



26 de noviembre de 2015  
Circular VI-8325-2015

Facultad de Medicina

Señores(as)  
Decanos y Decanas  
Directores y Directoras de Unidades Académicas  
Directores y Directoras de Unidades Académicas de Investigación  
Directores y Directoras de Sedes Regionales y Recintos  
Comisiones de Investigación de Unidades Académicas  
Consejos Científicos de Unidades Académicas de Investigación  
S.O.

UCR FM 15:00 15/12/15

**ASUNTO:** Obligación de todos los sitios de investigación de la UCR de contar con manuales operativos internos, donde se especifiquen sus procesos internos para el manejo, procesamiento, almacenamiento, eliminación y desecho, traslado terrestre, marítimo y aéreo de muestras biológicas así como el mantenimiento de su equipo. Asimismo deben incluir los procesos internos para el acceso a los datos contenidos en repositorios, bancos de tejidos u otro tipo de bancos y bases de datos que utilizan los datos o materiales (células, tejidos, fluidos, y partes del cuerpo) almacenados previamente.

Estimados señores y señoras:

Con el propósito de orientar a los y las investigadoras y fortalecer los procedimientos internos de aplicación de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 9234 del 22 de abril del 2014 y el Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica No. 39061-S del 8 de mayo del 2015, y con fundamento en las potestades otorgadas por el Estatuto Orgánico, emito la presente circular.

#### Antecedentes

Como es de su conocimiento el *Reglamento Ético Científico de la Universidad de Costa Rica para las Investigaciones en las que participan seres humanos*, publicado en el Alcance a la Gaceta Universitaria 6-2000, el 22-06-2000 establece, entre otras normas las siguientes:

#### *"Artículo 16. Control*

*El Vicerrector de Investigación, cuando lo considere oportuno, analizará el desarrollo de las investigaciones in situ, si lo estima conveniente, para asegurar que las prácticas y procedimientos diseñados para la protección de los derechos y el bienestar de los seres humanos se están aplicando en forma correcta. Además, divulgará periódicamente las normas que rigen la investigación en la que participan seres humanos.*

75  
ANIVERSARIO



*Artículo 17. Autorización*

*Las investigaciones en las que participan seres humanos solo podrán efectuarse en centros especialmente autorizados por el Vicerrector de Investigación, después de comprobar que se disponen de elementos profesionales especializados, de instalaciones y equipos adecuados, debiéndose cumplir además, con las exigencias reglamentarias pertinentes.*

[...]

*Artículo 26. Funciones del CEC*

[...]

*b) Revisar, a solicitud de la Vicerrectoría de Investigación, las propuestas de proyectos de investigación en que participan seres humanos y aprobarlos, solicitar su modificación o rechazarlos...."*

Por su parte, el *Reglamento General de Institutos y Centros de investigación y Estaciones Experimentales*, publicado en el Alcance a La Gaceta Universitaria 10-2002, el 07-11-2002 establece, entre otras normas, en el artículo 9, la siguiente función para los consejos científicos:

*h) Evaluar los proyectos de investigación que versan sobre sujetos humanos, los cuales deben ser remitidos al Comité Ético Científico de la Vicerrectoría de Investigación. En este caso, el investigador debe acompañar la propuesta con el respectivo documento de Consentimiento Informado.*

Por conexidad esta función es competencia de las comisiones de investigación.

Que la *Ley Reguladora de Investigación Biomédica No. 9234* en su Capítulo III regula el tema de las Muestras Biológicas de Material Humano numerales que van del 19 al 23, los cuales en lo que interesa disponen:

*Artículo 19.- Uso y traslado de muestras biológicas*

*Se prohíbe la utilización de las muestras biológicas obtenidas con fines no contemplados y aprobados en el consentimiento informado, la ley y demás normativa aplicable.*



*Las muestras biológicas solo podrán trasladarse al exterior, si se justifica de acuerdo con los objetivos científicos, los criterios técnicos de la investigación o por las limitaciones tecnológicas del país. En el caso de estudios con diseño multicéntrico, en donde lo óptimo es estandarizar la metodología y los reportes de los exámenes de laboratorio, acorde con los objetivos científicos, se permitirá el traslado de las muestras a un laboratorio en el exterior.*

*Para que las muestras biológicas puedan salir del país, se requiere que tal información se haya suministrado previo a la exportación, en el consentimiento informado y que el participante haya consentido, salvo situaciones epidemiológicas que pongan en riesgo la salud pública.*

**Artículo 20.- Derecho a retractarse por el uso de las muestras biológicas de material humano**

*Al participante en una investigación biomédica le asiste el derecho a retractarse de su consentimiento sobre el posible traslado, almacenamiento, manejo y uso de sus muestras biológicas de material humano.*

**Artículo 21.- Acuerdos de transferencia**

*Para transferir cualquier muestra biológica fuera del país se debe contar con un acuerdo de transferencia de material biológico, firmado por las autoridades legales de las instituciones involucradas, por el investigador y la institución que envía, y por el investigador y la institución que recibe.*

**Artículo 22.- Conservación y destrucción de las muestras biológicas de material humano**

*Las muestras biológicas de material humano se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recolección, salvo que el participante haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores. Este consentimiento podrá ser revocado por el participante totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a la inmediata destrucción de esta y el laboratorio extenderá un certificado escrito de la destrucción de la muestra, salvo el caso de muestras que hayan sido anonimizadas.*



*En caso de que las muestras biológicas de material humano sean conservadas, el participante será informado del lugar y de las condiciones de conservación, objetivos, usos futuros, cesión a terceros y condiciones para poder solicitar su destrucción, según las normas que apliquen para la destrucción de muestras biológicas, salvo el caso de muestras que hayan sido anonimizadas.*

**Artículo 23.- Donación o cesión de muestras biológicas de material humano**

*Para donar o ceder a terceros una muestra biológica de material humano se deberá contar con un consentimiento informado específico para cualquiera de esos fines. En este se deberá dejar claro el lugar y las condiciones de conservación, los objetivos de esta conservación, los usos futuros de las muestras y la posibilidad de cesión de las muestras a terceros.*

*La donación y utilización de muestras biológicas humanas en una investigación no podrán remunerársele o brindarse algún otro tipo de compensación al participante; asimismo, queda prohibida la venta de muestras biológicas que hayan sido obtenidas para una investigación biomédica..."*

Por su parte el *Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, No. 39061-S* para los fines adjetivos de la aplicación de la *Ley No. 9234* dispone en lo que interesa:

**Artículo 3.- Definiciones y abreviaturas.**

*Para los efectos del presente reglamento y su aplicación se entiende por:*

*a) Acceso extendido o compasivo: El acceso expandido, también conocido como "uso compasivo", es el uso de fármacos en fase de investigación fuera de los ensayos clínicos. El acceso extendido permite a aquellos pacientes graves o con enfermedades que amenazan su vida acceder a fármacos experimentales o en investigación cuando no tienen otras opciones médicas.*

*b) Anonimizar: Proceso por el cual deja de ser posible establecer el nexo entre un dato o una muestra y el dueño de la misma.*

*c) Auditoría: Examen independiente y sistemático, de las actividades y documentos relacionados con la investigación, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con la investigación fueron realizadas y si los datos fueron*



*registrados, analizados y correctamente comunicados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos estándar de operación y la regulación nacional e internacional aplicable, así como cualquier otra actividad, documento o información que la instancia auditora considere pertinente.*

*[...]*

*e) Biodisponibilidad: Medida de la cantidad de un producto farmacéutico contenido en una forma farmacéutica que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la cual ocurre este proceso.*

*f) Bioequivalencia: Condición que se da entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y que muestran una misma o similar biodisponibilidad de acuerdo con lo establecido en la normativa aplicable.*

*g) Buenas Prácticas Clínicas: Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos de estudio.*

*h) Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos, equipo y material biomédico, así como su seguridad y eficacia, según estándares nacionales e internacionales de calidad. (Esta definición es coherente con la que se incluye en el Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano Decreto Ejecutivo N° 35994-S, Reglamento para el registro, clasificación, importación y control de equipo y material biomédico Decreto Ejecutivo N° 34482-S) CEC: Comité Ético Científico.*

*[...]*

*[...]*

*k) CRF: Formulario de reporte de casos (Case report Form, por sus siglas en inglés).*

*[...]*

m) *Dispositivo Médico: Objeto que se utiliza para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades, que logra su objetivo a través de medios físicos, mecánicos o térmicos. En algunas ocasiones, pueden contener sustancias que generen la acción deseada.*

n) *Droga potencial o nuevo fármaco en investigación: Fármaco o principio activo contenido en una forma farmacéutica de dosificación, que ha pasado las pruebas o estudios preclínicos y va a ser utilizado en las investigaciones o pruebas clínicas.*

o) *EAS: Evento Adverso Serio.*

p) *EMA: Agencia Europea de Medicinas (European Medicines Agency, por sus siglas en inglés).*

q) *Enmienda: Una descripción escrita de cambios o aclaraciones formales de la información registrada en un protocolo de investigación, el consentimiento informado, el asentimiento informado y los documentos relacionados, que genera una nueva versión del mismo.*

r) *Equipo de Investigación: Grupo de personas idóneas que lleva a cabo una investigación biomédica, liderado por un investigador principal.*

s) *Estudios de Bioequivalencia: Son estudios con voluntarios sanos a los que se les administra un producto farmacéutico, con el fin de medir sus niveles en líquidos o tejidos corporales y evaluar así su equivalencia terapéutica con el producto de referencia. Tales estudios se encuentran diseñados para medir la calidad de los productos. Usualmente no tienen beneficio terapéutico para los participantes. Por carecer de beneficio terapéutico, realizarse en voluntarios sanos y tener remuneración, se clasifican como estudios Fase I, según lo definido en el artículo 2° de la Ley N° 9234 "Ley Reguladora de Investigación Biomédica".*

t) *Estudios farmacocinéticos: Son los estudios en seres humanos en los que se cuantifica en función del tiempo, la concentración del principio activo, y si aplica, de su(s) metabolito(s) en sangre, plasma, suero, u otros fluidos y tejidos biológicos. Se utilizan para formas farmacéuticas con principios activos administrados para ejercer un efecto sistémico.*

u) *Estudios farmacodinámicos: Son estudios que se realizan en seres humanos para medir la evolución temporal de un efecto farmacológico específico (sea o no*



*una actividad terapéutica del producto) de un determinado principio activo y, si aplica, de sus metabolitos activos que tiene estrecha relación con la dosis administrada.*

*v) Equivalente terapéutico: Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos con respecto a seguridad y eficacia, son esencialmente los mismos, cuando se administran en los pacientes por la misma vía y según las condiciones especificadas en la rotulación.*

*w) Evento adverso: Cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administra un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento.*

*x) Evento adverso clínicamente significativo: Cualquier suceso, evento o reacción nociva cuya naturaleza, gravedad o consecuencias se considere importante o relevante desde el punto de vista médico para la salud y bienestar del participante de un estudio de investigación. La significancia clínica requiere la consideración de diferentes factores, entre ellos la intensidad, curso temporal, seriedad del desenlace y presencia o no de secuelas.*

*y) Evento adverso inesperado: Cualquier suceso, evento o reacción nociva no intencionada cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean conocidos ni se haya podido anticipar con la información ya descrita del producto de investigación o el protocolo del estudio.*

[...]

*aa) IATA: Asociación Internacional de Transporte Aéreo (por sus siglas en inglés: International Air Transport Association).*

*bb) IDE: Exención de dispositivo de investigación (por sus siglas en inglés: Investigational Device Exemption).*

*cc) IND: Nuevo Fármaco de Investigación (por sus siglas en inglés: Investigation New Drug).*

[...]



*ee) Medicamento: Toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semi-sintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen para el diagnóstico, prevención o tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el establecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas.*

[...]

*jj) Producto en investigación: Producto de interés sanitario registrado o no registrado que se está probando o bien usando como referencia o comparador en una investigación biomédica. Se incluye en esta definición productos farmacéuticos, equipo y material biomédico, alimentos y suplementos dietéticos o nutricionales, prueba diagnóstica, productos naturales, cosméticos y productos para la higiene.*

[...]

*ll) Sitio de investigación: Lugar donde se llevan a cabo las actividades propias de la investigación o donde se almacene, custodie o dispense muestras de material biológico o productos de investigación, los cuales deben contar con la habilitación sanitaria que les corresponda según su categoría de establecimiento.*

*mm) Trazabilidad o rastreabilidad: Capacidad para reproducir el historial de movimientos y localizaciones de un lote de un producto en investigación mediante un sistema documental de seguimiento.*

[...]

**Artículo 5.- De las investigaciones biomédicas con células madre, genoma y proteoma humano.**

*Las investigaciones biomédicas atinentes a células madre, genoma o proteoma humano, deben cumplir con el propósito y finalidad de la Ley N° 9234, a saber el mejoramiento directo o indirecto de la salud de las personas y respetar la dignidad humana. En particular, la investigación sobre genoma humano debe tener como límite el respeto a los derechos fundamentales de los involucrados con evaluación rigurosa de los riesgos y las ventajas que entraña y debe efectuarse con respeto de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de la Unesco.*





*Artículo 6.- De las obligaciones del Estado y las instituciones o entes públicos o privados.*

*[...]*

*2. De las Instituciones o entidades públicas, privadas, nacionales o extranjeras que realizan investigaciones biomédicas:*

*a) Toda institución o entidad pública o privada que realice investigaciones biomédicas debe establecer una normativa institucional que rija su investigación biomédica, en concordancia con lo establecido en la Ley N° 9234 y este Reglamento.*

*[...]*

*Artículo 10.- De los requisitos mínimos de los laboratorios que participan en investigación clínica.*

*a) Contar con el Permiso Sanitario de Funcionamiento vigente.*

*b) Contar con todas las instalaciones y el equipo necesario para la conducción del estudio.*

*c) Contar con manuales operativos internos, donde se especifiquen sus procesos internos para el manejo, procesamiento, almacenamiento, eliminación y desecho, traslado terrestre, marítimo y aéreo de muestras biológicas así como el mantenimiento de su equipo.*

*d) Contar con el personal capacitado para cumplir con las responsabilidades asignadas en la misma, incluida la capacitación documentada en Buenas Prácticas Clínicas, renovada al menos cada tres años con un programa avalado por el Conis.*

*e) Contar con espacios físicos con control de acceso restringido para almacenar toda la documentación/suministros específicos de la investigación, debidamente identificada.*

*f) Tener debidamente identificado el equipo de laboratorio que se utiliza específicamente para investigación y darle el mantenimiento adecuado..."*

Página #10  
Circular VI-8325-2015

Con la Circular VI-8158-2015 del 23 de noviembre de 2015 denominada *"Procedimiento general para el trámite del sometimiento, aprobaciones y autorizaciones de protocolos de investigación con seres humanos ante el CEC"*, la cual contiene toda la información pertinente se puso a disposición de toda la Comunidad Universitaria las guías y formularios diseñados por esta Vicerrectoría y que se encuentran en línea para efectos del sometimiento de protocolos de investigación en materia de salud con seres humanos para su revisión por parte del CEC. Dentro de las guías y formularios merecen especial mención la *"Guía para el envío de protocolos para la revisión, aprobaciones y autorizaciones de protocolos de investigación con seres humanos ante el CEC y la Vicerrectoría de Investigación"* y la *"Guía general para el trámite de sometimiento a revisión, aprobaciones y autorizaciones de protocolos de investigación con seres humanos en la UCR ante el Comité Ético Científico. ¿Qué necesita revisión? y Tipos de revisión"*.

Las guías anteriores pueden ser obtenidas en el sitio internet de la Vicerrectoría de Investigación: Portal de la Investigación/Investigadores/Comité Ético Científico/Documentación/Manuales y Guías.

De importancia la *"Guía general para el trámite de sometimiento a revisión, aprobaciones y autorizaciones de protocolos de investigación con seres humanos en la UCR ante el Comité Ético Científico. ¿Qué necesita revisión? y Tipos de revisión"* define las Actividades de investigación con seres humanos que generalmente no requieren de revisión por parte del CEC:

*"e) Investigación en repositorios, bancos de tejidos u otro tipo de bancos y bases de datos que utilizan los datos o materiales (células, tejidos, fluidos, y partes del cuerpo) almacenados previamente. Si el investigador no puede determinar fácilmente la identidad del sujeto del que los datos o materiales originados (es decir, los datos se han despojado de la información de identificación, o codificado y el investigador no tiene acceso a las claves de codificación), estas actividades no requerirían autorización del CEC; pero, deberán registrarse. Sin embargo, la investigación de repositorios, bancos de tejidos, y las bases de datos que utilizan los datos o materiales (células, tejidos, fluidos, y partes del cuerpo) de personas vivas identificables individualmente almacenados deberán ser revisados por el CEC."*

Como se indica en las excepciones a las definiciones en la supra citada guía bajo condiciones específicas, si se puede garantizar que la información privada codificada o las muestras biológicas anonimizadas no son susceptibles de ser individualmente identificables; su uso no se consideraría investigación con seres humanos. De tal forma que en los sitios de investigación que cuentan con material de este tipo almacenado es de vital importancia que se diseñen las normas y procedimientos para el acceso a estos materiales e información. El acceso a este tipo de material



dependerá de la calificación de los protocolos en la definición de si se requiere revisión por parte del CEC y el tipo de revisión a que debe ser sometido. Asimismo, es indispensable para el trámite de los acuerdos de transferencia de material biológico (MTA por sus siglas en inglés).

Existen diversas unidades académicas de investigación que cuentan con un acopio importante de bancos de muestras de material humano, anonimizadas, tomadas en su momento sin consentimiento informado o sin que el instrumento contemplara aspectos relativos al manejo de las muestras biológicas como uso futuros, retracto, acuerdos de transferencia, conservación y destrucción, donación o cesión. Debe considerarse que lograr nuevos consentimientos informados o modificaciones en los otorgados puede presentar difíciles obstáculos o incluso ser imposible, considerando la antigüedad de las muestras y el estado de anonimidad de las mismas. Estos materiales, sin embargo, pueden seguir siendo usados por los y las investigadoras de la UCR para futuras investigaciones, a condición de que se encuentren debidamente anonimizadas, toda vez que el CONIS no considera que se infringe ninguna norma básica de la ética de la investigación ni de la normativa que en la materia se aplica. Debe hacerse la salvedad de que para sucesivas investigaciones la obtención de muestras de cualquier material biológico o información que pretenda enriquecer los repositorios, bancos de tejidos u otro tipo de bancos y bases de datos que utilizan los datos o materiales (células, tejidos, fluidos, y partes del cuerpo) deben contar con el consentimiento informado expreso de los participantes. (Ver CONIS-356-2015)

Adicionalmente, debe señalarse que las consideraciones sobre la Investigación en repositorios, bancos de tejidos u otro tipo de bancos y bases de datos que utilizan los datos o materiales (células, tejidos, fluidos, y partes del cuerpo) almacenados previamente incluidas en las guías de la Vicerrectoría de Investigación y los lineamientos de esta circular consideran las mejores prácticas internacionales en la materia.

Por lo tanto, para poder cumplir con las exigencias de la normativa vigente y los requisitos que el CEC requiere para la aprobación de los protocolos de investigación, los responsables de los sitios de investigación deben diseñar y aprobar manuales operativos internos, donde se especifiquen sus procesos internos para el manejo, procesamiento, almacenamiento, eliminación y desecho, traslado terrestre, marítimo y aéreo de muestras biológicas así como el mantenimiento de su equipo. Asimismo deben incluir los procesos internos para el acceso a los datos contenidos en repositorios, bancos de tejidos u otro tipo de bancos y bases de datos que utilizan los datos o materiales (células, tejidos, fluidos, y partes del cuerpo) almacenados previamente.

La fecha límite que se ha establecido institucionalmente para el cumplimiento de los diversos requisitos vinculados con la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 9234 es el 16 de enero de 2016. Se les insta a todos a considerar esta fecha. Para efectos formales deben tomar en consideración los Lineamientos para la emisión de la normativa institucional dictadas por el



Página #12  
Circular VI-8325-2015

Consejo Universitario. Una vez emitidos por cada sitio de investigación los manuales deberán ser remitidos a esta Vicerrectoría para su inscripción en el registro.

Asimismo, se le solicita al señor Rector que curse la solicitud respectiva al Director del Consejo Universitario, de conformidad con el artículo 40 inciso f) del Estatuto Orgánico para que se ordene la publicación de la presente Circular en La Gaceta Universitaria para el conocimiento de toda la Comunidad Universitaria.

Atentamente,

Alice L. Pérez, Ph.D.  
VICERRECTORA



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA



DCG/DCR/rosibel (B.2015-299-al)

Cc. Dr. Henning Jensen Pennington, Rector, Universidad de Costa Rica  
Dra. Yamileth Angulo Ugalde, Directora Consejo Universitario  
Dr. Domingo Campos Ramírez, Director, DGI-VI  
Dra. Vanessa Ramírez M., Coordinadora Comité Ético Científico-VI  
M.Sc. Marcela Vílchez M., Jefa, Unidad DGA-VI  
Licda. Silvia Salazar, Abogada, PROINNOVA  
Personal de la Vicerrectoría de Investigación (Unidad de Promoción/Unidad de Proyectos/  
Unidad de Gestión de la Calidad)  
Archivo