

INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS. MÁS HISTORIAS POR CONTAR

CLINICAL RESEARCH AND GOOD CLINICAL PRACTICE. MORE STORIES TO TELL
PESQUISA CLÍNICA E BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS. MAIS HISTÓRIAS POR CONTAR

Fernando Suárez Obando¹

RESUMEN

Con el objetivo de garantizar la conducción ética de la investigación científica en seres humanos y que en su ejecución prevalezcan el interés por la salud y el bienestar de los sujetos participantes, se han desarrollado diversas pautas, normas y parámetros dirigidos a la comunidad científica que implementa la investigación en estos sujetos. Uno de esos parámetros normativos es el de las buenas prácticas clínicas, el cual, luego de su implementación a través de la Resolución 2378 de 2008, se ha convertido en un documento orientador de gran relevancia para la investigación clínica en Colombia. El presente artículo relata sus orígenes y versiones, y reflexiona sobre sus limitaciones frente al debate ético que gira alrededor de la evaluación de protocolos de investigación por parte de los comités de ética.

PALABRAS CLAVE (FUENTE: DECS): investigación; ética en investigación; comités de ética.

DOI: 10.5294/pebi.2020.24.2.6

PARA CITAR ESTE ARTÍCULO / TO REFERENCE THIS ARTICLE / PARA CITAR ESTE ARTIGO

Suárez-Obando F. Investigación clínica y buenas prácticas clínicas. Más historias por contar. 2020;24(2):188-204. DOI: <https://doi.org/10.5294/pebi.2020.24.2.6>

RECEPCIÓN: 29/09/2019

ENVÍO A PARES: 16/10/2019

APROBACIÓN POR PARES: 31/05/2020

ACEPTACIÓN: 07/06/2020

1 [✉ https://orcid.org/0000-0001-6336-5347](https://orcid.org/0000-0001-6336-5347). Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.
fernando.suarez@javeriana.edu.co

ABSTRACT

For guaranteeing the ethical conduct of scientific research on human beings in which the interest in the health and well-being of the participating subjects prevail, various guidelines, standards, and parameters have been established for the scientific community. One of these regulatory parameters is good clinical practice, which, after its implementation by Resolution 2378 of 2008, has become a highly relevant guide for clinical trials in Colombia. This article relates its origins and versions and goes over its limitations regarding the ethical debate on ethics committees evaluating research protocols.

KEY WORDS (SOURCE: DECS): Research; ethics research; ethics committees.

RESUMO

Com o objetivo de garantir a condução ética da pesquisa científica em seres humanos e que em sua execução prevaleça o interesse pela saúde e pelo bem-estar dos sujeitos participantes, foram desenvolvidas diversas pautas, normas e parâmetros dirigidos à comunidade científica que implementa a pesquisa nesses sujeitos. Um desses parâmetros normativos é o das boas práticas clínicas, o qual, depois de sua implementação por meio da Resolução 2378 de 2008, tornou-se um documento orientador de grande relevância para a pesquisa clínica na Colômbia. O presente artigo relata suas origens e versões, e reflete sobre suas limitações com relação ao debate ético que gira em torno da avaliação de protocolos de pesquisa, por parte dos comitês de ética.

PALAVRAS-CHAVE (FONTE: DECS): Pesquisa; pesquisa em ética; comissão de ética.

INTRODUCCIÓN

Conducir éticamente la investigación científica es el principal reto del quehacer investigativo contemporáneo. El debate sobre las connotaciones que la ciencia tiene en los sujetos humanos, en el ambiente o en la sociedad hace parte del proceso de planeación y ejecución experimental científica (1). Si la investigación involucra sujetos humanos, se incluyen medidas para mitigar los riesgos a los que se someten los voluntarios, y se debate la necesidad del consentimiento informado (2). Sin embargo, tener en cuenta estos aspectos dentro del diseño de los protocolos de investigación o en la evaluación por parte de un comité, no implica necesariamente que su inclusión en la práctica científica se haga siempre de la forma más adecuada o que se trate de una acción sistemáticamente estudiada, analizada y suficientemente debatida (3).

Con el propósito de mejorar el proceso de evaluación de los aspectos éticos de la investigación científica, se han generado diversos documentos preceptivos, que han llevado al actual protagonismo de los comités de ética y a la promulgación de una serie de legislaciones, normas y declaraciones que construyen un marco dentro del cual se pretende asegurar que toda investigación contenga criterios mínimos de respeto por los derechos de los sujetos de investigación (4, 5). Dentro de este marco, se destacan las buenas prácticas clínicas (BPC), que se definen como los requerimientos éticos y científicos, reconocidos internacionalmente, que se deben cumplir durante los procesos de diseño, conducción, registro y reporte de los experimentos clínicos que involucran sujetos humanos (6).

CONducir ÉTICAMENTE LA INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA ES EL PRINCIPAL RETO DEL
QUEHACER INVESTIGATIVO CONTEMPORÁNEO.
EL DEBATE SOBRE LAS CONNOTACIONES QUE
LA CIENCIA TIENE EN LOS SUJETOS HUMANOS,
EN EL AMBIENTE O EN LA SOCIEDAD HACE
PARTE DEL PROCESO DE PLANEACIÓN Y
EJECUCIÓN EXPERIMENTAL CIENTÍFICA.

Las BPC, impulsadas por la necesidad de normalizar los procesos de desarrollo de la investigación farmacéutica, se han convertido en uno de los principales referentes de la estandarización de la investigación biomédica y en la norma a partir de la cual los centros de investigación han adaptado los procesos de evaluación de protocolos científicos relacionados con medicamentos. Su importancia es indiscutible y su necesidad irrefutable (7). Sin embargo, el apego a sus directrices no es suficiente para que la reflexión ética sobre la investigación científica esté completa. Es preciso conocer tanto el origen como el contexto histórico en el cual se desarrollaron las BPC, para identificar los límites que su implementación tiene dentro de las circunstancias propias de la investigación con medicamentos, especialmente por las particularidades de este tipo de estudios en economías en desarrollo (8).

En este artículo se exponen los orígenes de las BPC hasta su implementación en Colombia y se propone el desarrollo de un marco pedagógico amplio que, sin excluir los requerimientos de estandarización de procesos, no se agote en los parámetros dictados por la industria farmacéutica, sino que responda a la necesidad de educar

a los investigadores en los principios de las BPC. De otra parte, se propone un punto de partida para el análisis de las diferencias con las versiones de la Conferencia Internacional de Armonización y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

ANTECEDENTES

El planteamiento moderno de los experimentos clínicos se origina en los estudios sobre la tuberculosis y su tratamiento con estreptomina, llevados a cabo en el Reino Unido por el Medical Research Council (MRC) entre 1948 y 1951 (9). Estos experimentos fundamentaron los principios de la investigación clínica contemporánea, al determinar sistemáticamente la efectividad de un tratamiento farmacológico, sus efectos secundarios (seguridad) y la variabilidad de los desenlaces clínicos, siguiendo el diseño de asignación aleatorizada de los sujetos a distintos brazos de tratamiento (10).

El subsecuente desarrollo de la industria farmacéutica en la posguerra se basó tanto en la investigación clínica, a partir de los diseños del experimento clínico planteado por el MRC, como en la investigación básica orientada al descubrimiento de nuevas moléculas para diversos blancos terapéuticos (11). La investigación clínica se fundamentó en un proceso iterativo de descubrimiento de moléculas y su posterior puesta a prueba en el contexto clínico. Sin embargo, durante el inicio de la segunda década del siglo XX, la regulación sobre los ensayos clínicos era prácticamente inexistente y la evaluación científica de la seguridad de las intervenciones no era una prioridad frente a la evaluación de la efectividad de los tratamientos.

En Estados Unidos, la primera regulación relacionada con seguridad de los medicamentos se dio a través de la

reforma a la Food and Drug Administration (FDA) por la denominada Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938, la cual se suscitó por el llamado “desastre de la sulfonamida de 1937”, por el cual alrededor de 100 personas murieron luego de ingerir elixir de sulfonamida preparado con dietilenglicol, preparación que convirtió un tratamiento relativamente novedoso, en un veneno altamente efectivo (12). A partir de dicha reforma, la FDA exigió pruebas de seguridad a los medicamentos antes de su comercialización, lo cual se constituyó en uno de los pilares fundamentales de las mediciones de cualquier ensayo clínico (13). La segunda reforma a la FDA data de 1962, la cual orientó la investigación con fármacos hacia el fortalecimiento de los estudios de seguridad y efectividad de los medicamentos. Esta reforma, bautizada como la enmienda Kefauver-Harris,² obligaba a los fabricantes de medicamentos a generar evidencia sobre la base de experimentos clínicos conducidos por expertos; con esta certeza, la FDA otorgaría o negaría a partir de entonces la aprobación al medicamento. La reforma obligó a la industria a mantener un registro de los eventos adversos relacionados con la molécula en estudio (14). Cabe recordar que la seguridad de los tratamientos se convirtió en una prioridad de la investigación científica, luego de sonados escándalos como el de la talidomida (comercializada desde 1957 hasta 1962) (15), la cual no fue autorizada en Estados Unidos, precisamente por la falta de evidencia acerca de su seguridad, dado que no se habían realizado ensayos en animales preñados. La FDA había solicitado mayor información sobre la talidomida, antes de permitir su comercialización en el país (16). Infortunadamente, la

2 Carey Estes Kefauver (1903-1963). Político estadounidense, demócrata. Oren Harris (1903-1997). Político estadounidense, demócrata.

LA PREOCUPACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS SE INCREMENTÓ EN LAS DÉCADAS DE LOS SESENTA Y SETENTA, DE FORMA PARALELA CON EL CRECIMIENTO EXPONENCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA CON APLICACIÓN CLÍNICA.

evidencia sobre su teratogenicidad se demostró con miles de casos de niños afectados por malformaciones esqueléticas severas, nacidos de madres que habían consumido talidomida durante el embarazo (17).

Tanto la efectividad como la seguridad de los medicamentos se convirtieron en una prioridad, lo que obligó a las autoridades y a la industria farmacéutica a construir un marco de referencia de desarrollo científico que garantizara ambos aspectos. La enmienda Kefauver-Harris fue la respuesta estadounidense a la tragedia que representó la talidomida y fue sancionada como ley por el presidente J. F. Kennedy en octubre de 1962 (18).

La preocupación sobre la seguridad de los medicamentos se incrementó en las décadas de los sesenta y setenta, de forma paralela con el crecimiento exponencial de la investigación científica con aplicación clínica (19). Surgieron declaraciones que propusieron un cuerpo de principios éticos para el correcto desarrollo de la investigación en sujetos humanos, tales como la Declaración de Helsinki en 1964 (20) o el informe Belmont de 1974 (21), así como la aparición de voces críticas acerca de la ética en la investigación, como es el caso de Becheer en 1966 y su denuncia sobre experimentación clínica inadecuada en humanos (22), o el propio nacimiento de la bioética atribuido a Potter en 1970 (23).

La mencionada reforma a la FDA de 1962 secundó a la Ley de Asuntos Farmacéuticos del Japón de 1960 (24) y

antecedió en Europa a la primera Legislación Europea de Medicinas Humanas de 1965 (25). Estas directivas gubernamentales de países líderes en la investigación farmacéutica pretendían regular el creciente campo de desarrollo científico, en el que el ritmo frenético del progreso económico contrastaba con las mencionadas preocupaciones sobre efectividad y seguridad de las intervenciones farmacéuticas.

Para la época, Estados Unidos y Europa dominaban el mercado mundial de medicamentos, con Japón como el mayor protagonista en Asia-Pacífico (26). Las relaciones comerciales entre los tres mercados obligaban a los países a buscar soluciones a la necesidad de mejorar los procesos de manufactura de productos, así como a optimizar los procesos de intercambio de información sobre efectividad y seguridad de medicamentos entre grupos de investigación de diferentes partes del mundo. Las primeras respuestas de orden internacional en pro de la armonización de estos procesos provinieron de la OMS, que en 1968 presentó los *Principios para la evaluación clínica de medicamentos* (27), documento en el cual se delinearon recomendaciones generales para el desarrollo de la investigación clínica con intervenciones terapéuticas, que además de incluir parámetros de orden científico, incluyó aspectos éticos y legales, tales como la garantía de seguridad a los sujetos, recomendaciones sobre el pago por su participación, el consentimiento informado, e incluso la compensación económica a los investigadores. En 1975, la OMS amplió estos conceptos

en un documento con el mismo título, en el que se incluyeron observaciones sobre la investigación preclínica en animales, la investigación en niños, la justificación y el propósito de la investigación en humanos, el diseño experimental, e incluso recomendaciones tempranas acerca de farmacogenética (28).

En este contexto, cada uno de los mercados y de los países era autónomo de formular sus propias directivas, de tal modo que aun cuando existieran temas en común y la legislación local se orientara hacia metas similares, la necesidad de crear reglas universales se hizo cada vez más apremiante. El desarrollo científico tenía la urgente necesidad de racionalizar y armonizar procesos que respondieran a las preocupaciones relacionadas con el aumento en los costos de salud, el incremento en el gasto destinado a investigación y a la necesidad de satisfacer las expectativas del público, que exigía un retraso mínimo en el desarrollo de nuevos tratamientos seguros y eficaces (29). Este contexto dio pie a que el concepto de armonización se desarrollara como el pilar de la estandarización de procesos, tanto de manufactura como de investigación.

VERSIONES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Conferencia Internacional de Armonización

La armonización de requerimientos legales para el registro de nuevos medicamentos comenzó en Europa a comienzos de 1970; en ese entonces, la Comunidad Europea desarrollaba un mercado común para los productos farmacéuticos. Las guías necesarias para este proceso fueron implementadas por el Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), agencia que fue reemplazada posteriormente por el actual Commit-

tee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (30, 31). La experiencia europea en el desarrollo de reglas comunes para múltiples mercados promovió las conversaciones entre agencias de los diversos países que dominaban el mercado farmacéutico, con la pretensión de alcanzar el desarrollo conjunto de políticas comunes para mercados mundiales (32).

El impulso más relevante para alcanzar dicho objetivo se dio durante la International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA) de la OMS, realizada en París en 1989 (33). En esta conferencia se hizo un llamado específico para materializar la armonización de los mercados a fin de que, bajo reglas comunes, se produjera un crecimiento conjunto. Las autoridades reunidas en la ICDRA comunicaron sus propósitos a la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), federación mundial que reúne a las compañías de investigación farmacéutica. A partir de este diálogo surgió la International Conference of Harmonization (ICH) la cual se formalizó en la reunión de la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), realizada en Bruselas en 1990 (34).

Hoy en día, la ICH funciona permanentemente y está conformada por las agencias reguladoras y los representantes de la industria farmacéutica de las tres regiones en que se divide la Conferencia. Por Estados Unidos asisten la FDA y Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), por Canadá, Healthy Canada; por Europa la EFPIA y Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic); por Japón, la Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) y el Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). Además, a las reuniones bianuales de la ICH asisten como observadores,

la OMS y la European Free Trade Association (EFTA) (35). El propósito de la ICH es generar un estándar unificado que facilite la aceptación mutua de todos los procesos relacionados con el desarrollo farmacéutico en cada una de las regiones. Las guías de la ICH incluyen actualmente cuatro grupos principales de directrices, cada uno de los cuales se identifica con una letra: 1) Q (Quality - Calidad), que incluye las buenas prácticas de manufactura de medicamentos; 2) S (Security - Seguridad), que incluye, entre otras, las guías para el estudio de la carcinogénesis y la genotoxicidad; 3) E (Efficacy - Eficacia), en donde se encuentran las Guías de Buena Práctica Clínica, así como recomendaciones en relación con el estudio en poblaciones especiales, análisis estadísticos o criterios para elegir el grupo control entre otras; y 4) M (Multidisciplinary - Multidisciplinarias), en donde se encuentran diversos acuerdos como el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) o los estándares electrónicos para la transferencia de información regulatoria (36-39). La guía número seis, del título Efficacy E, es la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), de ahí su nombre: E6.

La BPC fue aprobada por la ICH en abril de 1995 y recomendada para su adopción en mayo de 1996. La versión actual tuvo algunas correcciones que fueron publicadas en junio del mismo año, de dicha revisión se deriva su nombre definitivo: E6(R1) (40). Actualmente, E6(R1) está en proceso de revisión con el propósito de modernizar la versión de 1996 e incorporar procesos de innovación al diseño de estudio clínicos, esta versión se denomina E6(R2) (41). La E6(R1) es un documento que describe las responsabilidades de todos los participantes en la conducción de experimentos clínicos, incluyendo investigadores, monitores, patrocinadores y comités de ética.

En la introducción del documento se destaca que se trata de un estándar ético y científico internacional para la conducción, el registro y el reporte de experimentos clínicos en donde participan sujetos humanos, lo que, además, es consistente con la declaración de Helsinki y con las directrices de la OMS, y, además, puede ser aplicado a otras investigaciones que tengan impacto en la seguridad y el bienestar de las personas (40). Es de destacar que este documento tiene la intención de armonizar mercados farmacéuticos, estandarizar procesos y mejorar la eficacia del desarrollo de medicamentos en los grandes mercados.

La OMS publicó, en 1995, sus propias BPC con el propósito de establecer estándares mundiales para la conducción de ensayos clínicos farmacéuticos en sujetos humanos, las cuales se basaron en las normas desarrolladas por los países de la Unión Europea, Canadá, Estados Unidos, Japón y los países nórdicos (42). El propósito de las BPC de la OMS fue generar guías de práctica en investigación para aquellos países que no tuvieran regulación específica sobre ensayos clínicos, de tal modo que se adoptaran sus recomendaciones según las características propias de cada país (43). La OMS también publicó un manual de implementación de su versión de las BPC, en el cual destaca cómo la aplicación de los principios de las BPC se relaciona directamente con la correcta ejecución de un protocolo (44). Los principios de ambas versiones de las BPC (OMS y ICH) se orientan hacia la seguridad de los procesos de investigación, las dos se apegan a la declaración de Helsinki y establecen un marco de acción bajo los conceptos de riesgo-beneficio. Las BPC de la OMS mencionan catorce principios y la ICH lista trece, y, aunque hay obvias similitudes entre ambos grupos de principios, las diferencias se hacen relevantes al comparar ambos documentos (45) (tabla 1).

Tabla 1. Comparación de principios de los documentos *Buenas Prácticas Clínicas: documento de las Américas* y *Buenas Prácticas Clínicas, Conferencia Internacional de Armonización (BPC-ICH E6(R1))*

| Principio | BPC Documento de las Américas | Principio | BPC-ICH E6(R1) |
|-----------|---|-----------|--|
| 1 | Los ensayos clínicos deben realizarse solo si los beneficios previstos para cada sujeto del ensayo y para la sociedad superan claramente a los riesgos que se corren. | 1 | Los estudios clínicos deben conducirse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con la buena práctica clínica y los requerimientos regulatorios aplicables. |
| 2 | Aunque los beneficios de los resultados del ensayo clínico para la ciencia y la sociedad son importantes y deben tenerse en cuenta, las consideraciones fundamentales son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo. | 2 | Antes de que se inicie un estudio, se deben comparar los riesgos e inconveniencias previsibles contra el beneficio anticipado para el sujeto del estudio y para la sociedad. Un estudio deberá iniciar y continuar solamente si los beneficios anticipados justifican los riesgos. |
| 3 | Un ensayo se realizará cumpliendo el protocolo que ha recibido previamente la aprobación o la opinión favorable del comité de revisión institucional (CRI) o del comité ético independiente (CEI). | 3 | Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. |
| 4 | La aprobación de los ensayos clínicos de los productos experimentales estará respaldada por información preclínica y, cuando proceda, por información clínica adecuada. | 4 | La información no clínica y clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para apoyar el estudio clínico propuesto. |
| 5 | Los ensayos clínicos deben ser sólidos desde el punto de vista científico y estarán descritos en un protocolo claro y detallado. | 5 | Los estudios clínicos deben ser científicamente sólidos y estar descritos en un protocolo en forma clara y detallada. |
| 6 | Se obtendrá de cada sujeto la autorización con conocimiento de causa previa a la participación en ensayos clínicos. | 6 | Un estudio debe conducirse en cumplimiento con el protocolo que recibió previamente la aprobación/opinión favorable del consejo de revisión institucional (CRI)/comité de ética independiente (CEI). |
| 7 | Médicos cualificados (o, si fuera apropiado, dentistas cualificados) se encargarán de la atención médica de los sujetos del ensayo y de cualquier decisión médica tomada en su beneficio. | 7 | La atención médica proporcionada a los sujetos y las decisiones médicas tomadas en nombre de los sujetos debe ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, cuando sea el caso, de un dentista calificado. |
| 8 | En virtud de la educación, la formación y la experiencia, estos profesionales estarán adecuadamente cualificados para realizar su cometido en lo que respecta al ensayo y a los sujetos que participan en este. | 8 | Cada individuo involucrado en la conducción de un estudio debe ser evaluado por su formación académica, adiestramiento y experiencia para realizar su(s) función(es) respectiva(s). |
| 9 | El registro, la gestión y el almacenamiento de toda la información del ensayo clínico serán adecuados para que la notificación, la interpretación y la verificación del ensayo sean precisas. | 9 | Debe obtenerse el consentimiento de informado voluntario de cada sujeto antes de que este participe en el estudio clínico. |

| Principio | BPC Documento de las Américas | Principio | BPC-ICH E6(R1) |
|-----------|--|-----------|---|
| 10 | Se protegerá la confidencialidad de los registros que pudieran revelar la identidad de los sujetos, respetando las reglas de privacidad y de confidencialidad de acuerdo con los requisitos normativos aplicables. | 10 | Toda la información clínica del estudio debe registrarse, manejarse y guardarse de forma tal que permita su reporte, interpretación y verificación de manera precisa. |
| 11 | Los productos experimentales se fabricarán, manejarán y almacenarán conforme a las buenas prácticas de fabricación (BPF) aplicables, y se utilizarán conforme al protocolo aprobado. | 11 | Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad, de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables. |
| 12 | Se implantarán sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del ensayo. | 12 | Los productos en investigación deben manufacturarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con la Buena Práctica de Manufactura (BPM). Deben usarse de acuerdo con el protocolo aprobado. |
| | | 13 | Deben implementarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del estudio. |

Fuente: elaboración propia.

IMPLEMENTACIÓN EN COLOMBIA

Las BPC han sido objeto de discusión en la región de las Américas desde la Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica de 1997, en la cual los participantes de la conferencia, organizada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y coauspiciada por la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (Fifarma), concluyeron que en la región se debían implementar las BPC, teniendo en cuenta las versiones ya desarrolladas por la OMS y la ICH, además de dar los primeros pasos para la implementación de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red-PARF) (46).

Posteriormente, en la IV Conferencia Panamericana de 2005, la Red-PARF aprobó el Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas Clínicas, que tuvo como misión promover las BPC en las Américas (47). Asimismo, la conferencia le

recomendó a las universidades de la región: 1) “Promover la educación continua en BPC para investigadores, patrocinadores y reguladores”, y 2) “Promover el trabajo conjunto en el establecimiento de programas educativos sobre BPC con la concurrencia de todos los sectores interesados”, mientras que a la industria farmacéutica le indicó 3) “Promover la incorporación del documento *Buenas Prácticas Clínicas: documento de las Américas* en los programas educativos sobre el tema de BPC” (47). Durante esta conferencia, el grupo de trabajo de las BPC, conformado por miembros de varios países de las Américas, elaboró el mencionado documento *Buenas prácticas clínicas: documento de las Américas*, que mantiene el objetivo principal de la OMS, cual es proponer guías que orienten las acciones de investigadores, comités de ética, universidades, agencias regulatorias y empresas, en relación con la ejecución adecuada de los ensayos con medicamentos (48). Además, el documento contiene en sus anexos listas de chequeo para autoevaluación de

LA INFLUENCIA QUE TIENEN DOCUMENTOS COMO LAS BPC ES CONSECUENCIA DEL ENTORNO INVESTIGATIVO, EN DONDE LOS ASPECTOS ÉTICOS SE DEFINEN EN LOS LÍMITES DE LA BIOÉTICA INSTITUCIONAL, QUE SE DESEMPEÑA DE ACUERDO CON NORMAS, ASPECTOS REGULATORIOS Y LEGISLATIVOS.

comités, verificación de requerimientos mínimos del consentimiento informado, documentos necesarios para el desarrollo del experimento clínico, recomendaciones específicas sobre el funcionamiento de comités de ética, y referencias de otros documentos de la OMS (49).

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), en representación de Colombia, participó en la mencionada conferencia de la Red-PARF. En 2005, la OPS le remitió al entonces Ministerio de la Protección Social el documento para las américas, a partir del cual, el Ministerio buscó generar la normativa propia para el país y, luego de una convocatoria pública, realizó un convenio con la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ),³ para la elaboración y validación de las normas de Buena Práctica Clínica para centros que conducen investigación de medicamentos en sujetos humanos en Colombia. A partir de este convenio y del trabajo conjunto entre Gobierno y universidad, se generó el cuerpo de la Resolución 2378 de 2008, “Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos” (50), y dejó en manos del Invima el proceso de implementación y verificación del cumplimiento de la Resolución, en las

instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.

Es de resaltar que, como parte del convenio con la PUJ, se generaron los documentos técnicos en los que se consignan los requisitos que deben cumplir los centros en los que se adelantan investigaciones clínicas con medicamentos, cuyo desarrollo incluyó no solo la revisión de los documentos nacionales e internacionales existentes, sino también un proceso de validación de la pertinencia y factibilidad de los requerimientos en las instituciones del país, mediante procesos investigativos que se adelantaron en diferentes instituciones hospitalarias de Bogotá y en los que participaron comités de ética de las instituciones que al momento adelantaban investigación con medicamentos en seres humanos (51).

A partir de la publicación de la Resolución, el Ministerio de Salud exigió que, en un plazo de seis meses, todas las instituciones que llevaran a cabo investigación clínica con medicamentos en seres humanos presentaran un plan gradual de cumplimiento para la implementación, el desarrollo y la aplicación de las BPC. Asimismo, le dio un plazo de dos años a dichas instituciones para certificarse en BPC. Por último, el Ministerio le otorgó al Invima las facultades de vigilancia y control del cumplimiento de la resolución y la respectiva emisión de certificación para los centros, la cual una vez es emitida por el Invima

3 Hoy departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística

tendría una vigencia de dos años. Para noviembre de 2017, el Invima registró 115 instituciones certificadas en BPC y 71 comités de ética vinculados a instituciones certificadas en BPC (52,53).

PRINCIPIOS ÉTICOS Y VERSIONES DE LAS BPC

El documento para las Américas hace énfasis en tres principios éticos que definen las BPC: 1) el respeto a las personas, 2) la beneficencia y la justicia (48) y 3) el apego a la declaración de Helsinki; mientras que el documento de la ICH menciona en su introducción que se trata de un estándar internacional ético y de calidad científica, para luego señalar, en el principio tres, que: “Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad” (40) (tabla 1).

Las diferencias entre ambos documentos se extienden más allá de la declaración inicial de principios y, aunque tratan de forma equivalente los aspectos de la ejecución de los experimentos clínicos, el fundamento de los documentos difiere, el de la OMS es un documento con un enfoque principalmente orientador, mientras que el de la ICH describe primariamente procedimientos operativos estandarizados (POE). Estas diferencias, aunque parecen sutiles, tienen implicaciones prácticas dado que el estudio de los aspectos éticos relacionados con la investigación biomédica es la actividad esencial de los comités de ética la cual, a su vez, basa una gran proporción de sus reflexiones en documentos como las BPC, es decir que, la orientación de un documento fundamental como las Guías de Buenas Prácticas Clínicas será definitiva para encaminar el funcionamiento y los conceptos emitidos por el comité. La influencia que

tienen documentos como las BPC es consecuencia del entorno investigativo, en donde los aspectos éticos se definen en los límites de la bioética institucional, que se desempeña de acuerdo con normas, aspectos regulatorios y legislativos (50).

El sentido y los propósitos de la ética, aplicados al ámbito científico, se reflejan en las funciones de los comités, las cuales comprenden el análisis profundo, independiente, competente y oportuno de los protocolos de la investigación, así como el acompañamiento de sus procesos de ejecución (54). Estas funciones tienen como objetivo salvaguardar la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos participantes, valiéndose de la reflexión, el debate y la deliberación, así como de un proceso racional para la toma de decisiones, con el fin de cumplir con un propósito que tiene intención de universalidad, el cual es propender por el avance científico al servicio del progreso y el desarrollo de la comunidad. Para cumplir tales fines, las acciones del comité recogen referentes documentales que, de acuerdo con la orientación de las organizaciones autoras de los documentos, influenciarán el desempeño del propio comité. Un comité que se oriente por las *Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas*, tendrá en el largo plazo una visión de los experimentos clínicos diferente a la de un comité que se oriente de manera exclusiva por el documento de la ICH.

La introducción de las BPC en Colombia, por medio de la Resolución 2378 de 2008 (55), tiene una particularidad que es relevante para el quehacer reflexivo del comité. Las BPC solo se definen en el glosario del primer anexo técnico, la norma es un documento de implementación de las BPC, que las desglosa en tablas, fichas técnicas y listas de verificación que utiliza un evaluador (Invima)

MÁS ALLÁ DE LAS BPC, EL COMITÉ
DEBE CONTAR CON OTROS ELEMENTOS
QUE LE PERMITAN EVALUAR LA
INVESTIGACIÓN Y GARANTIZAR EL
RESPECTO DE LOS DERECHOS DE LOS
SUJETOS PARTICIPANTES.

para certificar instituciones. La Resolución no se detiene a exponer los principios presentados por el documento de la OPS-OMS, de hecho, en múltiples secciones de la Resolución se hace referencia indistintamente a los principios de las BPC o a los principios éticos de la investigación como si se tratara del mismo concepto, y solamente asigna responsabilidades específicas y verificables a comités, investigadores, servicios de farmacia y laboratorio según las tablas de verificación y según los manuales operativos de la institución o comité por evaluar.

Teniendo en cuenta las particularidades de las versiones (OMS frente a ICH) de las BPC, así como la estructura de la Resolución 2378 de 2008, cabe preguntarse si el solo cumplimiento de la Resolución es suficiente para que el comité asegure una evaluación juiciosa de los protocolos de investigación a su cargo, o si solamente el hecho de cumplir con las listas de verificación de la Resolución garantiza una estandarización de procesos que no necesariamente corresponde con un debate bioético de la investigación científica. La pregunta se hace aún más relevante cuando se tiene en cuenta que el Invima exige que los involucrados en investigación se capaciten en BPC y sugiere énfasis en la norma nacional, la cual, como se mencionó, es un desglose sin la claridad necesaria de la presentación de principios, que apenas menciona

en la introducción el origen de su implementación en Colombia, a partir de una directriz de la OPS.

Al ser el comité el elemento que enlaza la generación de hipótesis investigativas, las cuales pretenden ser respondidas a través de la metodología científica, con la ejecución de la investigación que sigue procedimientos éticos, es al comité a quien corresponde analizar los posibles cuestionamientos éticos de la investigación, los cuales no se circunscriben a lo teórico, sino que se analizan debido a los potenciales riesgos a los que se someten los sujetos durante la actividad investigativa.

El sentido del comité es proteger a los sujetos y atestiguar que los resultados de la investigación sean confiables, de tal modo que las conclusiones del proyecto correspondan a hechos científicos de utilidad y de aplicación práctica. La Resolución 2378 pretende avalar elementos fundamentales del ámbito investigativo, que incluyen las garantías mínimas de funcionamiento del laboratorio y el manejo de muestras, hasta la dispensación y el almacenaje adecuado de medicamentos, además de describir los elementos mínimos con que se debe conformar el comité de ética. Sin duda, estos elementos contemplados en las BPC mejoran procesos y contribuyen al progreso de la investigación científica basada en procesos de calidad, sin embargo, no son suficientes para que los elementos de análisis éticos se contemplen de manera integral en los debates de un comité que analiza y hace seguimiento a la investigación con medicamentos. Más allá de las BPC, el comité debe contar con otros elementos que le permitan evaluar la investigación y garantizar el respeto de los derechos de los sujetos participantes. Por tanto, la certificación en BPC debe considerar aspectos relacionados con su sentido original y no debe ser reducida a una fórmula estandarizada que pretenda garantizar

los aspectos éticos de la investigación con medicamentos. De hecho, es posible el cumplimiento total de los requerimientos de la Resolución 2378, en términos de observancia de listas de chequeo y POE, sin que en la práctica se consideren los principios éticos de las BPC, situación que no corresponde, ni al sentido original de las buenas prácticas, ni es coherente con el sentido de un centro de investigación o un comité.

CURSOS DE CERTIFICACIÓN EN BPC

La certificación en conocimientos de las BPC debe considerar los principios originales del *Documento de las Américas*. La certificación de haber cursado entrenamiento en BPC es una exigencia para investigadores y personal relacionado con la investigación incluida en los requerimientos de la Resolución 2378. Sin embargo, el curso es ofrecido tanto por la industria farmacéutica como por asociaciones científicas (56), centros de investigación, hospitales y universidades (57, 58), sin que exista por parte de la autoridad competente verificación de los contenidos, idoneidad de los profesores, ni modo alguno de comprobar que la certificación representa un verdadero conocimiento acerca de las BPC.

El curso puede ser tomado incluso en línea y es ofrecido por compañías internacionales de educación (59), por el NIH de Estados Unidos (60) y puede ser, además, pago o gratuito.

Una certificación adecuada en buenas prácticas clínicas debe incluir con claridad la explicación de los orígenes de las BPC, sus versiones y, sobre todo, sus principios, contrastados con lo que la propia norma recomienda como parámetro mínimo de calidad para cada uno de los componentes del proceso investigativo. Asimismo, la

LAS BPC SON NECESARIAS Y HAN DEMOSTRADO SU UTILIDAD, SIN EMBARGO, SU AMPLIA Y RECONOCIDA APLICACIÓN NO ES SUFICIENTE PARA CONCLUIR QUE SU SOLO CUMPLIMIENTO GARANTICE QUE LOS DERECHOS DE UN SUJETO SE RESPETEN A LO LARGO DE UN EXPERIMENTO CLÍNICO.

certificación debe explicar con claridad lo que significan las BPC en relación con la certificación del Invima y, a su vez, determinar sus limitaciones frente a la evaluación ética de la investigación con medicamentos. La certificación en BPC y la implementación de las buenas prácticas en Colombia, luego de la Resolución 2378, son procesos relacionados, pero que tienen fundamentos diferentes. La certificación busca que la persona conozca y comprenda las BPC, la Resolución 2378 pretende que se implementen parámetros y estándares específicos basados en el *Documento de las Américas*. Además, las propias BPC tienen versiones diferentes y aunque sus objetivos son similares, la orientación de los documentos se puede diferenciar con base en el análisis de sus orígenes y de los principios descritos en cada versión.

ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA: MÁS ALLÁ DE LAS BPC

En resumen, las versiones de las BPC (OMS - ICH) y la Resolución 2378 hacen parte de un conjunto de requerimientos que describen parámetros de funcionamiento, pero que no son suficientes para garantizar el respeto de los derechos de los sujetos humanos reclutados y el

análisis de los aspectos éticos de la investigación con medicamentos. Además, existe una amplia heterogeneidad en los cursos ofrecidos en entrenamiento sobre BPC, lo cual influye en el enfoque que se da a la valoración de aspectos éticos de la investigación. Se puede concluir, entonces, que la actual práctica de la investigación con medicamentos está dominada por un discurso basado en la armonización de procesos, el cual ha reducido los aspectos éticos al cumplimiento de parámetros representados en una norma que tuvo su origen, principalmente, en los intereses de la industria farmacéutica por globalizar las prácticas de investigación en diversos mercados. No quiere decir esto que dichos parámetros no contribuyan a cumplir con las mediciones de desenlaces de eficacia y seguridad, así como a determinar con claridad parámetros mínimos de calidad; de hecho, el acuerdo mundial es que las BPC son necesarias y han demostrado su utilidad, sin embargo, su amplia y reconocida aplicación no es suficiente para concluir que su solo cumplimiento garantice que los derechos de un sujeto se respeten a lo largo de un experimento clínico.

Las BPC deben estar inmersas dentro de un marco más amplio que, además de incluir la verificación de los procesos propuestos por la Resolución 2378, incluya la orientación, las normas y el despliegue de principios de buenas prácticas de investigación e integridad científica, y en el que se resalte la importancia que tiene la investigación científica para el desarrollo social y económico del país. Un marco que debe ser liderado, en su desarrollo e implementación, desde un nivel que institucionalice la ética de la investigación, liderazgo que estaría adecuadamente representado por el esperado Consejo Nacional de Bioética, en trabajo conjunto con el Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología (61).

Agradecimientos. Agradecimientos a la doctora María Ximena Rojas, profesora asociada del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, por la revisión del documento.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Kim WO. Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62(1):3-12. DOI: <https://doi.org/10.4097/kjae.2012.62.1.3>
2. Tannert C, Elvers HD, Jandrig B. The ethics of uncertainty. In the light of possible dangers, research becomes a moral duty. *EMBO Rep.* 2007;8(10):892-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7401072>
3. Suárez-Obando F. Consentimiento informado como criterio de inclusión. ¿Confusión conceptual, manipulación, discriminación o coerción? *Pers y Bioét.* 2016;20(2):244-56. DOI: <https://doi.org/10.5294/pebi.2016.20.2.9>
4. Schatz GS. Are the rationale and regulatory system for protecting human subjects of biomedical and behavioral research obsolete and unworkable, or ethically important but inconvenient and inadequately enforced? *J Contemp Health Law Policy.* 2003;20(1):1-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067927/>
5. Sharp RR, Taylor HA, Brinich MA, Boyle MM, Cho M, Coors M, et al. Research ethics consultation: ethical and professional practice challenges and recommendations. *Acad Med.* 2015;90(5):615-20. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000640>
6. Dixon JR Jr. The international conference on harmonization good clinical practice guideline. *Qual Assur.* 1998;6(2):65-74. DOI: <https://doi.org/10.1080/105294199277860>
7. Palacios M. Las buenas prácticas clínicas en Colombia. *Colombia Medica.* 2009;39(4):312-3.

8. Vray M, Simon F, Bompart F. Participants in Round Table N masculine GX. Guidelines for clinical research in developing countries. *Therapie*. 2007;62(3):223-7.
9. Crofton J. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: A view from the clinical front line. *J R Soc Med*. 2006;99(10):531-4. DOI: <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.10.531>
10. Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of the combined results of three Medical Research Council trials. *Br Med J*. 1952;1(4769):1162-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4769.1162>
11. Grabowsky H. The evolution of the pharmaceutical industry over the past 50 years: A personal reflection. *Int J of Economic Bussines*. 2011;18(2):161-76. DOI: <https://doi.org/10.1080/13571516.2011.584421>
12. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med*. 1995;122(6):456-61. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-6-199503150-00009>
13. Borchers AT, Hagie F, Keen CL, Gershwin ME. The history and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration. *Clin Ther*. 2007;29(1):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.006>
14. Turner JR. The 50th anniversary of the Kefauver-Harris Amendments: Efficacy assessment and the randomized clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):810-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.12012>
15. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci*. 2011;122(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
16. Lachmann PJ. The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceuticals. *QJM*. 2012;105(12):1179-89. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs148>
17. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol*. 2013;947:575-86. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-131-8_36
18. Greene JA, Podolsky SH. Reform, regulation, and pharmaceuticals--the Kefauver-Harris Amendments at 50. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1481-3. DOI: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1210007>
19. Baron JH. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2012;3(4):149. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/>
20. Hellmann F, Verdi M, Schlemper BR Jr., Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. *Arch Med Res*. 2014;45(7):600-1. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.10.005>
21. Department of Health E, Welfare, National Commission for the Protection of Human Subjects of B, Behavioral R. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):4-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951677/>
22. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med*. 1966;274(24):1354-60. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM196606162742405>
23. ten Have HA. Potter's notion of bioethics. *Kennedy Inst Ethics J*. 2012;22(1):59-82. DOI: <https://doi.org/10.1353/ken.2012.0003>
24. Masuyama K, Isobe S. Social change and Pharmaceutical Affairs Law (PAL). *Yakushigaku Zasshi*. 2010;45(1):78-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21032892/>
25. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. 1965.
26. Umemura M. A historical overview of Japan's pharmaceutical industry. The Japanese pharmaceutical industry: its evolution and current challenges. New York: Routledge; 2011;16-7.
27. World Health Organization (WHO). Principles for the clinical evaluation of drugs. World Health Organization technical report series. No. 403. Geneva: World Health Organization; 1968.

28. World Health Organization (WHO). Principles for the clinical evaluation of drugs. World Health Organization technical report series. No. 563. Geneva: World Health Organization; 1975.
29. International Council for Harmonisation (ICH). The need to harmonise. Disponible en: <http://www.ich.org/about/history.html>
30. European Medicines Evaluation Agency (EMA). European Medicines Evaluation Agency and the new licensing arrangements. *Drug Ther Bull.* 1994;32(12):89-90. DOI: <https://doi.org/10.1136/dtb.1994.321289>
31. Sauer F, Hankin R. Rules governing pharmaceuticals in the European Community. *J Clin Pharmacol.* 1987;27(9):639-46. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1987.tb03081.x>
32. Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J.* 2008;4(1):e5. DOI: <https://doi.org/10.2349/bij.4.1.e5>
33. World Health Organization (WHO). Fifth International Conference of Drug Regulatory Authorities. Geneva: World Health Organization; 1991.
34. International Council for Harmonisation (ICH). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts consolidated guideline on good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Int Dig Health Legis.* 1997;48(2):231-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11656783/>
35. Cartwright A. The common technical document - a global format for registration files. En: Cartwright A, Matthews B, editores. *International Pharmaceutical Product Registration*. 2 ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2010. p. 1-2.
36. Smith PF. Third international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use--a toxicologist's perspective. *Toxicol Pathol.* 1996;24(4):519-28. DOI: <https://doi.org/10.1177/019262339602400423>
37. Horton LR. Harmonization, regulation, and trade: where do we go from here? *PDA J Pharm Sci Technol.* 1996;50(1):61-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8846062/>
38. Ohno Y. ICH guidelines—implementation of the 3Rs (refinement, reduction, and replacement): incorporating best scientific practices into the regulatory process. *ILAR J.* 2002;43 Suppl:S95-8. DOI: https://doi.org/10.1093/ilar.43.suppl_1.s95
39. Calam DH. Design and international harmonization of pharmacopoeial standards. *J Pharm Biomed Anal.* 1995;14(1-2):1-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(95\)01578-7](https://doi.org/10.1016/0731-7085(95)01578-7)
40. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Geneva: ICH; 1996.
41. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Geneva: ICH; 2015.
42. World Health Organization (WHO). Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO. Technical report series, No. 850, Annex 3 - WHO Expert committee on selection and use of essential medicines, Sixth Report, 1993. Geneva: World Health Organization; 1995.
43. Idanpaan-Heikkila JE. WHO guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator. *Ann Med.* 1994;26(2):89-94. DOI: <https://doi.org/10.3109/07853899409147334>
44. World Health Organization (WHO). Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. World Health Organization; 2005.
45. Osorio L. What everybody should know about good clinical practices. *Biomedica.* 2015;35(2):274-84. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2404>
46. Pan American Health Organization (PAHO-WHO). Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 1998.
47. Pan American Health Organization (PAHO-WHO). IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2005.
48. Organización Panamericana de la Salud (OPS-WHO). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas; 2005.

49. World Health Organization (WHO). Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. Geneva: World Health Organization; 2000.
50. Vidal S. Comités de ética de la investigación. En: Tealdi J, Saada A, editores. Diccionario Latinoamericano de Bioética. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia UNIBIBLOS; 2008. p. 107-15.
51. Lozano-León J, Rojas M. Informe Final Asesoría Convenio 245 de 2004 suscrito entre la Pontificia Universidad Javeriana y el Ministerio de la Protección Social para el “Diseño, elaboración y validación de las normas de buena práctica clínica para centros que conducen investigación de medicamentos en sujetos humanos”. Bogotá: PUJ; 2005.
52. Invima. Investigación Clínica. Instituciones certificadas en buenas prácticas clínicas 2019. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/buenas-Practicas-clinicas-invima#protocolos-de-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica>
53. Invima. Investigación Clínica. Comités de ética vinculados a instituciones certificadas en buenas prácticas clínicas 2019. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/buenas-Practicas-clinicas-invima#protocolos-de-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica>
54. Romero GA. Clinical research monitoring: scenarios and challenges. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(1):3-6. <https://doi.org/10.1590/0037-868217342013>
55. República de Colombia. Ministerio de Protección Social. Resolución 2378 de 2008. Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos; 2008.
56. Avanzar. Cursos Básicos BPC 2019. Disponible en: <http://www.avanzar.com.co/index.php/educacion-continuada>
57. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) 2019. Disponible en: <http://www.fucsalud.edu.co/index.php/es/administrativos-cursos/357-curso-de-buenas-practicas-clinicas?template=fucsalud-contenido>
58. Universidad CES. Curso buenas prácticas clínicas 2016. Disponible en: <https://www.ces.edu.co/educacion-continua/curso/curso-buenas-practicas-clinicas-virtual-3/>
59. Infonetica. Online GCP 2019. Disponible en: <http://www.onlinegcp.com/>
60. National Institutes of Health (NIH). The Good Clinical Practice (GCP) course 2019. Disponible en: <https://gcp.nidatrain.org/>
61. Duque-Ortiz D. Diálogos Nacionales sobre Ética de la Investigación. Memorias 2013-2014. Colombia: Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación; 2015.