los resultados finales y las conclusiones de la investigación.
6. Currículum vitae abreviado del investigador responsable y de los investigadores colaboradores.
7. Cuando proceda, deberá adjuntarse formulario del consentimiento informado y el formulario de asentimiento informado para los niños mayores de 12 años.
8. Declaración de adherencia a los principios éticos internacionales en materia de ética de la investigación.
9. Copia de contrato entre investigador principal y el ente patrocinador (si aplica).

Artículo 17°. Criterios de evaluación

Tanto el COIBI-CCSS como el CLOBI evaluarán, entre otros aspectos, los siguientes:

1. Respeto de los principios éticos de la investigación.
2. Interés científico y relevancia del estudio.
3. Competencia técnica de los investigadores.
4. Beneficios para el paciente, la Caja y el país.

Artículo 18°. Responsabilidad del Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS).

La Dirección del CENDEISSS:

1. Deberá brindar las facilidades necesarias al COIBI-CCSS para su funcionamiento.
2. Aprobará o rechazará la ejecución de los protocolos de las investigaciones evaluadas por el COIBI-CCSS.
3. Velará por el cumplimiento de este Reglamento.
4. Enviará un informe anual de las actividades del COIBI-CCSS a la Gerencia División Médica, la cual a su vez lo presentará en enero de cada año, a la Junta Directiva.
5. Cumplirá además cualquier otra función atribuida en este Reglamento.

La Subárea de Bioética en Investigación (SABI) del CENDEISSS cumplirá, además de las competencias asignadas institucionalmente, con las siguientes funciones:

1. Fungir como Secretaría Técnica, sin voz ni voto, del COIBI-CCSS.
2. Tramitar las solicitudes para ejecutar investigaciones y someterlas a discusión del COIBI-CCSS.
3. Controlar y dar seguimiento a las investigaciones en la Caja.
4. Capacitar a los miembros del COIBI-CCSS y a los CLOBI.
5. En consulta con el COIBI-CCSS, promover la definición de normas y políticas sobre la materia propia de su competencia ante la Dirección Ejecutiva del CENDEISSS.
6. Fungir como órgano de enlace entre el COIBI-CCSS, el Área de Bioética y la Dirección del CENDEISSS.
7. Remitir informes trimestrales de las actividades del COIBI-CCSS a su jefatura respectiva, con copia a la Dirección Ejecutiva del CENDEISSS.
8. Cualquier otra que se derive de este Reglamento o haya sido dispuesta por la autoridad competente.

Artículo 19°. Excusas

Además de cualquier otro motivo legal de excusa, quienes participen en las recomendaciones y aprobaciones a que se refiere este Reglamento deberán abstenerse de participar en todo caso en que puedan tener cualquier interés, aún indirecto, con los investigadores o patrocinadores.

Artículo 20°. Acreditación

El COIBI-CCSS será acreditado ante el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS), trámite que se gestionará por medio de la Dirección del CENDEISSS. No podrá ejercer sus funciones antes de que sea debidamente acreditado.

CAPÍTULO III

Procedimientos

La CCSS (2005) brinda una serie de procedimientos, explicados por medio de artículos, presentados a continuación:

Artículo 21° Solicitudes de autorización.

Las solicitudes de revisión de protocolos serán inicialmente dirigidas al CLOBI del respectivo centro donde se planea su ejecución.

Los estudios observacionales sin patrocinio por terceros continuarán su trámite de evaluación a nivel de los CLOBI.

Los estudios con patrocinio por terceros deberán continuar su trámite en la Subárea de Bioética en Investigación del CENDEISSS, en apego a los requisitos establecidos en la normativa nacional vigente y con los que establezca cualquier otra normativa aplicable.

Toda solicitud con patrocinio de terceros pagará el costo de revisión de acuerdo a la tabla definida por la Gerencia División Médica.

La Subárea de Bioética en Investigación del CENDEISSS valorará, en primera instancia, el cumplimiento de todos los requisitos administrativos y prevendrá se subsanen defectos.

Una vez que estén en forma las solicitudes las trasladará al COIBI-CCSS para su evaluación y recomendación.

A más tardar en un mes el COIBI-CCSS emitirá su recomendación respectiva mediante criterio técnico razonado y devolverá el caso a la Subárea de Bioética en Investigación, la cual elevará el expediente a la Dirección Ejecutiva del CENDEISSS, para que en un plazo de 15 días hábiles resuelva la solicitud, sin que pueda apartarse de los dictámenes negativos del COIBI-CCSS.

La Dirección deberá notificar dicha resolución al interesado. Las solicitudes aprobadas se trasladarán a la Gerencia División Médica, con una propuesta de contrato para la suscripción del mismo.

Artículo 22°. Suspensión de investigaciones

Las suspensiones de investigaciones serán dispuestas en protección de los pacientes, o cuando los investigadores incurran en incumplimientos graves de sus obligaciones o cuando surjan

circunstancias que afecten los servicios de la CCSS. Deberán precederse de una audiencia y las dispondrá la Dirección Ejecutiva del CENDEISSS, con dictamen del COIBI-CCSS.

La Subárea de Bioética en Investigación del CENDEISSS instruirá el procedimiento.

En casos graves y urgentes el Director del centro asistencial podrá, razonadamente, suspender la investigación y deberá informar inmediatamente a la Subárea de Bioética en Investigación del CENDEISSS.

Artículo 23°. Contrato

En todas las investigaciones patrocinadas por terceros deberá suscribirse un contrato entre la Caja, representada por la Gerencia División Médica y el responsable del estudio, en donde se definan las condiciones económicas y demás obligaciones de las partes.

Estarán excluidas de la aplicación del párrafo anterior las investigaciones oficiales de la Caja, las investigaciones con fines exclusivamente académicos, y las investigaciones colaborativas interinstitucionales sin fines comerciales donde no medie pago a investigadores.

Cuando se trate de investigaciones de terceros y la Caja deba aportar recursos de cualquier clase, los mismos deberán remunerarse de acuerdo a su costo.

Todo contrato suscrito deberá contar con la verificación de legalidad de la Dirección Jurídica y con el refrendo de la Contraloría General de la República cuando el caso así lo amerite.

Artículo 24°. Pólizas

De previo a la firma del contrato deberá contarse con una póliza del Instituto Nacional de Seguros que garantice la reparación de eventuales daños y perjuicios a los investigados y a la Caja, ejecutable por los beneficiarios. Esta póliza deberá tener la vigencia que el COIBI-CCSS recomiende.

Artículo 25°

Publicaciones. Toda publicación científica deberá proteger la identidad y confidencialidad de los participantes en la investigación. Cuando se realice una publicación científica y se mencionen los datos obtenidos en investigaciones realizadas en la Caja, se mencionará el nombre de la Institución y el establecimiento en el cual se realizó la investigación.

Artículo 26°. Recursos

Las resoluciones de la Dirección Ejecutiva del CENDEISSS tendrán los recursos ordinarios de revocatoria ante la Dirección y de apelación ante la Gerencia División Médica de la Caja.

CAPÍTULO IV

Disposiciones finales

La CCSS (2005) da disposiciones finales, abordados por medio de artículos, presentados a continuación:

Artículo 27º Faltas graves

Los incumplimientos graves a este Reglamento, por parte de los funcionarios de la Caja, se reputarán falta grave sancionable disciplinariamente, sin perjuicio de eventuales responsabilidades civiles o penales. Son incumplimientos graves los siguientes:

1. La aprobación y ejecución de ensayos clínicos Fase I y Fase II en los servicios asistenciales de la Caja.
2. La realización de una investigación en los servicios asistenciales de la Caja sin contar con la recomendación de un CLOBI o del COIBI-CCSS, según sea el caso.
3. La realización de una investigación en los servicios asistenciales de la Caja sin contar con la aprobación del director médico del centro asistencial.
4. Impedimento legal por conflicto de interés no manifiesto.
5. Recibir dádivas por parte de cualquier individuo, compañía o institución interesada en una investigación en particular.
6. La inclusión de personas en una investigación sin la obtención de un consentimiento informado aprobado por un CLOBI o por el COIBI-CCSS.
7. Falso testimonio en la declaración jurada de la fuente de financiamiento.
8. La no suscripción de un contrato para aquellas investigaciones que así lo requieran, según dicta este Reglamento.
9. La no suscripción de una póliza para aquellas investigaciones que así lo requieran, según dicta este Reglamento.
10. Falsificación de datos en la propuesta, diseño, ejecución, registro, supervisión o revisión de una investigación o de los resultados de la misma, incluyendo actos de omisión o comisión.
11. Quien valiéndose de su cargo en la función pública utilice protocolos o expedientes de salud o sociales de pacientes o usuarios de la Caja, para ubicar, reclutar o contactar sujetos para la experimentación para la aplicación de medicamentos, fármacos, sustancias, dispositivos o técnicas, u otros proyectos de salud que les signifique beneficio económico a ellos, sus cónyuges o convivientes, o sus parientes por consanguinidad o afinidad hasta segundo grado inclusive.

12. Quien se oponga al control y seguimiento de los protocolos de investigación según lo determinado en este Reglamento.

Artículo 28°. De la inhabilitación

Se inhabilitará por 10 años para realizar investigación en la Caja al patrocinador y/o investigador que:

1. Incurra en alguna de las faltas graves establecidas en el artículo anterior.
2. Ofrezca dádivas y/o ejerza coerción a los miembros del COIBI-CCSS o CLOBI.
3. Incurra en anomalías en el buen desarrollo del protocolo que fue aprobado o si se comprobara algún otro acto contrario a lo establecido en este Reglamento que pudiera poner en riesgo a los participantes de la investigación.

Artículo 29 °. Derogatoria

Se deroga el Reglamento para la Investigación Clínica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social aprobado por la Junta Directiva en la sesión N° 7720 del 16 de enero del año 2003.

Transitorios

La CCSS (2005) explica aspectos transitorios que se dan en el Reglamento para la investigación biomédica en los servicios asistenciales:

1. Las investigaciones que se aprobaron antes de la entrada en vigencia de este reglamento concluirán bajo lo establecido en reglamento anterior.

Aprobado en el artículo 9° de la sesión número 8009, celebrada el 17 de noviembre del año 2005.