

00524  
163



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

## FACULTAD DE QUIMICA

Se le da a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM para que difunda en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jorge Luis Romero González

FECHA: 19 de Mayo de 2003

FIRMA: [Firma]

### PROPUESTA DE UNA GUIA PRACTICA PARA EL DESARROLLO DE INVESTIGACION CLINICA EN MEXICO.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
**P R E S E N T A :**  
JORGE LUIS ROMERO GONZALEZ



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D.F.

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profa. Norma Trinidad González Monzón**

**VOCAL:**                   **Profa. Ernestina Hernández García**

**SECRETARIO:**       **Prof. Eduardo Jiménez Leyva**

**1er SUPLENTE:**       **Prof. Raúl Lugo Villegas**

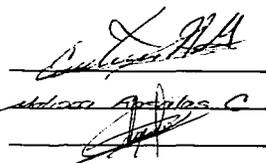
**2º SUPLENTE:**       **Prof. Martín Rueda Espinosa**

Sitio donde se desarrolló el tema: **Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, Ciudad Universitaria, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:** **QFB Ernestina Hernández García.**

**SUPERVISOR TÉCNICO:** **QFB Melissa Rosales Cortés.**

**SUSTENTANTE:** **Jorge Luis Romero González.**



---

**Gracias a Dios por el regalo de la vida, por la fuerza para seguir adelante, y por permitirme descubrir desde los aspectos más pequeños, hasta los detalles más profundos de la vida.**

**Gracias a mis Padres, por su amor, su comprensión y su guía: gracias por enseñarme a ir siempre más allá, viviendo mi propia vida, la que me está esperando.**

**Gracias a la Todos, por ayudarme a crecer cada día y por enseñarme que sólo conociendo a los demás, es como podemos conocernos a nosotros mismos...**

**"En la búsqueda de nuestro Camino, existe la posibilidad de equivocarnos: Aunque nos esforcemos día tras día, si nuestro corazón no está de acuerdo con lo que hacemos, aunque pensemos que estamos en el camino correcto, no es el Camino Verdadero..."**

## ÍNDICE

<b>OBJETIVOS</b>		3
<b>INTRODUCCIÓN</b>		4
<b>CAPÍTULO I</b>	<b>INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	6
1.1	Investigación Biomédica	7
1.2	Organismos Internacionales de Regulación	9
1.3	Fases de la Investigación Clínica	14
1.4	Importancia de la Investigación Clínica	20
<b>CAPÍTULO II</b>	<b>PRINCIPIOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	21
2.1	Principios éticos	22
2.2	Normas de Buenas Prácticas Clínicas	25
2.3	Conferencia Internacional de Armonización (ICH)	28
2.4	Comité Ético Científico	30
2.5	Consentimiento Informado	39
2.6	Aspectos Legales implicados en la Investigación Clínica	47
<b>CAPÍTULO III</b>	<b>DISEÑO DE UN ESTUDIO CLÍNICO</b>	50
3.1	Tipos de Estudios	51
3.2	Diseño de Estudios Experimentales	52
3.3	Diseño del Protocolo de Investigación	58
<b>CAPÍTULO IV</b>	<b>EJECUCIÓN Y CONDUCCIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO</b>	63
4.1	Implementación del Estudio Clínico	64
4.2	Responsabilidades de los participantes en la conducción del Estudio Clínico.	68
4.3	Conducción del estudio	72
4.4	Reporte de Efectos Adversos	77
<b>CAPÍTULO V</b>	<b>MONITOREO Y AUDITORIAS: CONTROL DE CALIDAD EN LA CONDUCCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS</b>	80
5.1	Monitoreo del Estudio Clínico	81
5.2	Colaboración del Monitor Clínico	82
5.3	Papel del Químico Farmacéutico Biólogo (QFB) en la conducción de Estudios Clínicos	87
5.4	Auditorias	89

<b>CAPÍTULO VI</b>	<b>MANEJO DE DATOS</b>	94
6.1	Manejo de los datos y documentos del estudio	95
6.2	Publicación de los resultados	102
<b>CAPÍTULO VII</b>	<b>REGULACIÓN MEXICANA DE LA</b>	106
	<b>INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	
7.1	Ley General de Salud	107
7.2	Reglamento en materia de Investigación para la Salud	109
<b>CAPÍTULO VIII</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	112
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>		120
<b>APÉNDICES</b>		121
<b>Apéndice A</b>	Código de Núremberg	122
<b>Apéndice B</b>	Declaración de Helsinki	124
<b>Apéndice C</b>	Modelo de Consentimiento Informado	128
<b>Apéndice D</b>	Reporte de Efectos Adversos	131
<b>Apéndice E</b>	Procedimientos de Documentación	139

## **OBJETIVOS**

- 1. Proponer una Guía Práctica que considere los aspectos éticos y científicos mínimos para la Conducción de Investigación Clínica dentro del Territorio Nacional, en apego a la regulación nacional vigente así como la regulación internacional.**
- 2. Resaltar el papel del QFB dentro de la Conducción de Estudios de Investigación Clínica.**

## INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de nuevos medicamentos se vio lleno de grandes errores durante los últimos 100 años, en los que se presentaron casos de serios efectos secundarios relacionados a la administración de medicamentos que no contaban con ningún control de calidad ni con pruebas que demostraran que su uso era seguro. Durante la década de los 60's, se presentó en los Estados Unidos una serie de nacimientos con severas deformaciones, las que posteriormente se supo, eran debidas al uso de un medicamento que se suponía seguro: la Talidomida.

La llamada "Tragedia de la Talidomida" fue el hecho que dio lugar al desarrollo de metodologías, así como, la creación de Instituciones que se encargaran de vigilar que los medicamentos, nuevos o ya existentes en el mercado, cumplieran con los requisitos necesarios para ser consumidos por el ser humano, además de exigir la realización de las pruebas mínimas necesarias para demostrar que el uso de dichos medicamentos, es seguro y que se cuenta con la evidencia documental para demostrarlo.

De ésta manera se creó en los E.U.A. la *Food and Drug Administration* (FDA), como la institución encargada de vigilar la eficacia y seguridad de los medicamentos, tarea que lleva a cabo siguiendo los lineamientos agrupados bajo el concepto de Investigación Clínica.

La Investigación Clínica debe entenderse como el proceso de vigilancia y control de los efectos de un fármaco mediante la realización de pruebas en humanos destinadas a demostrar la seguridad de su uso.

La FDA especifica a su vez las condiciones y los procedimientos para llevar a cabo éste tipo de investigación, ya que se debe vigilar en todo momento la integridad del paciente, como se establece en las Buenas Prácticas Clínicas (GCP, de sus siglas en inglés: *Good Clinical Practices*) contenidas dentro del *Code of Federal Regulations* (CFR). De manera semejante, la Comunidad Europea a través de la Conferencia Internacional en Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso en Humanos, determinó una legislación correspondiente para regular las actividades de Investigación Clínica y las agrupa, para su mejor observación dentro de las *ICH Guidelines* (ICH).

Actualmente, cualquier actividad de Investigación Clínica que se realiza, está basada en los lineamientos establecidos dentro de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las ICH Guidelines, debido a que casi exclusivamente es en los EU y la Comunidad Europea donde se realiza Investigación Clínica. Sin embargo, es en los últimos 10 años cuando se ha visto un incremento en la práctica de éste tipo de investigación tanto en México como en el resto de América Latina; lo cual puede atribuirse a distintos factores como: la competencia entre

compañías farmacéuticas y la necesidad de contar con ésta investigación, la relativa facilidad administrativa para realizar éstas prácticas, la necesidad de incluir distintos grupos étnicos en la Investigación y finalmente, los costos más bajos de realizar Investigación Clínica dentro de éstos países.

Es debido a la gran utilidad de la Investigación Clínica, lo que hace necesario que en México se cuente con profesionales con los conocimientos técnicos necesarios para realizarla, así como con regulaciones prácticas que la faciliten.

Al tratarse de un campo relativamente nuevo en el país (10 años), se presenta el problema de no contar con información bibliográfica que reúna las bases mínimas para realizar este tipo de investigación en México, que considere los aspectos tanto éticos como científicos implicados en la conducción de la misma, y que se desarrolle en apego a las regulaciones nacionales e internacionales actuales.

En respuesta a ésta necesidad, se propone la siguiente Guía como un instrumento para presentar la información mínima elemental relacionada con la Investigación Clínica y que a su vez contemple la totalidad de los aspectos relacionados y las actividades realizadas dentro de la misma, constituyendo un texto que presente de manera práctica el mínimo de información necesaria para la conducción de Investigación Clínica, y que a su vez considere cada uno de los aspectos de la misma.

**CAPÍTULO I**  
**INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

## **1.1. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA.**

En un sentido amplio, la investigación Biomédica es la aplicación del método científico en el estudio de las enfermedades humanas, su diagnóstico, su prevención y, lo más importante: curar o tratar dichas enfermedades. Dentro del concepto de Investigación Biomédica se contemplan estudios genéticos y celulares, estudios de tejidos y de órganos, estudios de los microorganismos que causan las enfermedades y la Investigación Clínica, la que es realizada en seres humanos. Para un manejo más práctico de los conceptos de investigación Biomédica, ésta puede dividirse en tres categorías principales:

- **Investigación Básica**
- **Investigación Clínica**
- **Investigación Epidemiológica.**

### **INVESTIGACIÓN BÁSICA.**

Es el trabajo de investigación realizado dentro de un laboratorio. Se basa en pruebas hechas con animales de laboratorio, en materiales no humanos o en tejidos humanos aislados; no contempla en ningún momento la participación de sujetos humanos en las pruebas o experimentos y tiene por objetivo desarrollar modelos biológicos de extrapolación en humanos. Todos los descubrimientos logrados de la investigación básica dan origen a la mayoría de las aplicaciones prácticas que han dado lugar a los avances diagnósticos y terapéuticos.

Esta etapa inicial de la investigación es denominada Investigación Preclínica, dentro del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos.

### **INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

Tiene como sujetos de investigación a voluntarios humanos sanos o enfermos, se encarga de probar la eficacia y seguridad tanto de medidas diagnósticas como de tratamientos terapéuticos, así como de realizar los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de nuevos medicamentos. Este tipo de investigación se realiza dentro de clínicas y hospitales. Son dos las principales características de éste tipo de investigación: la participación de voluntarios humanos como sujetos de investigación y la participación en diferentes grados de un investigador, ya sea en el diagnóstico o en la terapéutica, y se le reconoce como la investigación orientada al paciente o Investigación Humana.

La Investigación Clínica incluye estudios de las funciones humanas, tanto en individuos sanos como enfermos, incluye también la evaluación de los resultados del tratamiento de la enfermedad. Es en esta etapa de la investigación donde se combinan la atención clínica integral del paciente con la actividad de la investigación. Los estudios realizados bajo esta modalidad pueden dividirse en dos grandes grupos:

- Aquellos estudios en que el sujeto experimental no obtiene ningún beneficio terapéutico de su participación.
- Aquellos estudios en los que el sujeto participante si recibe un beneficio terapéutico.

### **INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.**

Este tipo de Investigación trata grupos o poblaciones de seres humanos y se encarga de buscar y hacer una descripción del origen y las posibles causas de las enfermedades. Tiene el campo de estudio más amplio al llevarse a cabo tanto en clínicas y hospitales, así como en el resto de la comunidad. La principal característica de este tipo de investigación es que aunque participan sujetos humanos, el investigador no realiza ninguna intervención terapéutica o diagnóstica, por lo que puede considerarse un estudio de observación. Dentro de este tipo de investigación puede incluirse estudios descriptivos que analizan las características y condiciones de las poblaciones donde ocurren las enfermedades, así como los estudios analíticos que buscan asociaciones causales de los factores que favorecen la aparición de la enfermedad, tales como hábitos personales, factores genéticos o factores de exposición. <sup>(1)</sup>

## 1.2. ORGANISMOS INTERNACIONALES DE REGULACIÓN.

Los medicamentos utilizados en el siglo XIX eran principalmente sustancias naturales extraídas de plantas, animales o minerales y su uso se basaba en prácticas empíricas; la gran mayoría de éstas sustancias carecía de eficacia terapéutica y se distribuía de manera informal como medicamentos maravillosos, siendo muchos de ellos peligrosos para el consumo humano. Éstos productos eran ofrecidos al público sin haberseles sometido a ningún tipo de control de calidad o evaluación de eficacia, seguridad y pureza.

Esta situación cambió radicalmente después de una serie de hechos históricos ocurridos en los últimos 100 años, dando lugar a la formación de organismos gubernamentales con el propósito de regular el lanzamiento de nuevos fármacos.

Año	Organismos de Regulación Internacional
1906	Pure Food and Drug Act. Creación de la FDA.
1938	US Food, Drug and Cosmetic Act.
1947	Código de Núremberg.
1962	Enmienda Kefauver-Harris.
1964	Declaración de Helsinki.
1977	Normas de Buenas Prácticas Clínicas en EU (GCP).
1978	Informe Belmont.
1993	Guías Éticas Internacionales para la Investigación en Humanos.
1996	Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

### CUADRO 1.2.1. Organismos de Regulación Internacionales para la Investigación de Medicamentos en Seres Humanos.

#### EL "PURE FOOD AND DRUG ACT".

En 1906 Upton Sinclair publicó la novela "The Jungle" en la que describió las pésimas condiciones en que trabajaban los mataderos y las empacadoras de carne en Chicago, enfureciendo a la opinión pública norteamericana cuyas protestas fueron llevadas hasta el Congreso de los Estados Unidos. En respuesta a esa situación, el Congreso aprobó la Ley conocida como "Pure Food and Drug Act", ese mismo año. Esta ley estableció la formación de la "Food and Drug Administration" (FDA), como la agencia encargada de hacer cumplir la ley reguladora de la manufactura, transporte y venta de productos medicinales o alimenticios dentro de los Estados Unidos. La ley prohibía la manufactura o venta de productos adulterados o mal etiquetados, como una forma de proteger al consumidor. En su inicio, ésta nueva

agencia no fue suficiente, ya que no prohibía la venta de productos tóxicos o productos que no demostraran, mediante distintas pruebas, no representar un riesgo en la salud de los consumidores. <sup>(2)</sup>

### **EL “US FOOD, DRUG AND COSMETIC ACT”.**

En el año de 1937, más de cien personas perdieron la vida en los EU por el uso de un jarabe llamado “*Strep elixir*”. El jarabe contenía sulfanilamida, producto que se había utilizado con éxito en la forma de polvo o tableta para el tratamiento de las infecciones por estreptococo, fue desarrollado en su forma de elixir como una respuesta a la demanda que el público tenía hacia esta forma farmacéutica. Los fabricantes utilizaron como vehículo el dietilenglicol, un anticongelante altamente tóxico para el ser humano. El jarabe había sido probado por olor, color y apariencia, pero nadie probó su seguridad antes de ponerlo a la venta al público. En 1938, el Congreso de los estados Unidos dictó el “*Food, Drug, and Cosmetic Act*”, el cual establece que los fabricantes de productos farmacéuticos deben de aportar pruebas científicas de la seguridad del producto antes de llevarlo al mercado. <sup>(2)</sup>

### **EL CÓDIGO DE NÜREMBERG.**

El descubrimiento de las atrocidades cometidas por los médicos nazis en los campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial alertó a la humanidad y, en especial, a la comunidad científica, sobre los abusos y violaciones a los derechos humanos que pueden cometer personas sin escrúpulos en nombre de la ciencia.

Durante los juicios por crímenes de guerra en Núremberg en 1947, veintitrés médicos alemanes fueron acusados y condenados por realizar experimentos inhumanos con los prisioneros judíos de los campos de concentración a quienes forzaron a someterse a torturas y crueles tratamientos. Dentro de estas prácticas vejatorias se destacaron las “pruebas de la vacuna contra el tífus exantémico” donde se infectaba con la bacteria del tífus a individuos sanos, las “esterilizaciones sin intervención quirúrgica”, en las que inyectaban soluciones de formalina en la cavidad uterina para provocar la esterilización masiva de mujeres judías y los experimentos de hipotermia inducida, ayuno prolongado y despresurización, para estudiar el comportamiento del cuerpo en tales condiciones. Probablemente las mayores de estas atrocidades fueron las realizadas por el médico de la SS Josef Mengele en Auschwitz, donde practicó la infección con bacterias de tífus, en gemelos univitelinos de origen judío y gitano.

En ninguno de los casos se obtuvo el consentimiento de las víctimas. Los procedimientos fueron realizados por personas no calificadas, bajo condiciones médicas inadecuadas y sin justificación científica. En todos los casos se provocó sufrimiento y daños innecesarios y no se tomaron las precauciones para proteger a los sujetos de las posibles lesiones, incapacidad o muerte.

Como parte del proceso a los criminales de guerra en Núremberg en 1947 y con el fin de evitar que esos abusos se repitieran en el futuro, se emitió el documento conocido como Código de Núremberg (**Apéndice A**), el cual establece 10 principios básicos, inviolables, que garantizan la protección de los derechos de cualquier ser humano que participe en un estudio clínico. El aporte más importante de este código fue incorporar el concepto de consentimiento voluntario del sujeto para participar en una investigación Humana. <sup>(3)</sup>

### **LA TRAGEDIA DE LA TALIDOMIDA.**

Entre los años de 1950 y 1960, miles de niños en Europa, Canadá y América Latina, nacieron con severas deformaciones como consecuencia del uso de Talidomida por sus madres durante el embarazo. Las deformaciones consistían en la carencia de brazos o piernas. El producto, patentado en 1954 y registrado ante la OMS con el nombre de "Talidomida", salió al mercado el 1° de Octubre de 1957 con el nombre comercial de CONTERGAN bajo la categoría de hipnótico. En los dos años previos a su comercialización había sido administrada a 300 pacientes sin que se observara ningún efecto tóxico. Entre 1957 y 1961 se había utilizado el medicamento en más de cinco millones de personas, sin que se reportaran efectos secundarios, hasta que el 27 de noviembre de 1961, ante múltiples denuncias médicas sobre el aumento repentino de malformaciones en recién nacidos, la empresa fabricante retiró el producto del mercado. Cerca de 3000 denuncias ante los Tribunales de Justicia, concluyeron con un arreglo extrajudicial de indemnización entre los afectados y la compañía fabricante.

En Estados Unidos el producto aún no se había registrado, por lo cual no hubo niños afectados por la Talidomida. La preocupación de los consumidores presionó nuevamente al Congreso de los Estados Unidos para la aprobación de una nueva ley conocida como la "Enmienda Kefauver-Harris" en 1962, que exige la presentación de pruebas científicas documentadas de eficacia y seguridad para todo producto nuevo que se vaya a utilizar en seres humanos. <sup>(7)</sup>

### **LA DECLARACIÓN DE HELSINKI.**

Es el primer esfuerzo global para establecer los estándares de protección de los sujetos que participan en investigaciones, se originó en la XVIII asamblea de la Asociación Médica Mundial celebrada en Helsinki, Finlandia, en junio de 1964. En ella se emitió un documento que vino a establecer el marco ético internacional para regular la investigación en seres humanos: La Declaración de Helsinki. (Apéndice B: Declaración de Helsinki).

Desde entonces éste documento ha sido revisado y enmendado en forma periódica: Tokio, Japón en 1975; Venecia, Italia en 1983; Hong Kong 1989. Somerset West, República de Sudafrica en 1996. Escocia en 2000 y su última enmienda en Washington, EUA en 2002.

Dentro de las aportaciones más importantes de ésta declaración, se incluye la introducción del concepto de Comité Ético Científico (IEC), como un elemento independiente de evaluación que vigile la seguridad de los sujetos participantes y que garantice los principios éticos de la investigación. <sup>(6)</sup>

## **NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS DE LA FDA DE LOS EU.**

En 1977, la FDA publicó el Código de Regulación Federal (CFR 21, Parts 50 and 56) en el que se establecen las regulaciones para los procedimientos de investigación en los EU, con el fin de garantizar la calidad de los estudios en los que participan seres humanos. Esta legislación vino a incorporar el concepto de Calidad de los datos obtenidos en las investigaciones, como un requisito adicional a los principios éticos ya establecidos en el Código de Núremberg (**Apéndice A**) y en la Declaración de Helsinki (**Apéndice B**).

## **EL INFORME BELMONT.**

En 1974, el Congreso de los Estados Unidos integró la Comisión Nacional Norteamericana para la Protección de los Sujetos que Participan en la Investigación Biomédica y de la Conducta, para que revisara los principios éticos que deben existir en toda investigación en la que participan seres humanos. En 1978 esta comisión emitió el documento conocido como el Informe Belmont, en el cuál se establecen los tres principios éticos fundamentales en la ejecución de ensayos clínicos: <sup>(5)</sup>

- **Principio de Autonomía.**
- **Principio de Justicia y Verdad.**
- **Principio de Beneficio y No Daño.**

## **GUÍAS ÉTICAS INTERNACIONALES EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA.**

Ante las circunstancias especiales de los países en desarrollo, con relación a la aplicabilidad del Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki, el Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), publican en 1982 la Propuesta de Guías Internacionales para la Investigación Biomédica en la que Participan Sujetos Humanos, las cuales se distribuyen de manera amplia y se constituyen en una guía ética muy valiosa para los investigadores en el área de la salud.

En febrero de 1992 un comité nombrado por el CIOMS presenta en Ginebra, Suiza, una revisión del documento original, que fue examinado y discutido por representantes de los ministerios de salud, profesionales de medicina y disciplinas afines, eticistas, filósofos y abogados. El resultado de esta revisión fue un documento que consiste en una introducción y quince guías generales que reflejan el panorama de las preocupaciones éticas para la vigilancia de la protección de los derechos y bienestar de los sujetos que participan en Investigación Biomédica. Las Guías Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en la que Participan Sujetos Humanos, están especialmente diseñadas para ayudar al desarrollo de políticas nacionales en los países en vías de desarrollo. El documento no contempla la investigación en genética humana, ni en embriones y fetos, por considerar que estas son áreas controversiales y de rápida evolución.

### **CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICH).**

En la década de los 80's, los EU, Francia, Alemania, Gran Bretaña, las Comunidades Nórdicas, la Comunidad Económica Europea y Japón, desarrollaron sus propias regulaciones para la conducción de investigaciones en las que participan sujetos humanos. Estas regulaciones partían de una serie de elementos comunes: sin embargo, no existía una regulación que se pudiera aplicar internacionalmente. Para cubrir ésta deficiencia, se realizó la Conferencia Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso en Humanos, conformada por representantes de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos.

En mayo de 1996 el proceso emite un documento llamado "Guía para Buena Práctica Clínica" (GCP), que contiene los estándares de calidad éticos y científicos para toda investigación en la que participan seres humanos y que será el punto de referencia para la conducción de Estudios Clínicos.

Este documento toma en consideración, además de los estándares de los países participantes, los estándares de Australia, Canadá, los Países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (a la cual pertenece México). Las normas Establecidas en éstas guías ya tiene carácter legal en Canadá, Comunidad Económica Europea y Japón. <sup>(4)</sup>

### **1.3. FASES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

Los productos resultantes del desarrollo de los medicamentos, antes de poder ser puestos en el mercado al servicio de los pacientes en la práctica clínica, tienen que pasar por un proceso de evaluación durante el cual se someten a diferentes pruebas para determinar su seguridad y eficacia. El proceso que sigue un medicamento para ser aprobado está estrictamente regulado y se compone de cinco etapas o fases bien definidas.

Desarrollar un nuevo medicamento es un proceso que toma mucho tiempo, trabajo, y que resulta en un costo muy elevado. En términos generales, de cada 10,000 compuestos sintetizados, sólo 1,000 llegarán a ser investigados en animales; sólo 10 serán probados en humanos y tal vez 1 llegue al mercado para ser utilizado por el público: un proceso normal de desarrollo de un medicamento nuevo puede llevar poco más de 10 años y tener un costo total superior a 250 millones de dólares.

Las fases por las que un fármaco debe pasar para poder ser comercializado como medicamento y ser apto para consumo humano son discutidas a continuación y presentadas dentro de los Cuadros 1.3.2 y 1.3.3 al final de éste apartado.

- **FASE PRECLÍNICA**
- **FASE CLÍNICA.**
  - Fase I. Farmacocinética y Farmacodinamia.**
  - Fase II. Eficacia y Dosis.**
  - Fase III. Eficacia Comparativa.**
  - Fase IV. Post-Comercialización.**

#### **FASE PRECLÍNICA.**

Cualquier nueva molécula con posible uso farmacéutico, sea natural, sintética o producto de recombinación genética, debe ser probada en el laboratorio antes de utilizarse en humanos, es decir, debe probarse en diferentes especies animales, tomadas como modelo biológico extrapolable, hasta encontrar toda la información sobre la actividad farmacológica, así como la seguridad del nuevo fármaco.

Debido a que las sustancias presentan muy poca actividad farmacológica, o que presentan una toxicidad muy alta, se elimina más del 90% de todas las nuevas sustancias que se prueban. Sólo pasan a la siguiente fase aquellos compuestos que presentan una actividad farmacológica específica y una toxicidad aceptable para ser usados en seres humanos. Antes de poder pasar a la siguiente etapa, la compañía farmacéutica que realiza la investigación, o

patrocinador, debe solicitar una autorización ante las autoridades regulatorias para iniciar la investigación en seres humanos.

En los Estados Unidos, debe presentarse dicha solicitud ante la FDA, conocida como la IND (*Investigational New Drug*). El documento de solicitud es muy extenso, con un promedio de 1,250 páginas en las que debe describirse el plan de investigación, la naturaleza del compuesto, la formulación del medicamento, metodología de identificación del fármaco, información sobre las pruebas de estabilidad, método de manufactura, métodos y resultados de las pruebas preclínicas en animales, el plan para el desarrollo de estudios clínicos y la identidad y calificación de los investigadores participantes. Si la información satisface los requisitos de la FDA, éste organismo autoriza a que se continúe con la siguiente fase y le asigna un código, conocido como "IND number", al nuevo fármaco.

## **FASE CLÍNICA.**

### **FASE I. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA.**

Es en ésta fase cuando el nuevo medicamento se administra por primera vez en seres humanos. La administración se realiza en voluntarios sanos, generalmente del sexo masculino o en mujeres postmenopáusicas, a fin de evitar la administración en mujeres embarazadas y reducir las variaciones hormonales tan drásticas en la mujer de acuerdo a sus ciclos menstruales. Los grupos experimentales que participan en ésta etapa de la investigación son pequeños, de entre 20 y 80 sujetos, aunque puede adaptarse de acuerdo a las necesidades del estudio. Los estudios de ésta fase son realizados dentro de hospitales, bajo estrictos controles de seguridad para el voluntario. El objeto de ésta etapa es establecer la tolerancia al medicamento así como la seguridad de su uso en un sujeto sano; además, busca establecer las características farmacocinéticas del medicamento: absorción, distribución, metabolismo y eliminación, así como las características farmacodinámicas; es decir, la Fase I del desarrollo de un nuevo medicamento determina el efecto del producto sobre el sujeto y, al mismo tiempo, observa las modificaciones que sufre el medicamento tras su administración en el mismo sujeto.

De los compuestos que llegan a ésta fase, sólo el 70% pasa a la Fase II. Por otro lado, en ésta fase se incluye los estudios de bioequivalencia, utilizados actualmente en la comparación de medicamentos genéricos contra los productos innovadores.<sup>(14)</sup>

### **FASE II. EFICACIA Y DOSIS.**

El objetivo de ésta etapa es determinar la eficacia y seguridad terapéutica a corto plazo del producto, es decir, su toxicidad aguda y comprende dos etapas. Se administra por primera vez en pacientes que sufren la enfermedad para la que se investiga el nuevo producto. En los estudios que pertenecen a ésta etapa se emplean grupos de entre 250 y 1000 pacientes.

### **FASE IIa.**

Son estudios cortos en tiempo, regularmente menos de 2 semanas, abiertos o comparados con placebo, en los que participan grupos pequeños de pacientes con la finalidad de evaluar la seguridad y la dosis óptima del medicamento. Es en ésta etapa donde se desecha el mayor número de nuevos fármacos durante la investigación en humanos. Se descartan cerca del 59% de los compuestos probados por poca eficacia, alta toxicidad o poco interés comercial.

### **FASE IIb.**

Son estudios más prolongados que los de FASE IIa y con números mayores de pacientes; por lo general su diseño está enfocado en comparar el nuevo fármaco contra un agente de conocida actividad, con el fin de demostrar la eficacia del producto.

### **FASE III. EFICACIA COMPARATIVA.**

Ésta es la fase más extensa del desarrollo de un medicamento; en ella se busca establecer la eficacia comparativa del producto frente a numerosos productos de eficacia ya comprobada en el tratamiento y que ya son comercializados. Los estudios de ésta fase son comparativos controlados, en los que participan entre 1000 y 3000 pacientes y los resultados que se obtienen en ésta etapa son la base para la aprobación final del producto. Esta fase también está dividida en dos etapas.

#### **FASE IIIa.**

Son los estudios que proporcionan la información necesaria sobre la seguridad y eficacia comparativa del nuevo producto.

#### **FASE IIIb.**

Corresponde a estudios complementarios que se llevan a cabo después de haber solicitado la autorización ante la FDA o agencia regulatoria local (SSA en el caso de México), para la aprobación final o registro del producto, pero antes de recibirla. Se realiza con el propósito de ampliar la información disponible para una indicación del producto o para satisfacer regulaciones locales, a petición de las mismas agencias.

El 80% de los compuestos que llegan a ésta fase logran la aprobación de FDA o de la agencia regulatoria local y se comercializan. Para lograr dicha aprobación la compañía patrocinadora debe presentar ante la FDA un informe completo de todos los resultados obtenidos de todas las pruebas de la fase preclínica y clínica. Esta nueva solicitud es conocida como la NDA (*New drug Application*), y está constituida de 100 volúmenes de información con unas 60,000 páginas cada uno y debe ser revisada en detalle por la FDA, en un periodo que oscila entre 2.5 y 3 años. Si la información presentada satisface los requisitos de la FDA,

ésta otorga la autorización para que se inicie el proceso de mercadeo del producto. El proceso de registro de un fármaco varía según la legislación de cada país; en el caso de Europa y Japón, el proceso es muy parecido al seguido en los EU.

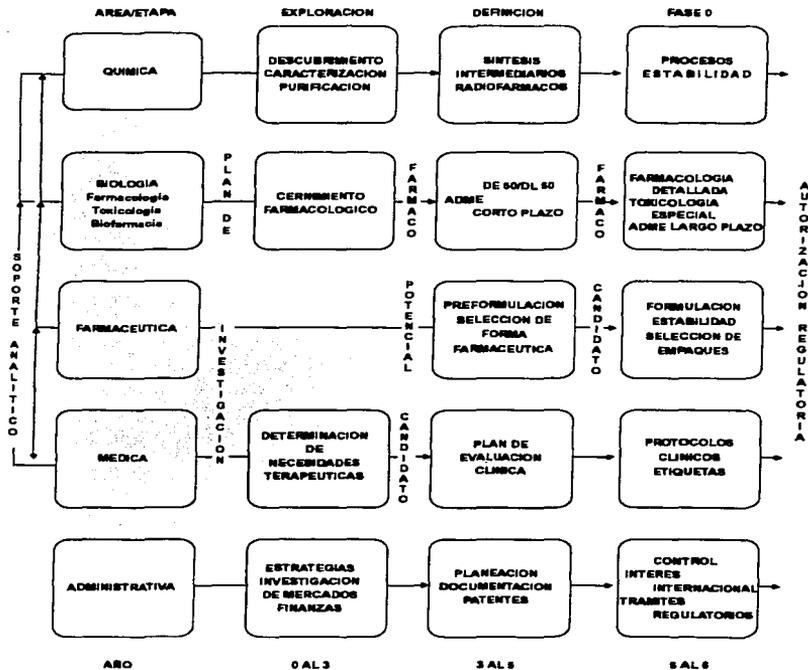
En caso de requerir estudios para nuevas indicaciones de productos ya aprobados es necesario un retroceso a Fase II o III, para demostrar la eficacia clínica en la nueva indicación terapéutica. De manera que un mismo producto puede estar simultáneamente en fase IV para una indicación y al mismo tiempo estar en Fase II o III para otra.

#### **FASE IV. POST-COMERCIALIZACIÓN.**

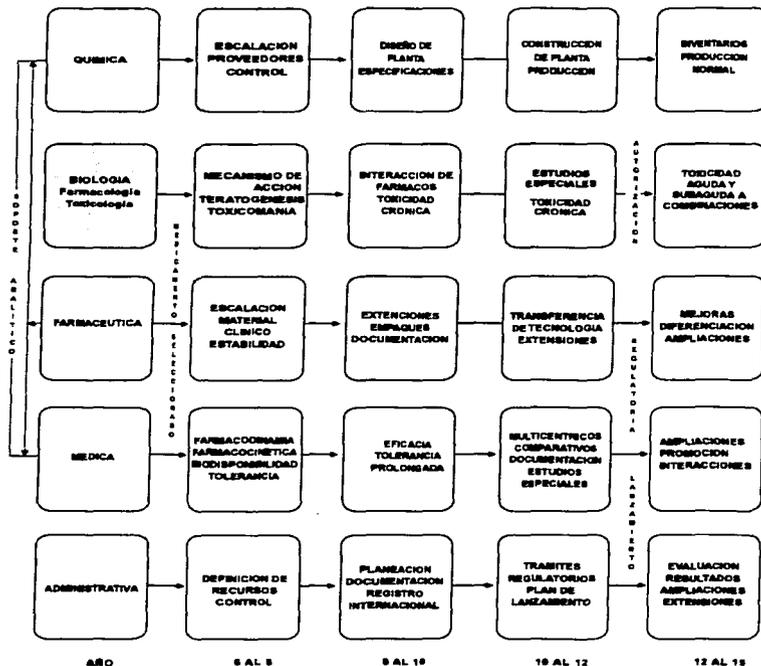
Son estudios a gran escala que se realizan después de haber obtenido la autorización de la FDA o de la autoridad regulatoria en el país para la comercialización del producto. Uno de los objetivos primordiales es ampliar la información que se había obtenido en la Fase III, sobre reacciones adversas y eficacia del medicamento. Algunos de éstos estudios son a largo plazo y buscan determinar el impacto del medicamento en la morbilidad y la mortalidad. También se incluyen estudios para nuevas indicaciones en que se presume el medicamento pueda ser útil y estudios en grupos de pacientes que no fueron adecuadamente evaluados en fases anteriores, como el caso de una población pediátrica (los que estrictamente pertenecen a fase III, de carácter terapéutico exploratorio). La Fase IV incluye una variedad de estudios para ampliar información sobre la seguridad del uso del producto y apoyar las necesidades de mercadeo. Al igual que en las fases anteriores, éstos deben cumplir con las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). En resumen, las pruebas de Fase IV tienen como objetivo detectar la incidencia de reacciones adversas no esperadas o poco frecuentes, determinar los efectos a largo plazo de la administración del producto (toxicidad crónica), evaluación del producto en poblaciones no estudiadas completamente en las fases de premercado y establecer posibles nuevos usos para el producto.

Fase		Sujeto	No de Participantes	Objetivo Principal
Experimental	Preclínica	Animales de Laboratorio	Variable	Determinar: Toxicidad en animales, Teratogénesis, Oncogénesis.
Terapéutica Exploratoria	Fase I	Voluntarios Sanos	20-100	Seguridad, Farmacocinética y Farmacodinamia
	Fase II	Enfermos	300-1000	Eficacia, Establecimiento de Dosis.
Terapéutica Confirmatoria	Fase III	Enfermos	1000-3000	Eficacia Comparativa y Confirmación de Seguridad
	Fase IV	Enfermos	+1000	Ampliar Eficacia, Seguridad, Farmacovigilancia y Mercadeo.

**CUADRO 1.3.1. Resumen de Fases del Desarrollo de Nuevos Fármacos.**



CUADRO 1.3.2. Esquema general de actividades desarrolladas en la investigación de un nuevo medicamento, PARTE A. PRECLÍNICA



CUADRO 1.3.3. Esquema general de actividades desarrolladas en la investigación de un nuevo medicamento, PARTE B. CLÍNICA

#### **1.4. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

En los últimos años, el proceso de síntesis y obtención de nuevos fármacos con potenciales usos terapéuticos se ha visto incrementado por la innovación de técnicas de biología molecular e ingeniería genética; lamentablemente el paso de éstos nuevos compuestos desde la investigación básica hasta la investigación aplicada, la manufactura y la utilización del producto en la práctica clínica es un proceso muy lento y complejo.

Antes de hacer uso de éstos nuevos compuestos en la práctica clínica, deben demostrar su eficacia y seguridad en estudios controlados de distribución aleatoria a doble ciego con seres humanos, es decir, la Investigación Clínica es el paso necesario para que éstos nuevos productos de investigación básica se conviertan en innovaciones terapéuticas que ofrezcan mejores oportunidades para el tratamiento de las enfermedades.

La Investigación Clínica es al mismo tiempo el método para evaluar la eficacia, seguridad a largo plazo y la relación costo beneficio de tratamientos ya incorporados en la práctica clínica y busca hacer un uso más racional de los recursos de salud.

#### **IMPACTO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

Durante el siglo **XX**, se duplicó la expectativa de vida del ser humano; se estima que los medicamentos producidos en los últimos 50 años han aumentado este promedio en más de 15 años, éste logro ha sido producto del desarrollo de vacunas, antibióticos, medicamentos cardiovasculares, medicamentos para la diabetes y el cáncer.

El impacto de todos los avances terapéuticos logrados ha provocado una transición epidemiológica, donde las enfermedades transmisibles y la mortalidad materno-infantil dejaron de ser las causas de morbilidad y mortalidad, para ser sustituidas por enfermedades crónicas, enfermedades no transmisibles y las discapacidades.

La Investigación Clínica ha producido beneficios sociales substanciales, pero también ha generado cuestionamientos éticos importantes, especialmente en los casos en donde el sujeto de investigación es el propio ser humano

**CAPÍTULO II**  
**PRINCIPIOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

## **2.1. PRINCIPIOS BIOÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

La ética se considera una ciencia normativa de la conducta humana y de los principios morales que rigen el comportamiento humano. La aplicación de éstos principios al campo biomédico es lo que se conoce como Ética Biomédica; ésta disciplina se enfoca en el análisis de casos individuales en los que la aplicación de principios generales permiten guiar el manejo o tratamiento del paciente. La meta de la Ética Clínica o Biomédica es mejorar la calidad de la atención del paciente y buscar la solución de los problemas éticos que se presentan en la práctica clínica diaria.

Los avances tecnológicos del Siglo XX han creado nuevas metodologías tales como la ingeniería genética, la clonación, los soportes vitales avanzados que permiten "mantener la vida" más allá de los límites históricamente establecidos por la Naturaleza, lo que plantea dilemas éticos muy importantes. De ahí que la aplicación de los principios éticos en el campo de la investigación se ha convertido en un tema de vital importancia y cada vez más complejo por la aparición de éstos nuevos factores.

### **PRINCIPIOS ÉTICOS A CONSIDERAR EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.**

En las investigaciones realizadas en seres humanos, existen principios éticos generales que son evaluados para considerarlas éticamente correctas, y tienen su fundamento dentro del **Informe Belmont**:

- 1. Autonomía**
- 2. Justicia y Verdad**
- 3. Beneficio y no daño**

#### **1. Principio de Autonomía.**

Debe entenderse éste principio como el derecho del paciente a ser respetado como persona y a ser capaz de decidir si participa o no en un ensayo clínico. Éste principio se basa en tres elementos principales que garantizan el respeto a la soberanía del paciente sobre su propio cuerpo:

- a) **Información:** Se le debe proporcionar al sujeto participante todos los elementos necesarios para que tome su decisión, incluyendo una descripción completa de los procedimientos a los que sería sometido, molestias y los riesgos potenciales del estudio, así como la información básica sobre el producto que se va a utilizar y los resultados que se esperan.

- b) **Comprensión:** El Investigador se debe cerciorar de que el paciente ha comprendido la información proporcionada, tomando en cuenta su madurez, habilidad de razonamiento y capacidad intelectual. Por lo anterior, se hace necesario que la información sea dada sin prisa y dando al sujeto la oportunidad de hacer las preguntas necesarias para que entienda perfectamente lo que se le está explicando; se debe evitar hacer uso de palabras técnicas o lenguaje científico que impidan la adecuada comprensión de ésta información.
- c) **Libertad:** El consentimiento del sujeto de participar en la investigación debe estar libre de coerción, manipulación u otro elemento de control que pueda forzar su libre decisión. En el caso de que el investigador se encuentre en una posición de autoridad o influencia sobre el sujeto, se debe buscar que una persona independiente realice el proceso de obtención del consentimiento. El sujeto que participa en un estudio tiene el derecho a la libertad de retirarse en cualquier momento, cuando lo juzgue necesario y sin ninguna consecuencia.

El Principio de Autonomía contempla también el derecho del paciente a la confidencialidad, la cual debe mantenerse evitando que la identidad del sujeto se dé a conocer a menos que la Ley exija lo contrario. En términos generales, sólo el investigador y, ocasionalmente el patrocinador del estudio, el Comité Ético Científico y los organismos de regulación gubernamentales, conocerán la identidad de los sujetos. Bajo ninguna circunstancia aparecerán sus nombres en ninguna publicación o informe.

El Principio de Autonomía se ejerce mediante el “Consentimiento Informado” que debe dar el sujeto antes de ingresar al estudio, siendo indispensable la documentación y la conservación del mismo.

## **2. Principio de Justicia y Verdad.**

Es el derecho que tienen todas las personas a recibir un trato justo y equitativo. Implica que en la selección de sujetos que participan se distribuyan las cargas de manera equitativa y que no haya grupos expuestos a riesgos mayores. Se debe evitar la inclusión de sujetos vulnerables (prisioneros, por ejemplo) cuando el estudio se pueda realizar en otras personas. En el caso de que la investigación requiera de la participación de sujetos con incapacidad para proteger sus propios intereses, se deberán tomar todas las medidas necesarias para asegurar su seguridad y bienestar.

El Principio de Justicia requiere del cumplimiento de elementos como:

- El Planteamiento Científico y el Diseño del Estudio deben ser científicamente válidos. El tamaño de la muestra debe ser lo suficientemente grande para permitir sacar conclusiones válidas y la duración del estudio no se debe prolongar innecesariamente.

- Deben existir garantías de que, en caso de lesión provocada a consecuencia de la investigación, el participante reciba el tratamiento necesario sin costo alguno y la indemnización correspondiente cuando así se requiera.
- Se debe garantizar la calidad de la información que el estudio va a generar, lo cual requiere que el estudio se realice en estricto apego a las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (GCP's por sus siglas en inglés).

### **3. Principio de Beneficio y no daño.**

Este principio establece que todas las acciones realizadas dentro de una Investigación Clínica deben buscar el bien para el sujeto. Implica que un estudio clínico es ético cuando pueda proveer un beneficio para el sujeto participante o para la humanidad. Presume el bienestar y la salud del paciente. Este principio establece que la relación Riesgo-Beneficio siempre debe ser favorable para el sujeto participante; establece que no es ético hacer daño en forma intencional a ningún individuo (Principio de No dañar). Implica la obligación de reducir al mínimo los posibles riesgos y molestias que el individuo pudiera experimentar durante el ensayo y aumentar al máximo los beneficios terapéuticos.

La experimentación con seres humanos debe apearse estrictamente a los principios éticos de Autonomía, Justicia y Beneficio. El Comité Ético Científico, actúa de manera independiente, vigila el cumplimiento de los Principios Éticos, y se encarga de garantizar la calidad ética y científica de la Investigación Clínica.

En suma, la investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme al siguiente marco bioético:

1. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
2. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales de laboratorio o en otros hechos científicos;
3. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles;
5. Contará con el consentimiento voluntario y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal;
6. Deberá ser realizada por profesionales de la salud calificados, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;
7. Contará con el dictamen favorable de un Comité de Ética Independiente. <sup>(7)</sup>

## **2.2. NORMAS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.**

Se conoce como Buenas Prácticas Clínicas BPC (GCP's de sus siglas en Inglés) al conjunto de normas y estándares éticos y científicos aceptados internacionalmente para el diseño, conducción, documentación y reporte de estudios en los que participan humanos.

Estas normas surgen como una iniciativa de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para regular los procedimientos y garantizar la calidad de los estudios en los que participan sujetos humanos. Estas normas fueron publicadas en 1977 en el Código de Regulaciones Federales (21 CFR Parts 50 y 56) de la FDA. Incorporan junto con los componentes éticos establecidos en el Código de Núremberg (**Apéndice A**) y en la Declaración de Helsinki (**Apéndice B**), el concepto de Consistencia Científica del Estudio, y el de Integridad, Precisión y Calidad de los datos obtenidos en la Investigación.

Hasta el año de 1996 existían múltiples versiones de éstas normas: el CFR de la FDA, las guías de la Buena Práctica Clínica de la Comunidad Económica Europea (CEE) emitida en 1991, etc. Estos estándares fueron "armonizados" en 1996, unificando las normas a nivel internacional en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).<sup>(5)</sup>

### **PRINCIPIOS GENERALES DE LA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA.**

Los principios y normas de la Buena Práctica Clínica fueron creados para estandarizar la calidad de los estudios de Investigación Clínica y se pueden agrupar en tres categorías principales como se muestra en el **CUADRO 2.2.1. Principios Generales de la Buena Práctica Clínica**

<b>PRINCIPIO</b>	<b>OBJETIVO</b>
Protección de los Participantes	Los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos participantes deben estar protegidos.
Consistencia Científica del Estudio	El diseño y el respaldo científico de los estudios deben ser consistentes.
Integridad, Precisión y Calidad de la Información del Estudio	Los datos y los resultados reportados en los estudios deben ser creíbles y precisos.

**CUADRO 2.2.1. Principios Generales de la Buena Práctica Clínica**

## **PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES.**

Existen distintos elementos a cumplir para poder considerar que los derechos de los sujetos están debidamente protegidos, como se discute a continuación:

- a) **Apego a los Principios Éticos:** Todo estudio se debe realizar de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki (**Apéndice B**).
- b) **Participación Voluntaria:** Libre de toda coacción y expresada en un Informe de Consentimiento que explique en detalle la investigación y la posibilidad de retiro en cualquier momento sin penalización.
- c) **Riesgo Aceptable:** Los beneficios esperados para el sujeto y la sociedad deben superar los riesgos y molestias predecibles a consecuencia del estudio. Los derechos, la seguridad y el bienestar del sujeto deben prevalecer por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad.
- d) **Confidencialidad:** La identidad y la privacidad de los participantes deben estar debidamente protegidas.
- e) **Supervisión:** El Comité Ético Científico Independiente (IEC) debe aprobar el protocolo del estudio y vigilar su desarrollo, constituye el único elemento que se encarga de supervisar el estudio.
- f) **Atención Médica:** Las decisiones médicas y la atención de las posibles complicaciones que ocurran serán responsabilidad del médico calificado que tiene a su cargo el estudio.

## **CONSISTENCIA CIENTÍFICA DEL ESTUDIO.**

La Consistencia Científica del Estudio se basa en los siguientes elementos:

- a) **Calidad del Investigador:** Es preciso que el investigador a cargo haya recibido la educación y cuente con la experiencia necesarias para conducir el estudio.
- b) **Respaldó Científico:** La información básica, preclínica y clínica (cuando se cuente con ella) debe sustentar adecuadamente el estudio propuesto.
- c) **Diseño del Protocolo:** El estudio debe conducirse en estricto apego a un protocolo claro, detallado y con un diseño apropiado de acuerdo con el objetivo.

- d) **Calidad del Producto de la Investigación:** Debe ser manufacturado, manejado y almacenado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.
- e) **Recursos e Infraestructura del Centro:** El sitio donde se conduce el estudio debe contar con los recursos y la infraestructura suficientes para cumplir con lo que establece el protocolo y para resolver las posibles complicaciones que puedan sufrir los participantes.

### **INTEGRIDAD, PRECISIÓN Y CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DEL ESTUDIO.**

Para asegurar la calidad de los datos del estudio, se debe contar con:

- a) **Mantenimiento adecuado de registros:** Toda la información del estudio debe quedar registrada y archivada, de manera que su veracidad y exactitud puedan ser corroboradas en cualquier momento. Actualmente se cuenta con una gama amplia de sistemas de registro, se han implementado sistemas digitales como diarios electrónicos; registros en línea, haciendo uso de la Internet y permitiendo un contacto inmediato entre los participantes, etc. Sin embargo, los registros documentales no se han dejado de utilizar. El registro total de un estudio se constituye por un conjunto complejo de documentos, que van desde información técnica del fármaco, hasta documentos legales como permisos, contratos, etc., dando lugar a un registro final de los resultados obtenidos en el estudio.
- b) **Establecimiento de procedimientos:** Se establecerán procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del estudio. Es decir, se establecerá por escrito toda actividad a realizar durante el estudio, como un medio de asegurar que se han realizado estas actividades bajo sistemas controlados, dando lugar a la generación de resultados confiables y comprobables a través de los registros conservados del estudio.<sup>(5,7)</sup>

### **2.3. LOS PRINCIPIOS DE LA ICH PARA LA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA (REGULACIONES INTERNACIONALES).**

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC, por sus siglas en español), son estándares internacionales de calidad ética y científica para el diseño, realización, registro e informe de estudios que involucren la participación de sujetos humanos. El cumplimiento con estas normas garantiza la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del estudio, con base en los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y demuestran que los datos del estudio clínico son verídicos.

El objetivo de una Guía para las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, de sus siglas en Inglés) es proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, con el fin de facilitar la mutua aceptación de los datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras.

La guía debe desarrollarse considerando las Buenas Prácticas Clínicas vigentes en la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, así como en Australia, Canadá, los países Nórdicos y los países pertenecientes a la Organización Mundial de la Salud (OMS), a la cual pertenece México.

Siempre que se generen datos clínicos, para que éstos se consideren válidos al presentarse ante las autoridades reguladoras, éstos deben demostrar mediante la documentación adecuada, que se cumplió con las normas de Buenas Prácticas Clínicas durante la realización del estudio.

La organización de los estudios clínicos es rigurosa y sigue esencialmente las Buenas Prácticas Clínicas para asegurar que se protege al paciente en todo momento y que los resultados obtenidos son confiables.

Los principios establecidos por las BPC pueden aplicarse a otras investigaciones clínicas que pudieran tener un impacto en la seguridad y bienestar de los sujetos humanos. De manera general, las BPC se enfocan en asegurar los requerimientos técnicos necesarios para el registro de nuevos productos farmacéuticos de uso humano y el cambio de aplicación terapéutica de medicamentos ya existentes.

#### **PRINCIPIOS ESTABLECIDOS POR LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS:**

1. Los Estudios Clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC's o GCP's) y los requerimientos regulatorios vigentes.
2. Antes de iniciar un estudio, deben evaluarse los riesgos e inconveniencias previsibles y determinar su relación respecto a los beneficios esperados, tanto para el sujeto de estudio

como para la sociedad. Se debe dar inicio y continuar con el estudio sólo si la relación riesgo-beneficio es favorable, es decir, sólo si los beneficios anticipados justifican los riesgos.

3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del estudio son considerados lo más importante y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información disponible, tanto clínica como no clínica de un producto bajo investigación, debe ser adecuada y suficiente a fin de respaldar el estudio clínico propuesto.
5. Los estudios clínicos deben ser científicamente consistentes y estar descritos dentro de un protocolo claro y detallado.
6. Un estudio debe realizarse en apego al protocolo descrito, que ya ha recibido la aprobación y opinión favorable previa del Comité Ético Científico Independiente o el Consejo de Revisión Institucional, de acuerdo al caso.
7. La atención médica proporcionada a los sujetos y las decisiones médicas en su nombre deben ser siempre responsabilidad de un médico calificado.
8. Cada uno de los individuos que participan en la realización de un estudio, deben estar debidamente calificados para desarrollar su tarea específica, desde el punto de vista de la educación, capacitación y experiencia.
9. Antes de realizar el estudio clínico, se debe obtener el libre Consentimiento Informado de cada uno de los sujetos participantes.
10. Se debe registrar, manejar y almacenar toda la información sobre el estudio clínico, de tal manera que sea posible interpretarla, verificarla y reportarla en forma precisa.
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 reguladores vigentes.
12. Los productos bajo investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP's) vigentes. Deben utilizarse de acuerdo con en el protocolo del estudio aprobado, en el que se describe su almacenamiento, distribución, etc.
13. Deben implantarse sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada uno de los aspectos del estudio. <sup>(8)</sup>

## **2.4. COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO.**

Los Comités Éticos Científicos, Éticos Independientes, Comités de Investigación o Comités de Revisión Institucional, son grupos interdisciplinarios que se establecen para salvaguardar los derechos, seguridad y el bienestar de los individuos que participen en estudios de Investigación Clínica. El comité funciona como un observador independiente que vela por los derechos de los participantes y estima si el proyecto cumple o no, con los principios éticos y las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

### **COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO.**

Está establecido en el ámbito internacional (por la ICH) que los Comités Éticos Científicos deben estar conformados por un número razonable de miembros, quienes en forma colectiva reúnan los requisitos y experiencia necesaria para revisar y evaluar los aspectos médicos, científicos y éticos del estudio propuesto.

1. Se recomienda que el Comité Ético (IEC) esté compuesto por lo menos por cinco miembros de diferente ocupación que puedan aportar conocimiento científico y que posean sentido de los valores comunitarios para realizar la evaluación de los protocolos de investigación que se sometan a su aprobación. Pueden ser médicos, administradores, personas del área de las ciencias sociales o miembros de la comunidad religiosa, académica o de la población local, cuyas calificaciones y experiencia les permitan evaluar los aspectos éticos y científicos de un proyecto de investigación.
2. Es necesario que el área de interés o profesión de por lo menos uno de los miembros del Comité Ético sea no científica. ( Administración, Derecho, etc.)
3. Por lo menos un miembro del comité que sea independiente de la institución a la que pertenece el comité o el lugar donde se realiza el estudio. Sólo aquellos miembros del IEC que sean independientes del investigador y patrocinador, deberán votar y dar su opinión sobre cualquier asunto relacionado con el estudio. Se deberá mantener una lista de los miembros del IEC especificando sus aptitudes.
4. Cuando el Comité Ético (IEC) revise un estudio cuyo investigador principal es uno de los miembros, se debe excluir a éste de la votación de aprobación de tal estudio para evitar conflictos de intereses.
5. El Comité Ético (IEC) deberá realizar sus funciones con base en Procedimientos Operativos por escrito, llevar registros escritos de sus actividades y minutas de sus reuniones, así como cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas y con los requerimientos reguladores vigentes.

6. El Comité Ético (IEC) debe tomar sus decisiones en reuniones anunciadas, en las que se encuentre por lo menos un quórum, según se estipule en sus Procedimientos Operativos escritos.
7. Únicamente aquellos miembros del IEC que participen en la revisión y debate del IEC deberán votar, dar su opinión y/o consejo.
8. El investigador puede proporcionar información sobre cualquier aspecto del estudio, pero no deberá participar en las deliberaciones del IEC ni en la votación.
9. Con el fin de obtener asesoría, el IEC puede invitar a participar a no miembros que posean experiencia en algunas áreas especiales.

### **RESPONSABILIDADES DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO.**

Son responsabilidades del Comité Ético Científico las siguientes:

- a) Contar con un reglamento interno de funcionamiento, de acuerdo con la normativa de su institución u organización.
- b) Conocer, aceptar o rechazar los proyectos de Investigación en los que participan seres humanos, en cualquiera de sus modalidades (Estudios Clínicos Fase I, II, III ó IV, estudios epidemiológicos). Esto incluye la aprobación de Enmiendas al Protocolo original y la Aprobación del Informe de Consentimiento.
- c) Salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos del estudio. Se debe presentar especial atención a los estudios que incluirán personas vulnerables.
- d) Suspender por razones de urgencia comprobada o bien, cancelar en cualquier momento la aprobación de un proyecto de investigación, si se determina que está en riesgo la salud o el bienestar de los sujetos participantes.
- e) Llevar actas detalladas de todas las reuniones y un archivo de cada uno de los proyectos que se les presente para su revisión.
- f) Velar por el estricto cumplimiento de las normas de BPC (GCP's) durante todo el estudio clínico.
- g) Dar seguimiento a la ejecución de los proyectos mediante los informes que presente periódicamente el investigador y conocer el informe de finalización.

- h) Conocer todos los eventos adversos serios y las situaciones más relevantes que ocurran durante el desarrollo de los estudios.
- i) Conocer todas las denuncias de pacientes o particulares sobre situaciones anómalas relacionadas con el protocolo.
- j) Custodiar los archivos de proyectos sometidos a su conocimiento y toda la documentación que respalde su accionar, por un periodo de por lo menos tres años después de la finalización del estudio.
- k) El IEC debe considerar los requisitos del investigador para el estudio propuesto, según lo documente su curriculum vitae o cualquier otra documentación relevante que sea solicitada.
- l) El IEC debe hacer revisiones continuas de cada estudio que se esté efectuando, a intervalos de tiempo apropiados, de acuerdo al grado de riesgo de los sujetos humanos, pero por lo menos una vez al año.
- m) El IEC puede solicitar que se le proporcione a los sujetos mayor información complementaria para obtener el Consentimiento Informado, cuando a juicio del IEC, la información adicional pudiera agregar protección, en forma significativa, a los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos.
- n) Cuando un estudio no terapéutico vaya a realizarse, con el consentimiento del representante legalmente aceptable del sujeto, el IEC deberá determinar que el protocolo propuesto aborde, en forma adecuada, intereses éticos relevantes y cumplan con los requerimientos reguladores vigentes para dichos estudios.
- o) En caso que el protocolo indique que no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto del estudio o de su representante legalmente aceptable, el IEC deberá determinar que el protocolo propuesto aborde, en forma adecuada, intereses éticos relevantes y cumplan con los requerimientos reguladores vigentes para dichos estudios (es decir, en situaciones de emergencia).
- p) El IEC debe vigilar tanto la cantidad como el método de pago a los sujetos que participan en el estudio clínico, con el fin de asegurar que no surjan problemas de coerción ni de influencia indebida a causa de ello. Los pagos a los sujetos deberán repartirse y no ser completamente dependientes de los resultados del estudio.
- q) El IEC debe asegurarse que la información relacionada con el pago a los sujetos, incluyendo los métodos, montos y programa de pago, se estipulen, por escrito, en la forma de Consentimiento Informado y en cualquier otra información escrita que haya de

proporcionarse a los sujetos. Se deberá especificar la manera en que habrá de repartirse el pago.

r) El IEC deberá obtener los siguientes documentos:

- Enmiendas al Protocolo del Estudio.
- Formas de Consentimiento Informado por escrito, así como actualizaciones de las formas de consentimiento que el investigador proponga para ser usadas en el estudio.
- Procedimientos de Reclutamiento de sujetos (Anuncios, por ejemplo).
- Información por escrito que habrá de proporcionarse a los sujetos.
- Folleto del Investigador (Investigator Brochure, IB).
- Información disponible sobre seguridad.
- Información sobre pago y compensaciones disponibles a los sujetos.
- Curriculum vitae del investigador y cualquier otra documentación que demuestre su competencia, así como cualquier otro documento que el IEC pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

El IEC debe revisar el estudio clínico propuesto dentro de un periodo de tiempo razonable y documentar su opinión por escrito, identificando claramente el estudio, los documentos revisados y las siguientes fechas:

- Fecha de Aprobación.
- Fechas de Modificaciones requeridas previas a su aprobación.
- Fechas de Desaprobación.
- Fecha de Terminación.
- Fecha de Suspensión de cualquier Aprobación previa. <sup>(4.7.8)</sup>

## **EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

La evaluación ético científica de un proyecto de investigación implica el análisis de tres elementos principales:

1. Cumplimiento de los principios de Autonomía, Justicia y Beneficio.
2. La validez científica del proyecto.
3. La capacidad y recursos del Investigador para conducir el estudio.

## **EVALUACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ÉTICOS.**

Los Principios Éticos de la Investigación Clínica: Autonomía, Justicia y Beneficio, quedan validados en el Consentimiento Informado, documento mediante el cual los participantes ejercen su derecho de autonomía y donde se les informa de los riesgos, beneficios, derechos y obligaciones de participar en el estudio.

De éstos beneficios, el más fácil de evaluar es la relación Riesgo-Beneficio. Si bien las investigaciones clínicas tienen como finalidad obtener un conocimiento que pueda beneficiar a la humanidad, no es lícito hacer daño a un individuo aunque sea con el propósito de lograr el bien para la comunidad.

<b>AUTONOMÍA</b>	<b>BENEFICIO</b>	<b>JUSTICIA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Consentimiento Informado.</li><li>• Confidencialidad.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No Daño.</li><li>• Relación Riesgo-Beneficio.</li><li>• Capacidad del Investigador.</li><li>• Beneficios con buenas bases científicas.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Igualdad de consideración y respeto a todos los sujetos.</li><li>• Planteamiento Científico y diseño válidos en un protocolo bien elaborado.</li><li>• Garantía de calidad del estudio.</li><li>• Garantía de indemnización y tratamiento por lesiones.</li><li>• Protección de vulnerables.</li></ul>

**CUADRO 2.4.1. Factores a considerar en la evaluación de los Principios éticos en Investigación Clínica.**

## EVALUACIÓN DEL RIESGO.

No importa que tan cuidadosamente diseñado esté un estudio, siempre conlleva algún tipo de riesgo. Para facilitar la evaluación de este riesgo se ha establecido una clasificación basada en su magnitud (**Cuadro 2.4.2.**)

El concepto de Riesgo-Beneficio se debe analizar en el contexto cultural donde se va a realizar el estudio. Un ejemplo muy claro es la situación de los pacientes de países en vías de desarrollo que participan en estudios clínicos con terapias de avanzada, en los cuales se convierten en beneficiarios directos del avance tecnológico. Para muchos de éstos pacientes, participar en un estudio clínico representa una forma de obtener excelente atención médica y recibir tratamientos que de otra manera no podrían costear y cuya disponibilidad, en su país, requeriría probablemente de varios años.

CATEGORÍA	SIMILITUD	DESCRIPCIÓN
Riesgo menor que el mínimo.	Riesgo de la vida cotidiana.	Estudios que requieren de procedimientos como: radiografías de torax, recolección de orina, toma de muestra de sangre venosa.
Riesgo mínimo.	Riesgo de viajar como pasajero en un vuelo comercial.	Baja posibilidad de sufrir una lesión física o psíquica trivial como malestar estomacal o insomnio, aquí se incluye también la posibilidad muy remota de lesión grave o muerte.
Riesgo mayor que el mínimo.	Riesgo de practicar deportes peligrosos.	Estudios que conllevan un riesgo mayor que los anteriores.

**CUADRO 2.4.2. Clasificación del Riesgo en un estudio de Investigación Clínica.**

## **SITUACIONES ESPECIALES.**

Especial atención requiere el análisis ético de las siguientes situaciones:

### **a) Estudios sin Beneficio terapéutico para los sujetos participantes.**

Se justifica por el beneficio esperado para la humanidad, aunque para el individuo la relación Riesgo-Beneficio siempre será negativa. En estos estudios es aceptable un riesgo menor que el mínimo o a lo sumo, un riesgo mínimo si se espera que los resultados puedan significar un avance importante para la comprensión o tratamiento de la enfermedad.

### **b) Estudios comparados con Placebo.**

El uso de placebo en investigación clínica es éticamente aceptable cuando se da alguna de las siguientes situaciones:

- No existe un tratamiento eficaz conocido para la enfermedad en estudio.
- Enfermedades con remisiones espontáneas frecuentes.
- La falta de tratamiento eficaz no va a tener consecuencias importantes sobre la salud del sujeto
- Condiciones en las cuales el placebo puede ser eficaz.
- Los tratamientos disponibles se asocian a efectos secundarios inaceptables.

En las dos situaciones anteriores se debe valorar la información preclínica y clínica existentes, la exclusión de sujetos de alto riesgo y la posibilidad de tratamiento de rescate, para proteger debidamente a los participantes.

### **c) Estudios en sujetos vulnerables.**

Se considera dentro de esta categoría a aquellos individuos cuya aceptación de participación voluntaria en un estudio clínico pueda estar influenciada por elementos coercitivos, como por ejemplo las expectativas, justificadas o no, de beneficios asociados con su participación o bien, el temor de que su negativa a participar pueda generar represalias que de una u otra forma lo perjudique. Algunos ejemplos de poblaciones vulnerables son:

- Grupos de dependencia jerárquica, como estudiantes de medicina, enfermería, etc.
- Personal subordinado de hospitales o laboratorios.
- Empleados de la Industria Farmacéutica.
- Miembros de las Fuerzas Armadas.
- Pacientes con enfermedades incurables.

- Grupos marginados como desempleados, minorías étnicas, mendigos, refugiados y/o prisioneros.
- Menores de edad.
- Sujetos incapacitados.

### **VALIDEZ CIENTÍFICA DEL PROYECTO.**

Para evaluar la validez científica de un proyecto de Investigación clínica, el Comité Ético Científico debe tomar en consideración los siguientes aspectos:

- Validez científica de la hipótesis de trabajo.
- Información preclínica y clínica del producto en estudio.
- Tamaño de la muestra suficiente para poder sacar conclusiones.
- Que el ensayo no se prolongue en forma innecesaria.
- Que el grupo de control reciba un tratamiento de eficacia comprobada.

### **CAPACIDAD CIENTÍFICA Y RECURSOS DEL INVESTIGADOR.**

Para evaluar éste aspecto, es fundamental el análisis del curriculum vitae del investigador principal, la infraestructura con que cuenta y la calidad del resto de su equipo de trabajo. Su trayectoria como investigador y como profesional, son elementos de mucho peso a la hora de aprobar el proyecto.

### **DOCUMENTOS NECESARIOS PARA LA EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO**

Para llevar a cabo la evaluación de un proyecto, el Comité Ético Científico deberá contar con los siguientes documentos:

- Los atestados y documentos científicos que garanticen la idoneidad y la experiencia de los investigadores a cargo del estudio.
- El protocolo de Investigación.

- La información clínica y preclínica del producto en estudio, Manual o Folleto del Investigador o Investigator Brochure (IB).
- El Consentimiento Informado que comprenda todos los elementos necesarios para proteger los derechos de los sujetos participantes.
- Cuadernillo para recolección de la información, *Case Report Form*. (CRF por sus siglas en Inglés).

### **SEGUIMIENTO Y SUPERVISIÓN DEL ESTUDIO.**

Una vez aprobado el proyecto de investigación, el IEC tiene la responsabilidad de darle seguimiento hasta su conclusión. Esto se logra mediante los informes de avance del estudio, los reportes de Efectos Adversos Serios y el informe de finalización, que el investigador principal está obligado a presentarles. El Comité debe evaluar también las propuestas de enmienda al protocolo que ocurran durante el estudio, al igual que toda nueva información relevante que aparezca sobre el producto en estudio durante ese periodo. También debe conocer y resolver cualquier denuncia o queja de pacientes o particulares sobre situaciones anómalas relacionadas al estudio. Es importante resaltar que el comité tiene la potestad y la obligación de suspender o cancelar un estudio, si comprueba que está en peligro la salud o el bienestar de los sujetos participantes. <sup>(4)</sup>

## **2.5. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

El consentimiento de los sujetos que van a participar en una investigación, representa las bases fundamentales para la conducción de un estudio clínico dentro del marco ético. La absoluta transparencia y respeto de los derechos de los sujetos participantes. La autorización del sujeto debe quedar documentada y en su obtención, se debe cumplir con una serie de requisitos que garanticen que el individuo no ha sido sometido a ningún tipo de coacción y que entiende claramente los alcances y riesgos de la investigación en que va a participar. Dentro del **Apéndice C** del presente trabajo, se presenta un ejemplo de Consentimiento Informado.

### **PROCESO DE CONSENTIMIENTO.**

La obtención del consentimiento de los sujetos que van a participar en un estudio, es un proceso que incluye los siguientes pasos:

1. Elaboración de un documento de Consentimiento Informado con todos los elementos y requisitos establecidos por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), usualmente el patrocinador suministra una propuesta de éste documento.
2. Presentación del documento al Comité Ético Independiente (IEC) para su aprobación.
3. Explicación detallada, en lenguaje sencillo y comprensible para el sujeto o su representante legal, de en qué consta la investigación, cuáles son los riesgos y beneficios y cuáles son sus derechos al participar en el estudio.
4. Discusión y respuesta de todas las dudas y las preguntas que tenga el sujeto o su representante legal.
5. El sujeto participante, o su representante si el sujeto es un menor de edad o está incapacitado para dar su consentimiento de participar en el estudio, deberá firmar el documento y poner fecha por escrito, junto con la persona que condujo el proceso de discusión y explicación del consentimiento informado que usualmente es el investigador a cargo. Los requerimientos de firmas varían de acuerdo con las legislaciones de cada país. Si el sujeto o su representante no pudiesen leer, un testigo imparcial debe estar presente durante todo el proceso.
6. Entrega de una copia firmada del consentimiento al sujeto o su representante legal.
7. Archivo del original del consentimiento informado en el expediente clínico del sujeto.

## **REQUISITOS GENERALES EN EL PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO.**

La obtención del consentimiento de los sujetos humanos que van a participar en una investigación, debe cumplir con los siguientes requisitos generales:

1. **Documentado por escrito:** El consentimiento debe ser documentado por escrito en un formulario legal que se denomina "Consentimiento Informado".
2. **Formalmente aprobado:** El Consentimiento Informado que se utiliza en la investigación debe tener la aprobación formal del Comité Ético Independiente (IEC) antes de presentarlo a los participantes.
3. **Informado:** El sujeto debe recibir antes de dar su consentimiento, una explicación detallada de todos los procedimientos a que se va a someter, los riesgos y beneficios que implica el estudio, el propósito de la investigación, otras alternativas de tratamiento, cuáles son sus derechos, cuál es el número de sujetos participantes y cuál es la duración esperada del estudio; debe saber que tiene derecho a que se le respondan todas las preguntas referentes al estudio y que la información que se obtenga de su participación es confidencial. Debe saber cuáles son los criterios que los excluyen del estudio y cuál es la compensación que recibirá en caso de lesiones.
4. **Previo al ingreso al estudio:** El sujeto participante en la investigación debe dar su consentimiento antes de ingresar al estudio, incluyendo cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico establecido en el protocolo.
5. **Voluntario:** El sujeto debe dar su consentimiento, libre de coacción, con conocimiento de todas las otras opciones terapéuticas disponibles y a sabiendas que no será penalizado si rehusa participar.
6. **Comprensible:** La explicación y el consentimiento informado deben estar en lenguaje sencillo, comprensible y no técnico.
7. **Renunciable:** El sujeto debe conocer su derecho a cambiar de opinión y salirse del estudio en el momento que lo desee.
8. **Presenciado:** Un testigo imparcial debe presenciar la explicación del informe al sujeto participante, si éste o su representante legal no pueden leer.
9. **Firmado:** El sujeto participante debe fechar y firmar el consentimiento informado de su puño y letra, lo mismo que el testigo, la persona que explicó el consentimiento y el investigador a cargo. En caso de que el participante no sepa leer ni escribir, su aceptación podrá documentarse mediante la impresión de huella digital en el documento.

10. **Recibido por el sujeto:** El participante debe recibir una copia firmada del consentimiento informado para sus archivos personales.

### **SITUACIONES ESPECIALES A CONSIDERAR EN EL PROCESO DE CONSENTIMIENTO**

Existen algunas situaciones que por sus características se salen del procedimiento convencional de Consentimiento Informado y, por lo tanto, merecen un análisis especial. Estas situaciones se mencionan a continuación junto con un análisis más detallado:

1. **Menores de edad:** En el caso de sujetos que no han alcanzado la mayoría de edad (18 años), su representante legal autorizado (usualmente sus padres) será la persona responsable de dar el consentimiento y de firmar el documento. Dependiendo de la edad del sujeto, se le explicarán todos los aspectos del estudio, hasta donde su capacidad de comprensión lo permita y se le debe solicitar que feche y firme el documento siempre que sea posible.
2. **Sujetos con incapacidad mental:** En el caso de enfermos muy graves o inconscientes, algunos pacientes psiquiátricos y algunos ancianos, un representante legal autorizado debe dar el consentimiento y firmar el informe en nombre del participante, al cual se le deben explicar los alcances de la investigación, acorde con su capacidad de entendimiento. Cuando la condición del sujeto lo permita, se le debe solicitar que firme y feche el informe. Este tipo de consentimiento se conoce como "Consentimiento por Sustitución" o "Subrogado".
3. **Estudios sin beneficio terapéutico:** Se debe realizar en sujetos que den personalmente su consentimiento y que sean capaces de firmar y fechar el Consentimiento Informado. Únicamente se permitirá la conducción de este tipo de estudios en sujetos vulnerables bajo las siguientes condiciones:
  - Los objetivos de la investigación no se pueden lograr en un estudio en que los sujetos pueden dar el consentimiento personalmente.
  - El riesgo para los sujetos es bajo y el impacto negativo sobre su bienestar se ha minimizado.
  - El estudio no está prohibido por la ley.
  - El Comité Ético Independiente aprobó en forma expresa la inclusión de este grupo de sujetos.

4. **Emergencias calificadas:** Se considera en ésta categoría aquellas situaciones extremas en que:
1. El uso inmediato del artículo en estudio es indispensable para preservar la vida de un paciente.
  2. Hay imposibilidad de comunicarse con el paciente (coma, etc.)
  3. No hay tiempo suficiente para obtener el consentimiento informado de un representante legal autorizado
  4. No existe un método terapéutico alternativo de igual o mayor eficacia.

En estos casos el Investigador podría usar el tratamiento experimental sin haber cumplido el procedimiento de Consentimiento Informado, sin embargo, un médico calificado, que no tenga participación en el estudio deberá revisar y evaluar por escrito la situación. El informe completo del caso, incluyendo el reporte del médico independiente, deberá ser presentado al IEC para su revisión, en los primeros cinco días hábiles posteriores al hecho. Es imperativo que el sujeto o su representante legal sean notificados, tan pronto como sea posible, para dar el consentimiento de que se continúe con el tratamiento.

5. **Sujetos que no saben leer o escribir:** Es en estos casos cuando es indispensable la participación de un testigo, durante toda la discusión del estudio con el participante. La autorización del sujeto puede expresarse mediante la impresión de su huella digital en el documento original.
6. **Sujetos menores de edad o incapacitados cuyo representante legal no sabe leer ni escribir:** En estas situaciones, se aplica también la participación de un testigo, tanto durante la explicación del consentimiento como durante su firma.
7. **Prisioneros:** La privación de la libertad afecta la habilidad de éste grupo de individuos para tomar una decisión realmente voluntaria y sin coacción. Por lo anterior, usualmente no se les incluye en estudios clínicos y, cuando un sujeto que participa en un estudio clínico es encarcelado, se le excluye del estudio si su condición médica no se afecta por ésta decisión. Una excepción a este principio general son algunas situaciones de vida o muerte, cuando el sujeto podría beneficiarse significativamente del tratamiento o cuando se trata de productos cuya aplicación va a ser en el tratamiento de condiciones prevalentes en prisioneros. En estos casos, por lo general se consulta de manera previa a las agencias reguladoras o a las autoridades sanitarias correspondientes y se establece una serie de restricciones, especialmente en cuanto a la composición del Comité Ético Independiente. El Comité Ético Independiente especial para éste caso debe cumplir con las características:

- Debe estar compuesto por miembros NO relacionados con la prisión.
- Por lo menos uno de los miembros debe ser un prisionero o un representante de ellos, con experiencia y capacidad para cumplir esta función.

**8. Mujeres con potencial de embarazo:** La mayoría de los Estudios Clínicos excluyen a las mujeres embarazadas y establecen medidas preventivas para evitar que un embarazo ocurra durante la ejecución del protocolo.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO EN ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONALES.**

Los estudios descriptivos en los que no hay contacto entre los investigadores y los sujetos participantes y que se limitan a la revisión de expedientes o registros médicos, usualmente no requieren de Consentimiento Informado. Estos estudios, que incluyen los reportes de casos, series de casos, encuestas y estudios, generalmente no conllevan invasión de privacidad o violación de confidencialidad.

Los estudios analíticos, tanto de casos y controles, como de series, en los que se establece contacto personal entre los investigadores y los sujetos participantes, normalmente sí requieren de Consentimiento Informado. Una excepción a esta situación son los estudios de casos y controles que solo requieren de revisión de registros médicos y los estudios de series con poblaciones muy grandes, en cuyos casos, el consentimiento informado no estaría justificado y de hecho podría no ser práctico o hasta imposible.

## **CONTENIDO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El Consentimiento Informado debe incluir los siguientes elementos, los cuales se deben explicar y discutir en detalle con el sujeto, antes de que manifieste su aceptación a participar en el estudio.

- 1. Título de la investigación.**
- 2. Introducción:** Indicando que:
  - a) Se trata de un estudio experimental
  - b) El investigador contestará todas las preguntas y aclarará todas las dudas antes de dar su consentimiento para participar en el estudio.

3. **Propósito del estudio:** Debe indicar claramente cuál es el objetivo del estudio.
4. **Procedimientos a seguir:**
  - a) El tratamiento que recibirá y la posibilidad de asignación a cada grupo de tratamiento.
  - b) Los procedimientos necesarios, especialmente todos aquellos que sean invasivos. Se destacan aquellos procedimientos o terapias que son experimentales.
  - c) En este apartado se debe incluir una descripción del producto que se va a utilizar y de su perfil de efectos adversos. Se acostumbra agregar un enunciado general de que "no todos los efectos secundarios del producto son conocidos a la fecha". Cuando son estudios comparativos, se debe incluir una descripción del agente comparativo y de sus efectos secundarios.
  - d) Enumerar las responsabilidades del sujeto participante.
  - e) Se debe señalar el número aproximado de sujetos que participan en el estudio.
  - f) También se debe especificar la duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
5. **Experiencia Anterior con el Medicamento:** Se debe indicar la experiencia previa experimental y clínica con el producto y el resultado de estas experiencias.
6. **Molestias y Riesgos:** Las inconveniencias y riesgos que se podrían esperar en los participantes. Se debe destacar que se pueden ocurrir efectos secundarios o molestias que aún no se conocen.
7. **Alternativas Terapéuticas:** Los procedimientos terapéuticos alternativos que existen con sus riesgos y beneficios potenciales.
8. **Exclusiones:** Condiciones que impidan su participación en el estudio, como embarazo, lactancia, alergias a ciertos productos, etc.
9. **Beneficios:** Los beneficios que podría recibir con el tratamiento si éste resulta eficaz. Se debe advertir que podría no recibir ningún beneficio terapéutico con su participación, cuando esa sea la situación.
10. **Remuneración:** Se deben señalar los viáticos que los pacientes recibirán para gastos de transporte, alimentación, etc. y, en los estudios que no conlleven beneficios terapéuticos, los montos y la forma en que se remunerará su participación.

11. **Compensación por lesiones:** Se debe especificar que el investigador dará cuidado médico al participante que sufra alguna lesión relacionada con el estudio. El patrocinador cubrirá los costos del tratamiento que el paciente requiera para recuperarse de la lesión a través de un seguro de daños para el participante.
12. **Gastos:** Los gastos en que podría incurrir el paciente por participar en el estudio.
13. **Confidencialidad:** Se debe especificar que la confidencialidad de los sujetos participantes será preservada y que ningún sujeto será identificado por su nombre en la publicación de los resultados del estudio. Se debe señalar cuáles autoridades reguladoras, nacionales o internacionales, quedan autorizadas para revisar los expedientes clínicos a fin de verificar los resultados del estudio. Esta misma autorización regirá para los monitores del estudio, los auditores del patrocinador y los representantes del comité ético independiente que tengan a su cargo el estudio.
14. **Notificación de Nuevos Hallazgos:** El sujeto o su representante serán informados oportunamente de cualquier nuevo descubrimiento que ocurriera durante el estudio y que pudiera afectar su decisión de continuar participando en él.
15. **Contactos:** Se debe señalar las personas a quien el sujeto debe acudir para obtener información adicional sobre el estudio o, en la eventualidad de presentar alguna lesión atribuible al mismo. El nombre completo de dicho contacto y su número telefónico, al igual que los del investigador principal deben quedar claramente anotados. También el número telefónico de los Comités Ético-Científicos que aprobaron el estudio, en donde el sujeto puede obtener información sobre sus derechos como participante en un proyecto de investigación.
16. **Participación Voluntaria:** Se debe destacar el carácter absolutamente voluntario de la participación del sujeto, la opción de retirarse en cualquier momento del estudio sin que sufra ningún tipo de represalia o penalización por ese acto y la opción de recibir tratamiento alternativo si así lo desea.
17. **Terminación del estudio:** Se debe especificar las condiciones y circunstancias que podrían dar lugar a una terminación prematura del estudio, como serían la necesidad de un medicamento adicional, la violación del protocolo del estudio, la aparición de alguna lesión relacionada con el estudio, el criterio del investigador de que, por el bien del paciente, es conveniente su retiro o por razones administrativas.
18. **Consentimiento:** Un párrafo final debe destacar que el participante ha leído y entendido la hoja de consentimiento, que se le han aclarado sus dudas y respondido a su satisfacción todas sus preguntas y que acepta voluntariamente participar en el estudio.

**19. Nombres y firmas:** Se concluye el documento con los nombres del sujeto participante, la persona que explicó el consentimiento y el testigo o los testigos; sus firmas, sus números de identificación y la fecha en que se firmó el documento. Toda esta información debe anotarse de puño y letra de cada una de las personas.

Se presenta un ejemplo de un consentimiento informado, con los datos y su estructuración final dentro del Apéndice C, que puede ser consultado en la sección de Apéndices. <sup>(3,4,5,7)</sup>

## 2.6. ASPECTOS LEGALES IMPLICADOS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Los profesionales de la salud que participan en la conducción de un Estudio de Investigación Clínica, adquieren una serie de responsabilidades de índole civil y penal. El patrocinador del estudio adquiere también responsabilidad solidaria con el investigador, en algunas de estas áreas. El siguiente cuadro resume las responsabilidades legales en la investigación.

PENALES	CIVILES	CIENTIFICAS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Conducta dolosa</li><li>• Conducta culposa</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Daños y perjuicios</li><li>• Lesiones a la salud</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fraude Científico</li><li>• Incumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica</li></ul>

CUADRO 2.6.1. Responsabilidades Legales en Investigación Clínica.

### RESPONSABILIDAD PENAL

La responsabilidad penal surge del supuesto de un delito o una contravención: hecho típico antijurídico y culpable, contrario al derecho y realizado pudiendo haberse actuado de otra manera. Ello origina un juicio de reclamo y, por lo tanto, lo que caracteriza este tipo de responsabilidad es la imposición de una pena. La responsabilidad penal puede derivar de una acción culposa o una acción dolosa. Se entiende por dolo, cuando el profesional le provoca daño al paciente intencionalmente. Este delito se castiga con los mismos criterios de otros similares en los que se provocan lesiones dolosas a una persona.

La culpa o conducta culposa surge cuando el profesional no actúa con el cuidado necesario en esa actividad. El daño que se produce está tipificado en cuatro formas de faltar al deber de cuidar al paciente:

- **Negligencia:** Cuando en la acción no se despliega la energía necesaria y por ello no se logra evitar un resultado perjudicial.
- **Imprudencia:** Supone un comportamiento descuidado, no se toman las precauciones debidas; se actúa sin la debida diligencia que la actividad requiere.

- **Impericia:** Se refiere a la falta de preparación y de conocimientos, implica ignorancia o falta de actualización en una disciplina.
- **Falta de Observación de Normas o Reglamentos:** Que produzcan un daño en el sujeto que reclama el cumplimiento de esas normas.

### **EXONERACIÓN DE LA RESPONSABILIDAD.**

Existen algunas condiciones que pueden atenuar las responsabilidades antes mencionadas. Estos eximentes son tres:

- **Caso Fortuito:** Se trata de un evento imprevisible que produce un daño a pesar de haberse actuado con diligencia. En este caso no hay culpa, y por lo tanto, no hay responsabilidad.
- **Error Médico excusable:** En este caso, a pesar de que la acción se realiza con diligencia, prudencia, pericia y cumplimiento de las normas, se produce un daño. Se trata de la imposibilidad de controlar variables o elementos totalmente impredecibles para el investigador. Por razón de la figura de error médico excusable, se elimina la culpa o cualquier ilícito penal.
- **Fuerza mayor:** En este caso el daño no es el efecto de la conducta humana, sino que el resultado de un hecho inevitable.

Las responsabilidades penales del investigador que conduce un estudio clínico son las mismas que dicho profesional tiene cuando ejerce su actividad profesional atendiendo pacientes en su consultorio o en su sitio de trabajo.

El investigador o las personas en quienes él haya delegado formalmente esas responsabilidades, son los únicos responsables de sus acciones, cuando ocurran lesiones a pacientes que sean codificables dentro de esta categoría. En general, esta categoría de responsabilidades es lo que se conoce como *mal praxis*.

### **RESPONSABILIDAD CIVIL.**

Se refiere a los daños que pueda sufrir un sujeto que participa en un estudio clínico como producto de los medicamentos o los procedimientos contemplados en el protocolo de investigación. Esta es una responsabilidad solidaria entre el investigador y el patrocinador, que generalmente está cubierta por un seguro de daños y perjuicios que compra el patrocinador para cubrir al investigador y a su equipo de trabajo. Dicha póliza cubre los gastos en que se incurra para el tratamiento de las lesiones, al igual que la indemnización correspondiente a compensación por lesiones. Como consecuencia de este tipo de responsabilidad, deben

repararse los daños y perjuicios causados por dolo, negligencia o imprudencia y se debe indemnizar al sujeto que participa en un estudio clínico y que ha sufrido un daño en su salud, siempre que los investigadores se hayan comprometido, contractualmente, a esa reparación de daños.

Los sujetos que sufran lesiones físicas o morales como resultado de su participación en un estudio clínico tienen derecho a compensación financiera por dichas lesiones, además de la cobertura de todos los gastos médicos correspondientes al tratamiento necesario para recuperarse. El derecho a compensación es irrenunciable y en caso de muerte, los dependientes tienen derecho a reclamar dicha compensación material.

## **RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA**

Esto se refiere al delito de fraude científico y a la violación de las normas de Buena Práctica Clínica. Durante años, los científicos inescrupulosos que incurrieron en este tipo de delito, salieron impunes de sus actos; sin embargo, la denuncia de estos hechos poco a poco fue creando conciencia en la comunidad científica y en las asociaciones profesionales dando lugar a sanciones disciplinarias y a legislaciones cada vez más estrictas. <sup>(7)</sup>

**CAPÍTULO III**  
**DISEÑO DE UN ESTUDIO CLÍNICO**

### 3.1. TIPOS DE ESTUDIOS.

Los estudios cientficos en los que participan seres humanos pueden dividirse en dos grandes categoras: los Estudios de Observacin, que son conocidos tambin como Estudios Epidemiolgicos no experimentales y que se caracterizan por que el investigador es un observador pasivo que se limita a observar y documentar los sucesos; y los Estudios Experimentales, en los que el investigador interviene sobre los sujetos participantes, mide y evala el efecto que tiene esa intervencin sobre el sujeto.

La capacidad de un estudio para establecer relacin de causa-efecto vara de acuerdo al tipo de estudio que se realiza: los ensayos Clnicos constituyen el recurso experimental ms fuerte con el que cuenta la epidemiologa para probar una relacin causal.

Por lo anterior, los Estudios Cientficos pueden ser clasificados segn su diseo y su importancia, como se muestra a continuacin dentro del Cuadro 3.1.1. Clasificacin de los Estudios Clnicos segn su Diseo.

Estudios de Observacin		Estudios Experimentales
Descriptivos	Analticos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporte de casos</li> <li>• Serie de casos</li> <li>• Estudios de Poblacin</li> <li>• Estudios de Registros Mdicos</li> <li>• Encuestas de Incidencia</li> <li>• Encuestas de Prevalencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos y Controles</li> <li>• Estudios de Cohorte</li> <li>• Experimentos Naturales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios Clnicos</li> <li>• Meta-Anlisis</li> </ul>

**Cuadro 3.1.1. Clasificacin de los Estudios Cientficos segn su Diseo.**

La investigacin o experimentacin es uno de los medios que contribuyen a la generacin de conocimiento cientfico. Los fenmenos se estudian bajo ciertas condiciones diseadas artificialmente por el investigador y en las cuales se controlan voluntariamente las variables ms importantes que participan en el fenmeno. As, el trmino "investigacin", en su acepcin ms general, se refiere a una actividad diseada para probar una hipotesis, a partir de la cual obtenemos conclusiones y generamos conocimiento. La investigacin usualmente se describe en un protocolo formal, que establece el propsito del estudio, as como los procedimientos y los mtodos necesarios para alcanzar el objetivo propuesto.<sup>(7)</sup>

### 3.2. ESTUDIOS EXPERIMENTALES.

La Investigación Clínica es reconocida como el método más importante con que cuenta la epidemiología para establecer y comparar la eficacia de los tratamientos médicos. La característica principal de éste tipo de estudio es la aplicación de una intervención, o tratamiento, en los sujetos participantes, cuyo efecto es evaluado comparativamente con otra intervención similar aplicada sobre un grupo control. A su vez, un Estudio Clínico debe cumplir con determinadas características, las que son mostradas en el siguiente cuadro y discutidas a continuación.

Grupo Control	Asignación	Enmascaramiento	Formato
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No controlado (No comparativo)</li> <li>• Controles Históricos</li> <li>• Autocontroles</li> <li>• Controles Concurrentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No Aleatoria</li> <li>• Aleatoria Simple</li> <li>• Aleatoria Balanceada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abierto (No Ciego)</li> <li>• Simple Ciego</li> <li>• Doble Ciego</li> <li>• Doble Simulación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupos Paralelos</li> <li>• Grupos Cruzados</li> <li>• Diseño Factorial</li> <li>• Cuadrado Latino</li> <li>• Meta-Análisis</li> </ul>

**Cuadro 3.1.2. Tipos de Diseño de Estudios Clínicos y sus Características.**

#### ELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La selección de la población de Estudio es una de las decisiones más importantes en el diseño de un Estudio Clínico. Esta selección se determina por los llamados Criterios de Inclusión y los Criterios de Exclusión, los cuales son establecidos dentro del Protocolo de Investigación Clínica. Desde el punto de vista metodológico, la posibilidad de contar con una población homogénea es muy atractiva, ya que esa población homogénea disminuiría factores de confusión, interferencias y errores de interpretación, aumentando la sensibilidad para detectar un determinado efecto farmacológico o terapéutico. Sin embargo, si bien la selección de la población bajo criterios muy estrictos aumenta la validez del estudio, esto a la vez crea una población que se diferencia de la población real de pacientes con esa enfermedad. Esto hace que la Validez Externa del estudio, que es la posibilidad de extrapolar sus resultados a distintos grupos de pacientes, se vea debilitada.

La selección ideal consiste, entonces, en una población suficientemente homogénea como para permitir una adecuada interpretación y análisis de resultados, pero a la vez similar a la población general para poder extrapolar los resultados del estudio.

## SELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL.

Un estudio controlado es aquel que incluye en su diseño a un grupo control que permite comparar la efectividad y seguridad de la intervención en el estudio, con otra alternativa terapéutica. Los estudios no controlados no tienen un grupo control y debido a eso, no son comparativos.

La presencia de un grupo control introduce un elemento de comparación en el estudio, aumentando exponencialmente su poder o fuerza estadística. Existen varias formas de escoger el grupo control:

1. **Controles Históricos:** Utiliza controles retrospectivos, es decir, pacientes que sufrieron previamente el padecimiento. Estos controles no pueden ser aleatorizados y conllevan una serie importante de sesgos, por la diferencia de criterios de inclusión y exclusión, los métodos para evaluar las variables, los tratamientos utilizados, etc. Otros inconvenientes de este diseño son: la falta de datos importantes en el grupo control, las distintas etapas de tratamiento y los cambios en los métodos de diagnóstico. Cuando los Controles Históricos se toman de estudios publicados, se agrega a esto el sesgo de publicación, ya que hay una tendencia a publicar solo aquellos estudios que obtuvieron resultados positivos. La ventaja de utilizar éste método radica en la posibilidad de que todos los sujetos reciben el tratamiento activo, evitando el uso de placebos.
2. **Autocontroles:** En este diseño el mismo grupo de pacientes participa como población de estudio y como grupo control: en una condición de antes-después del tratamiento. La imposibilidad del análisis simultáneo de ambos grupos y las limitaciones metodológicas y éticas hacen que este diseño sea poco utilizado en la práctica clínica.
3. **Controles Concurrentes:** El diseño con controles concurrentes elimina todas las limitaciones de los diseños anteriores. En este diseño, ambos grupos reciben el tratamiento en el mismo periodo de tiempo y se puede utilizar en la mayoría de las situaciones que se someten a estudio en investigación clínica. Este diseño es el más común y a la vez el más consistente con que se cuenta hasta la fecha.

## LA ASIGNACIÓN

La asignación de los pacientes al grupo de estudio o al grupo control puede llevar a sesgos muy importantes que invaliden el estudio. En los estudios no aleatorios, ésta asignación queda en manos del investigador, abriendo la posibilidad de que los pacientes con alguna característica peculiar queden selectivamente en uno de los grupos. Con el fin de eliminar éste sesgo y que dicha distribución fuera manejada por el azar, se ha diseñado una serie de estrategias que incluyen desde el lanzamiento de una moneda al aire, hasta el uso de tablas de distribución aleatoria. La distribución al azar (aleatorización) se hace con base en propiedades

matemáticas conocidas, utilizando las tablas de números aleatorios. El método debe quedar claramente documentado en el protocolo de estudio, debe ser reproducible y debe garantizar que la asignación es desconocida e impredecible.

**Asignación Aleatoria Simple:** Tiene el problema que al utilizar la tabla de números aleatorios, los grupos de tratamiento pueden quedar de diferente tamaño. Esto es muy marcado cuando la muestra es menor de 100 sujetos. Cuando el protocolo contempla la realización de análisis interinos, el desequilibrio en la distribución de los grupos puede representar un obstáculo para éste análisis y un inconveniente cuando se trata de estudios multicéntricos.

**Asignación Aleatoria Balanceada:** Utiliza el mismo principio de la asignación aleatoria simple, pero la distribución se hace por bloques, asegurando el mismo número de sujetos en cada grupo de tratamiento. Este método se utiliza comúnmente en estudios multicéntricos y permite análisis parciales intermedios durante la ejecución del estudio.

**Asignación Aleatoria Centralizada:** Se utiliza en estudios multicéntricos, permite la inclusión de los pacientes en un orden único, independientemente del centro de procedencia. La asignación se hace por vía telefónica o por fax. El investigador contacta el centro de aleatorización cuando un paciente va a entrar al estudio y ahí se le asigna el tratamiento correspondiente.

**Asignación No Aleatoria:** La asignación de sujetos a cada grupo no es al azar, pudiendo asignarse orden numérico, alfabético, etc.

## **ENMASCARAMIENTO.**

Es la estrategia mediante la cual se evita que el paciente, el investigador o ambos, conozcan la asignación de los tratamientos. Se utiliza el término "ciego" para denotar el desconocimiento del tratamiento. Para mantener ciego al paciente, se recurre a la elaboración de preparaciones idénticas, en apariencia, para ambos tratamientos. El enmascaramiento del investigador requiere además del uso de técnicas para ocultar la asignación en la lista de inclusiones. Con ese propósito se elaboran sobres opacos, que no permiten ver a contraluz. Los sobres tienen un número que se asigna al paciente el cual corresponde al número de tratamiento que debe recibir. Estos sobres solo pueden abrirse en caso de emergencia, cuando es indispensable conocer cuál es el tratamiento que el paciente está recibiendo porque esto podría modificar su permanencia en el estudio.

De acuerdo con el grado de enmascaramiento, los estudios Clínicos se dividen de la siguiente manera:

**Abiertos o No Ciegos:** Tanto el paciente como el investigador saben cuál tratamiento será administrado. Puede presentar cierta tendencia en los resultados.

**Simple Ciego:** El sujeto o el investigador desconocen el grupo de tratamiento en que se encuentra el paciente.

**Doble Ciego:** Ni el sujeto participante, ni el investigador conocen el tratamiento que se está administrando. Así mismo, el monitor del estudio y la persona que realiza el análisis estadístico, usualmente desconocen el tratamiento asignado al sujeto.

**Doble Simulación:** Cuando los tratamientos vienen en formas farmacéuticas muy diferentes, se recurre a la técnica de Doble Simulación (Doble Dummy, en inglés), en la cual se administra al paciente ambas formas farmacéuticas, de manera que en un grupo una presentación será el medicamento en estudio y la otra forma farmacéutica será el control o el placebo y lo contrario en el otro grupo.

## **FORMATO DEL ESTUDIO.**

El orden y la forma en que se administra el tratamiento a los sujetos determina el formato o diseño del estudio. Los formatos de Estudios Clínicos más comunes son discutidos a continuación, y presentados dentro de la Fig. 3.2.1.:

**Diseño simple:** A cada sujeto se le determina una línea base y después todos los sujetos reciben el tratamiento, para ser comparados contra sí mismos.

**Grupos Paralelos:** Los sujetos se distribuyen al azar en dos grupos que corren en forma paralela en el tiempo. Cada sujeto recibirá únicamente un tratamiento.

**Grupos Cruzados (“Cross Over”):** Los sujetos se asignan a uno de los grupos de tratamiento; posteriormente pasan por una fase de lavado (“washout”) con placebo y se reasignan al grupo opuesto. Cada sujeto recibe los dos tratamientos durante el estudio, de forma que cada sujeto es su propio control. Los periodos de tratamiento suelen ser cortos: de 2 a 3 meses. No son útiles para estudiar patologías agudas o de evolución poco estable.

**Diseño de Eliminación o Retirada:** Todos los participantes reciben inicialmente el tratamiento, y aquellos que no presentan respuesta al mismo, son retirados del Estudio Clínico; los que sí presentan respuesta, son aleatorizados para continuar un modelo paralelo.

**Diseño Factorial:** Este diseño es una forma de estudio de grupos paralelos en que los sujetos pueden recibir uno o más tratamientos, de acuerdo con el grupo asignado. Tiene la ventaja de permitir valorar el efecto de la combinación de tratamientos.

**Cuadrado Latino:** Es una forma de estudio cruzado en la que cada uno de los sujetos recibe todos los posibles tratamientos en un orden determinado.

Diseño de estudios **Es importante seleccionar una estructura para organizar/realizar un estudio clínico que permita medir el efecto del tratamiento experimental.**  
Tipos comunes de Diseño de estudios:

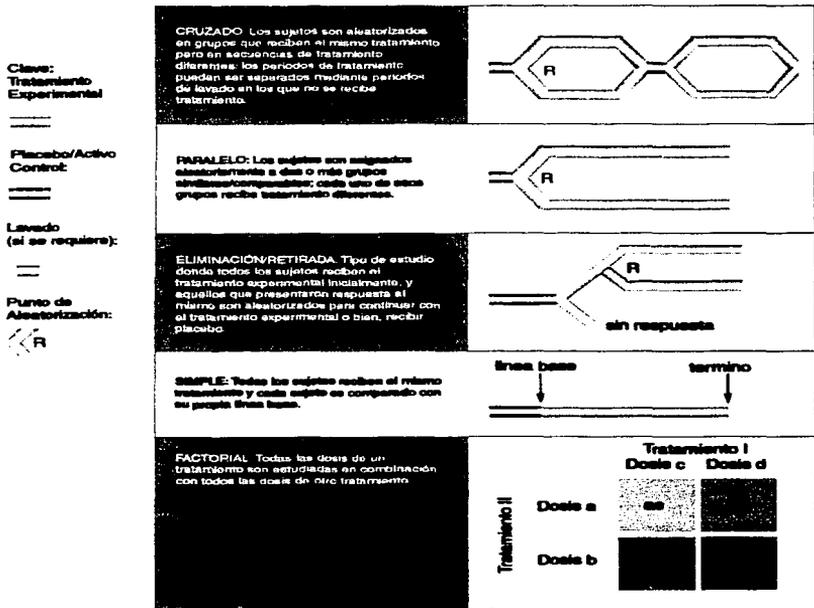


Figura 3.2.1. Tipos comunes de diseños de Estudios Clínicos.

## **EL META-ANÁLISIS**

La búsqueda de resultados contundentes a interrogantes no resueltas dio lugar al desarrollo del meta-análisis. Esta técnica consiste en el análisis estadístico de una colección de resultados de varios Estudios Clínicos, con el propósito de integrarlos. De esta manera permite acumular resultados de ensayos previos, aumenta el tamaño de la población de estudio, disminuye el error del azar y ofrece la oportunidad de obtener una buena significación clínica y estadística de los resultados.

Esto puede representar un logro muy importante, cuando la diferencia en los resultados entre el grupo tratado y el grupo control no es muy significativa.

El método implica grandes dificultades, pues requiere que los ensayos escogidos sean lo suficientemente similares para que los datos sean comparables. Esto implica que el tipo de intervención, las poblaciones en estudio y los efectos evaluados sean homogéneos.

Otra gran dificultad es lo que se conoce como el sesgo de publicación. Esta tendencia hace que las fuentes de información a las que se tiene acceso no reflejan la realidad de las investigaciones realizadas sobre el tema.

El meta-análisis solo afirma o rechaza las hipótesis surgidas de los Estudios Clínicos que analiza y solo genera una hipótesis que requiere comprobación mediante un Estudio Clínico cuidadosamente diseñado. <sup>(7)</sup>

### 3.3. DISEÑO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

La investigación médica es un proceso mediante el cual se busca obtener una respuesta a un interrogante científico no resuelto. Al identificar el problema, el investigador debe someterlo a una fase exploratoria y, mediante una revisión bibliográfica, tratar de establecer si el interrogante había sido resuelto con anterioridad. En caso de no encontrar la respuesta durante esta investigación bibliográfica, el investigador se encuentra ante un potencial proyecto de investigación y debe concentrarse en la elaboración de un protocolo para estudiar el fenómeno.

Planificación	Ejecución
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Identificación del problema.</li><li>2. Revisión bibliográfica.</li><li>3. Elaboración del protocolo.</li><li>4. Trámites de regulación.</li><li>5. Selección del equipo de trabajo.</li><li>6. Obtención de los suministros.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Inicio del estudio.</li><li>2. Recolección de datos.</li><li>3. Análisis e interpretación.</li><li>4. Conclusión y recomendaciones.</li><li>5. Preparación del Informe final.</li></ol>

**Cuadro 3.3.1. Etapas del Proceso de Investigación**

El protocolo de investigación es el documento formal en el cual se plasman los elementos que permiten conocer que es lo que se va a investigar y cómo se investigará. El documento tiene una doble finalidad:

- a) Proporciona un marco de referencia a los investigadores para la ejecución del estudio.
- b) Permite informar a las instituciones involucradas de los aspectos del proyecto de investigación que se pretende realizar.

### ELEMENTOS DE UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

Los elementos esenciales de un Protocolo de Investigación se describen a continuación:

1. Información general
2. Planteamiento del problema
3. Objetivos de la Investigación
4. Propósito de la investigación
5. Marco Teórico (Background information)

6. Metodología de la investigación
  - a) Formulación de hipótesis
  - b) Diseño del estudio
  - c) Variables del estudio
  - d) Universo, muestra y unidades de observación
  - e) Instrumentos de recolección
  - f) Plan de análisis
7. Consideraciones éticas y de control de calidad
8. Cronograma
9. Bibliografía
10. Anexos

## **1. INFORMACION GENERAL.**

Incluye el título del estudio, su número o código, las enmiendas (con sus fechas correspondientes), el nombre y la dirección del patrocinador y de las personas responsables, el título, nombre, dirección y teléfono del(los) investigador(es) responsable(s) del estudio y el nombre y la dirección de los centros que participen en el estudio.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

**¿En que consiste el problema?** Contiene la definición del problema que se pretende estudiar mediante la investigación. Algunos formatos separan el planteamiento del problema en Introducción y Antecedentes. El planteamiento del problema deberá ir sustentado en hallazgos de estudios similares que permitan comprender su importancia y que evidencie que el investigador ha realizado una adecuada revisión bibliográfica del tema.

## **3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.**

**¿Qué se espera obtener de la investigación?** Los objetivos se derivan del planteamiento del problema y se formulan con base en las interrogantes que se desean contestar. Los objetivos de la investigación deben ser:

- a) **Concretos**, no deben prestarse a imprecisión
- b) **Concisos**, deben ajustarse al problema planteado
- c) **Medibles**, puedan ser medidos
- d) **Alcanzables**, que sean realizables dentro del espacio, tiempo y recursos disponibles.

#### **4. PROPÓSITOS DE LA INVESTIGACIÓN.**

¿Para que se va a realizar la investigación? En algunos formatos se le denomina justificación de la investigación. Destaca la importancia de la investigación y su aporte al campo del conocimiento.

#### **5. MARCO TEORICO CONCEPTUAL (BACKGROUND INFORMATION).**

¿En cuáles teorías y en cuáles antecedentes se apoya el estudio? Es el cuerpo de teorías, conceptos, referencias y supuestos donde se basa el estudio que se pretende realizar. Explica los criterios teóricos y conceptuales en que se basa específicamente el autor para tratar el problema. Al mismo tiempo, se espera que una vez desarrollado el marco teórico conceptual, la metodología de la investigación propuesta sea coherente con él.

En estudios de nuevo medicamento o tecnologías, el protocolo debe incluir una detallada descripción del producto o del procedimiento, un detalle de los resultados de los estudios preclínicos y de los estudios clínicos que den soporte a la investigación. Esta información se complementa con un documento que se denomina: **Manual del Investigador** ("Investigator's Brochure"), donde el patrocinador proporciona toda la información que tiene sobre el producto en estudio.

#### **6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.**

1. **Formulación de la hipótesis:** Es la propuesta del investigador para responder a las interrogantes planteadas al definir el problema. La hipótesis debe estar teóricamente fundamentada y no basarse en apreciaciones subjetivas. La redacción de las hipótesis debe estar en forma afirmativa y categórica, evitando el uso de términos ambiguos o que tengan varios significados que se presten a confusión.
2. **Diseño del estudio. ¿Cómo va a ser el estudio?** : En este caso debe describirse el tipo de estudio que se va a realizar (p.ej.: Estudio Clínico controlado vs placebo, aleatorio, doble ciego...). Se deben detallar las intervenciones a que se someterán los pacientes, incluyendo las dosis, vías de administración, la presentación del producto, la duración del tratamiento, etc. Se deben definir los distintos periodos del estudio, en secuencia y duración, así como los criterios para la finalización del estudio o para la exclusión prematura de pacientes individuales.
3. **Variables del Estudio. ¿Qué se va a medir?**. Aquí se deben definir los parámetros para evaluar eficacia y seguridad de la intervención planeada.

Debe recordarse que los distintos tipos de variables corresponden a distintos tipos de escalas (nominales, ordinales, interválicas y escalas de razón) y de acuerdo al tipo de escala que se utilice, serán posibles determinado tipo de análisis posteriores.

4. **Selección de la muestra. ¿En quiénes se va a hacer el estudio?.** En éste apartado se define el universo del estudio y los criterios que se utilizarán para seleccionar la muestra. Aquí se deben incluir los criterios de inclusión y de exclusión de los participantes. Se debe justificar el tamaño de la muestra elegida, indicando el método seguido para su cálculo, en función de la validez de las conclusiones y la pertinencia en relación con el marco teórico y con los objetivos planteados.
5. **Instrumentos de recolección de información. ¿En donde se va a recolectar la información del estudio?.** Aquí debe definirse cuáles serán los documentos fuente y como estará diseñado el cuadernillo para recolectar información. Cuando se utilicen cuestionarios estos deben estar debidamente codificados. Cuando se requiera trabajo de campo, se deben describir los procedimientos que se seguirán, mencionando cómo se seleccionará y supervisará a los entrevistadores. También se han de especificar los procedimientos para el análisis de fiabilidad de los datos recolectados.
6. **Plan de análisis:** Un elemento fundamental en una propuesta de investigación es la descripción del plan de análisis de los datos y el por qué de su elección, tomando en cuenta que el nivel de análisis debe de ser coherente con los objetivos, la hipótesis y el diseño de la investigación.

Es aconsejable que en algunos estudios cuya ejecución requiere un periodo largo de tiempo, se realicen análisis intermedios de los resultados, con el fin de determinar si ya existen datos que demuestren una clara tendencia a favor o en contra de alguno de los tratamientos en estudio. Estos análisis permiten terminar prematuramente el estudio si así se justifica y evitan someter a los sujetos participantes a un riesgo innecesario.

## **7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CALIDAD.**

Incluye todas las consideraciones éticas relacionadas con el estudio y las medidas establecidas por el investigador para garantizar la calidad del proyecto. Se incluye en este apartado la metodología que se va a utilizar para la obtención del Consentimiento Informado y los procedimientos de aprobación del Comité o Comités Éticos científicos participantes. Este apartado contempla también las previsiones para la terminación del estudio si se encuentra una incidencia inaceptable de algún efecto adverso o si los análisis interinos demuestran que la interrogante ya ha sido aclarada y que no es necesario continuar el estudio.

## **8. CRONOGRAMA.**

Es la expresión gráfica de las diferentes actividades que contempla el estudio y su distribución en el tiempo.

### **Cronograma de un Estudio Clínico:**

1. Fase Exploratoria
2. Redacción de protocolo
3. Aprobación por el comité ético científico
4. Planteamiento
5. Prueba o validación de instrumentos
6. Enrolamiento de sujetos y recolección de datos
7. Procesamiento y análisis estadístico de los resultados
8. Discusión de los resultados
9. Redacción del informe final
10. Publicación del trabajo/ Presentación en reuniones científicas

## **9. BIBLIOGRAFÍA.**

Se debe escribir en forma de listado en orden alfabético, por los apellidos y nombre del autor o autores, especificando el título de la obra, número de edición, lugar de publicación, casa editora, año de publicación y paginación.

## **10. ANEXOS.**

Se incluyen en esta categoría todos los documentos adicionales que son importantes para una mejor comprensión del trabajo a realizar. Deben destacarse dentro de estos documentos.

- El consentimiento informado.
- La lista de investigadores y copia de sus curriculum vitae.
- La lista de las instituciones o localidades donde se planea realizar la investigación.
- Laboratorios que se encargarán de procesar las muestras, con copia de los rangos normales para los exámenes a realizar
- Brochure del investigador que contiene toda la información disponible sobre el medicamento que va a ser evaluado. <sup>(7)</sup>

## **CAPÍTULO IV**

### **EJECUCIÓN Y CONDUCCIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO.**

#### **4.1. IMPLEMENTACIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO.**

La ejecución de un Estudio de Investigación Clínica patrocinado por la Industria Farmacéutica requiere de una planeación cuidadosa y del cumplimiento de una serie de etapas que garanticen el desarrollo exitoso del proyecto. El cumplimiento metódico de las etapas que se describen a continuación permite hacer una evaluación objetiva de las posibilidades de éxito y, si así es el caso, determinar cuando un proyecto no tiene viabilidad. En el caso de investigaciones independientes, sin patrocinador, algunas de éstas actividades no se aplican (lo cual se aclara en cada caso).

1. Firma del acuerdo de confidencialidad del Investigador con el Patrocinador.
2. Visita de evaluación del Centro de Investigación.
3. Revisión y aceptación del Protocolo.
4. Formalización de Acuerdo Contractual con el patrocinador.
5. Trámites de aprobación del protocolo ante el Comité Ético Científico y las autoridades sanitarias locales.
6. Identificación de recursos para la ejecución del proyecto: planta física y equipos.
7. Organización del equipo de trabajo, contrataciones y definición de responsabilidades.
8. Recepción e inventario de suministros y medicamentos.
9. Plan estratégico para reclutamiento de pacientes.
10. Visita de inicio (Apertura del Centro de Investigación).

##### **Cuadro 4.1.1. Actividades previas al inicio del estudio**

#### **EVALUACIÓN DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN.**

Antes de aceptar a un Centro de Investigación como participante en un estudio multicéntrico, patrocinado por la Industria Farmacéutica, dichas compañías farmacéuticas realizan una visita de evaluación, previa al inicio del estudio, con el fin de determinar si el centro será capaz de llevar a cabo el estudio que se pretende. La evaluación objetiva del centro de investigación, de sus recursos y de la disponibilidad de sujetos con la patología en estudio, son los elementos básicos para determinar la viabilidad del proyecto dentro de ese centro de investigación.

Lamentablemente, es muy frecuente sobrestimar la población de pacientes disponibles y subestimar las necesidades de recursos del estudio. El entusiasmo inicial por parte del investigador puede tener consecuencias lamentables que impidan la ejecución satisfactoria del proyecto.

## **REVISIÓN Y ACEPTACIÓN DEL PROTOCOLO POR EL INVESTIGADOR.**

El primer paso en la conducción de un Estudio Clínico es la revisión cuidadosa del protocolo por parte del investigador. Se debe prestar especial atención a los criterios de inclusión y exclusión para establecer si realmente se tiene acceso a un número significativo de sujetos con las características establecidas dentro del protocolo. Para ello se puede recurrir al análisis retrospectivos o a experiencias previas en el manejo de datos de ese tipo de patología.

Se asume que antes de la aceptación de un proyecto, el investigador debe estar familiarizado con las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y conocer las características del producto en estudio, las que serán descritas en el "Brochure" del investigador.

La revisión del protocolo por el investigador y la posterior aceptación de éste, debe cumplir con una serie de etapas, entre las que se pueden mencionar:

- Firmar un acuerdo de confidencialidad que asegure al patrocinador que la información suministrada al investigador será manejada con confidencialidad.
- Revisión del protocolo, el "Brochure" del investigador y el cuadernillo de recolección de datos.
- Firmar el protocolo del estudio sólo si está de acuerdo en realizar el estudio.
- Suministrar copia del curriculum vitae al monitor del estudio.
- Establecer un acuerdo financiero con el promotor y confirmar la situación relativa a la eventual necesidad de indemnizaciones y compensaciones a los pacientes.
- Formalizar y firma del contrato.

## **TRAMITES DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO.**

Todo proyecto de investigación en el que participan seres humanos debe ser sometido, para su aprobación, a un Comité Ético Científico formalmente constituido. El estudio no puede iniciarse hasta no contar con dicha aprobación. La solicitud de aprobación la puede presentar el investigador o el centro donde se desarrollará el estudio, para lo cual se debe obtener del Comité Ético de Investigación la fecha de la próxima reunión y la lista de documentos requeridos. Dichos documentos y trámites varían de un comité a otro y de un país a otro de acuerdo con la legislación vigente. En algunos países se requiere de un trámite adicional ante las autoridades sanitarias, antes de que se dé la autorización para iniciar el proyecto.

- Protocolo de Investigación (última versión aprobada).
- Consentimiento Informado (modelo).
- Brochure del Investigador.
- Número IND (*Identificación New Drug number*) del producto en estudio para Fases I a III que van a someterse a aprobación.
- Carta de compromiso de indemnizar a pacientes y al investigador y su equipo, en caso de que ocurran lesiones derivadas del estudio, acompañada de una póliza de seguro de acuerdo con la legislación local.
- Contrato del estudio.

**Cuadro 4.1.2. Documentos aportados por el patrocinador al investigador para iniciar trámites de aprobación del protocolo.**

Una vez revisados y aceptados los documentos, el investigador debe devolverlos al patrocinador, junto con los documentos complementarios mencionados a continuación:

- El protocolo ("agreement page") firmado y fechado por el investigador principal.
- Consentimiento Informado revisado y adaptado a la regulación local.
- Curriculum vitae del investigador principal y de los demás investigadores participantes, firmados por ellos.
- Certificación del laboratorio clínico donde se realizarán los exámenes, incluyendo permiso de funcionamiento, curriculum vitae del director y lista de valores normales.
- Forma 1572 debidamente llena y firmada por el investigador principal (únicamente para estudios Fase I a III que van a ser sometidos a la FDA, o Secretaría de Salud).
- Presupuesto del estudio (el cual requiere de la aprobación del patrocinador para hacer válido el contrato).
- El nombre del Comité Ético Científico que reconocerá el estudio, su dirección y su lista de integrantes.
- Aprobación del Protocolo por el Comité Ético Científico.

**Cuadro 4.1.3. Documentos que el investigador debe entregar al patrocinador.**

## **PLANEAMIENTO Y ESTRATEGIAS PARA LA CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO.**

Antes del inicio del Estudio Clínico, el investigador debe asegurarse de que ha cumplido con los siguientes pasos:

- Nombrar un coordinador responsable del estudio (si es necesario).
- Establecer las relaciones de trabajo con el monitor del estudio.
- Comprobar que todo el material necesario para el estudio haya sido recogido y se encuentre adecuadamente almacenado.
- Organizar una estrategia de reclutamiento de pacientes y prever soluciones alternativas si la estrategia fallara.
- Informar al personal relacionado sobre el estudio, a fin de obtener referencia de pacientes.
- Localizar un lugar adecuado para el archivo de la documentación y medicamento del estudio.
- Comprobar que la planta física y los equipos necesarios para realizar el estudio son adecuados.
- Coordinar la participación en la reunión de investigadores.

## **VISITA DE INICIO DEL ESTUDIO.**

Una vez que el investigador ha obtenido las aprobaciones necesarias y ha recibido los suministros del estudio como medicamentos, envases de recolección de muestra, formularios de recolección de datos, diarios del paciente, etc.; el patrocinador procede a realizar la visita de inicio, en la cual se verifica que todo este preparado, que se cuenta con todos los recursos necesarios y que el estudio puede iniciarse. En esta visita el patrocinador revisa en detalle, con el investigador y su equipo de trabajo, todos los aspectos del protocolo y aquí se debe aclarar toda duda existente. <sup>(9)</sup>

## **4.2. RESPONSABILIDADES DE LOS PARTICIPANTES EN LA CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO.**

La ejecución de un Estudio de Investigación Clínica implica responsabilidades éticas, científicas, administrativas y legales. Estas responsabilidades son compartidas por el Promotor o Patrocinador, el Monitor, el Investigador y el Comité Ético. A continuación se mencionan las responsabilidades más importantes de cada uno de los protagonistas en el proceso de investigación.

<b>Participante</b>	<b>Responsabilidades</b>
<b>Patrocinador</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Debe proporcionar el protocolo a realizar.</li><li>• Debe asegurar el abastecimiento de medicamento.</li><li>• Aportará los recursos necesarios para la realización del Estudio.</li></ul>
<b>Monitor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Es el responsable de la Calidad durante el Estudio de Investigación Clínica, es el encargado de supervisar y verificar el seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, al mismo tiempo que facilita el enlace entre el investigador y el patrocinador del estudio.</li></ul>
<b>Investigador</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ejecuta el Protocolo de Investigación.</li><li>• Recolecta la información generada de dicha aplicación.</li><li>• Aporta su conocimiento y pericia con el fin de realizar el estudio.</li></ul>
<b>Comité Ético</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aprueba y vigila la validez ética del trabajo de investigación realizado en humanos.</li></ul>

**Cuadro 4.2.1. Responsabilidades en la conducción de un Estudio Clínico**

### **RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR**

#### **Responsabilidades Éticas.**

- Asegurarse de la aprobación del protocolo de investigación por el Comité Ético Científico, antes del inicio del estudio.
- Obtener el compromiso del investigador de cumplir con las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.
- Proveer tratamiento a los sujetos que sufriesen lesiones como consecuencia del estudio.
- Indemnizar a aquellos sujetos que sufriesen lesiones como consecuencia del estudio.
- Garantizar cobertura legal y seguro para el investigador y su equipo en caso de reclamos por lesiones atribuidas al estudio. Aquí no se incluyen las lesiones que pudieran ocurrir a causa de negligencia del investigador y su equipo.

### **Responsabilidades Científicas.**

- Seleccionar al investigador e instituciones donde se realizará el estudio.
- Elaborar el Protocolo de Investigación y el Manual del Investigador ("Investigator Brochure").
- Proporcionar la información básica, preclínica y clínica del producto.
- Proveer al investigador con la nueva información que aparezca sobre el producto en estudio.
- Diseñar las fichas o formularios de recolección de datos.
- Comunicar los eventos adversos serios a los organismos de regulación.
- Apoyar al investigador con personal calificado especializado para resolver dudas sobre el estudio
- Manufactura y suministro del producto.
- Informe de finalización o suspensión del estudio.

### **Responsabilidades Administrativas.**

- Suministrar los procedimientos normalizados para la ejecución del estudio.
- Firmar el protocolo y un contrato con el Investigador o la Institución escogida.
- Designar y contratar al Monitor del estudio.
- Implementar un sistema de estándares de calidad.
- Asegurar el acceso a los datos del estudio.
- Supervisar la conducción del estudio.
- Archivar los documentos por el periodo de tiempo establecido por los organismos reguladores locales.

## **RESPONSABILIDADES DEL MONITOR.**

### **Responsabilidades Éticas.**

- Supervisar que los derechos y el bienestar de los sujetos estén bien protegidos.
- Verificar la firma oportuna del Consentimiento Informado.

### **Responsabilidades Científicas.**

Supervisar y verificar:

- Calidad del investigador y del centro.
- Apego al protocolo y a sus enmiendas.
- Consistencia de las CRF (Case Report Forms) y de los documentos fuente.
- Manejo del medicamento.

- Que los datos estén correctos y completos.
- Conocimiento y adecuada información para el Investigador sobre el Protocolo y el producto en estudio.
- Reporte de Eventos Adversos Serios.
- Reporte de desviaciones, errores y violaciones al protocolo.

#### **Responsabilidades Administrativas.**

- Garantizar una línea de comunicación rápida entre el investigador y el patrocinador.
- Realizar visitas periódicas de monitoreo.
- Elaborar los reportes de monitoreo.
- Verificar los documentos esenciales en el archivo o carpeta del investigador.

#### **RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR.**

##### **Responsabilidades Éticas.**

- Velar por la seguridad y bienestar de los sujetos participantes.
- Obtener el consentimiento en forma correcta y oportuna.
- Conducir el estudio de acuerdo con las Normas de las Buenas Prácticas Clínicas.
- Comunicar los eventos adversos serios a los organismos de regulación.

##### **Responsabilidades Científicas.**

- Contar con la adecuada formación, entrenamiento y experiencia para conducir el estudio.
- Contar con los recursos, el personal y las instalaciones necesarias para conducir el estudio.
- Conocer el protocolo y el producto del estudio.
- Tomar las decisiones médicas en cuanto al manejo de los eventos adversos.
- Apegarse estrictamente al protocolo.
- Usar el producto del estudio en forma correcta.
- Recoger, registrar y notificar los resultados obtenidos del estudio.

##### **Responsabilidades Administrativas.**

- Firmar el protocolo y el contrato.
- Mantener actualizado el archivo o carpeta de documentos esenciales del estudio.
- Estar disponible para monitoreos y auditorías.
- Supervisar al personal del estudio a su cargo, en el que haya delegado responsabilidades.
- Archivar y resguardar los documentos del estudio por el tiempo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).
- Reportar los avances y la finalización de un estudio al Comité Ético Científico.

## **RESPONSABILIDADES DEL COMITÉ ÉTICO INDEPENDIENTE.**

### **Responsabilidades Éticas.**

- Velar por que se respete la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes.
- Aprobar el Consentimiento Informado.
- Verificar que se tomen las provisiones para evitar lesiones a los participantes y que existan los mecanismos para tratarlas en caso de que ocurran.
- Revisar y aprobar pagos a los participantes en un estudio.
- Suspender el estudio en caso de riesgo para los participantes.
- Autorizar las publicaciones de anuncios para reclutar pacientes para el estudio.

### **Responsabilidades Científicas.**

- Evaluar la calidad del investigador y del centro donde se realizará el estudio.
- Aprobar el protocolo y sus enmiendas.
- Conocer los Eventos Adversos Serios.
- Conocer los informes de avance y finalización de los estudios.

### **Responsabilidades Administrativas.**

- Mantener reuniones periódicas.
- Llevar actas detalladas de las reuniones.
- Comunicar por escrito las aprobaciones, desaprobaciones, etc.
- Guardar en archivo la documentación del estudio. <sup>(7)</sup>

### **4.3. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO.**

Se considera que un estudio da inicio en el momento que el primer sujeto participante firma su Consentimiento Informado. Durante el periodo de conducción o ejecución del estudio, el investigador debe esforzarse para que el enrolamiento de pacientes sea ágil y a la vez cumpla estrictamente con las Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Se debe poner especial atención en que todos los procedimientos se realicen en apego al Protocolo de Investigación.

A continuación se enumeran las actividades más importantes a realizar durante la ejecución del Estudio Clínico.

- Enrolamiento de pacientes.
- Manejo de datos y documentos del estudio.
- Manejo administrativo y aspectos de regulación.
- Manejo y dispensa de medicamentos.
- Seguimiento del avance del proyecto.
- Monitoreos y auditorías.
- Finalización del estudio.

**Cuadro 4.3.1. Actividades más importantes durante un Estudio Clínico.**

### **RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.**

La meta más importante en todo Estudio Clínico es reclutar el número de pacientes al que el centro se ha comprometido, en el menor tiempo posible, en estricto seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y en estricto apego al marco establecido por el Protocolo de Investigación. Es fundamental que todo paciente firme el Consentimiento Informado antes de que se le aplique ningún procedimiento del protocolo. El investigador debe ver al paciente en forma integral y velar por su salud, seguridad y bienestar, para lo cual, cada paciente debe recibir una tarjeta en la que se indica su participación en el estudio y el nombre del médico que puede contactar en caso de urgencia.

### **MANEJO DE DATOS Y DOCUMENTOS DEL ESTUDIO.**

Antes de iniciar el Estudio de Investigación, debe definirse claramente qué tipo de documentación se va a utilizar para la captura de datos. Se debe definir cuáles serán los

documentos fuente y asegurar el acceso a estos por los Monitores del estudio y a las Autoridades de Regulación.

El manejo de la información generada por el estudio es clave para el éxito del proyecto. La recolección de datos en los cuadernillos debe anotarse en forma completa y legible, se deben conservar todos los originales de las pruebas realizadas y de los exámenes complementarios. Es muy importante asegurarse de que las fechas teóricas de las visitas de los pacientes se respeten para evitar las denominadas violaciones de ventana del protocolo.

### **MANEJO ADMINISTRATIVO Y ASPECTOS DE REGULACIÓN.**

Se entienden por aspectos de regulación en la conducción de un Estudio Clínico, los procedimientos administrativos que deben ocurrir entre el investigador o el centro donde se conduce el estudio, y el Comité Ético Científico que autoriza y da seguimiento al Estudio Clínico en cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas:

- Aprobación del estudio.
- Enmiendas al protocolo.
- Cambios administrativos.
- Informes de avance del estudio e informe de finalización.
- Reporte de Eventos Adversos Serios.
- Mantenimiento de la carpeta o archivo del investigador.
- Mantenimiento y custodia de los documentos del estudio.

#### **Enmiendas:**

Algunos proyectos de investigación sufren cambios significativos durante su ejecución que pueden modificar el riesgo que corren los sujetos participantes o la calidad científica del estudio. Estos cambios se conocen como enmiendas y deben ser sometidos al Comité Ético Científico para su aprobación. El Consentimiento Informado debe modificarse de manera que refleje lo que contiene la enmienda.

Antes de implementar los cambios de una enmienda, estos deben contar con la aprobación por escrito del Comité Ético Científico. Los sujetos que estén participando en el estudio en el momento en que la enmienda se aprueba, deberán firmar en su próxima visita, el nuevo Consentimiento Informado si éste cambió con la enmienda.

En ocasiones, el investigador se ve obligado a implementar un cambio de manera inmediata para eliminar el riesgo y salvaguardar el bienestar de sus pacientes. En estos casos,

el investigador debe notificar su acción al Comité Ético Científico a más tardar en 5 días hábiles.

#### **Cambios Administrativos:**

Se consideran cambios administrativos a aquellas modificaciones al protocolo que no afectan la calidad científica del estudio y que no aumentan el riesgo o las molestias para los sujetos participantes. Estos cambios deben ser notificados al Comité Ético Científico mediante una carta, aunque no requieren de su aprobación para ser implementados.

#### **Reporte de Eventos Adversos Serios:**

La correcta documentación de los Eventos Adversos ocurridos durante la ejecución de un estudio, es el elemento pivote para evaluar la seguridad y tolerancia del producto.

#### **MANEJO Y DISPENSA DE MEDICAMENTOS.**

La recepción, el inventario, el almacenamiento, la entrega del medicamento a los pacientes y la recuperación del medicamento no utilizado, son algunas de las actividades más delicadas en la conducción de un estudio clínico y en las cuales se cometen errores. Es muy recomendable la designación de un Asistente de Logística para Estudios Clínicos, que será la persona encargada de controlar adecuadamente el flujo de medicamento durante el Estudio Clínico.

#### **SEGUIMIENTO DEL AVANCE DEL PROYECTO.**

Es responsabilidad del investigador conocer afondo el avance en la ejecución del proyecto de investigación, esto implica conocer el número de pacientes incluidos, los Eventos Adversos, disponer de los cuadernos de recolección de datos con el fin de permitir al monitor verificar los datos obtenidos, etc. La realización de reuniones semanales con todo el equipo de trabajo es una estrategia recomendable, pues permite identificar los problemas logísticos del proyecto, los factores que obstaculizan lograr el enrolamiento de pacientes y mantiene a todo el equipo de trabajo motivado e informado del estado del proyecto. Al mismo tiempo, permite informar al resto del personal de cualquier cambio o enmienda en el protocolo de estudio.

#### **Informes de avance en el estudio:**

El investigador o su equipo de apoyo tienen la obligación de presentar informes periódicos al Comité Ético Científico sobre los avances del estudio clínico. La frecuencia con que los informes deben de presentarse varía de acuerdo con el reglamento interno de cada comité. Cada informe debe incluir los siguientes puntos:

- Fecha de presentación del informe.
- Nombre completo del estudio.
- Nombre del investigador principal.
- Fecha de inicio de la investigación.
- Número de sujetos que han firmado el Consentimiento Informado.
- Enmiendas al protocolo o al Consentimiento Informado desde el último informe.
- Eventos adversos serios ocurridos desde el último informe.

Algunos Comités Éticos requieren que los informes sean presentados a partir del momento en que el estudio es aprobado, aunque no se haya iniciado la inclusión de sujetos, esto es con el fin de mantenerse mejor informados del desarrollo del estudio. De acuerdo con las regulaciones FDA, una copia del consentimiento informado en uso debe adjuntarse con el primer reporte de avance.

## **FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO.**

El estudio se considera finalizado cuando el último sujeto enrolado en el estudio finaliza su última visita. El investigador debe presentar al comité un informe de finalización del estudio, que contenga los elementos:

- Fecha de presentación.
- Nombre completo del estudio.
- Nombre del investigador principal.
- Fecha de inicio de la investigación.
- Número de sujetos que firmaron el Consentimiento Informado.
- Número de sujetos que participaron en el estudio.
- Fecha de finalización de la investigación.
- Eventos Adversos Serios ocurridos a lo largo del estudio.
- Resumen de los resultados del estudio.

En el caso de estudios multicéntricos, el patrocinador prepara un informe final, que es firmado por todos los investigadores como ratificación de su contenido y conclusiones.

Cuando el estudio se finalice prematuramente, el investigador debe notificar a los sujetos participantes lo antes posible, y asegurarse de que reciban tratamiento y cuidados apropiados para la condición por la que se es estaba tratando.

La finalización prematura del estudio es una decisión que puede tomar el investigador, el Comité Ético Científico o la compañía patrocinadora. Entre las causas más comunes para suspender prematuramente un estudio se encuentran:

- Nuevos descubrimientos sobre el producto en estudio que ponen en peligro la seguridad de los pacientes.
- Resultados de análisis internos del estudio que permitan llegar a una conclusión definitiva sin requerir la inclusión de más sujetos.
- Haber completado el enrolamiento global de sujetos antes de lo previsto.
- Hallazgos durante el estudio que demuestran que los sujetos en el estudio pueden correr un riesgo mayor al previsto inicialmente.

Las actividades más importantes al finalizar un Estudio Clínico son:

- Revisión y archivo de los documentos del estudio.
- Devolución o destrucción de suministros no utilizados.
- Seguimiento de los pacientes.
- Informe final.
- Presentación de los resultados en eventos científicos.
- Publicación de los resultados.

Para el debido cumplimiento de estos pasos, el investigador debe:

- Asegurarse que todos los cuadernillos de recolección de datos estén firmados y de que todas las correcciones han sido explicadas y firmadas.
- Recoger todo el material del estudio no utilizados, así como los sobres codificados y enviárselos al monitor.
- Conservar cuidadosamente el expediente del estudio que comprende el registro de pacientes, el consentimiento de estos y una copia de los cuadernos de recolección de datos.
- Organizar el archivo de documentos. Los documentos se deben guardar por los periodos mínimos señalados por la regulación local.
- Manifiestar en un Informe Final una opinión razonada sobre la eficacia y la seguridad del medicamento estudiado basado en los resultados del estudio.
- Volver a leer y comprobar el informe del estudio y firmar su versión definitiva si ha sido realizada satisfactoriamente.
- Asegurarse del control médico y de la continuidad del tratamiento de los pacientes que han participado en el estudio.
- Agradecer a los pacientes su participación e informarles de los resultados del estudio.
- Informar al Comité Ético de Investigación de la finalización del estudio y de sus resultados.
- Comentar y discutir la publicación de resultados. <sup>(7)</sup>

#### 4.4. REPORTE DE EFECTOS ADVERSOS.

Se define como Evento Adverso, cualquier evento médico que ocurra en un sujeto que participa en un estudio de Investigación Clínica a quien se le ha administrado un producto farmacéutico, se le ha colocado un dispositivo o se le ha realizado un procedimiento quirúrgico. El evento puede ser evidente para el sujeto, como en el caso de un síntoma, o puede no haberlo notado, como el caso de una alteración en una prueba de laboratorio. El evento puede o no tener relación con el producto en estudio, de manera que no se limita a aquellos eventos que guardan una relación causal.

#### CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS.

Los eventos adversos se clasifican en diferentes grupos de acuerdo con su severidad, su grado de predicción o su relación causal con la intervención efectuada:

Severidad	Predicción	Relación causal con la Intervención
Serios / No Serios	Esperados / Inesperados	Relacionados / No relacionados

#### EVENTOS ADVERSOS SERIOS.

Se incluye en ésta categoría una serie de condiciones que requieren de un reporte inmediato al Comité Ético Científico. Se consideran Eventos Adversos sSerios:

1. Muerte por cualquier causa.
2. Eventos que ponen en peligro inminente la vida del sujeto.
3. Eventos que requieren hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria.
4. Eventos que resulten en incapacidad permanente.
5. Eventos que involucren anomalías congénitas.

Aquellos Eventos Adversos que, a criterio del investigador puedan dañar al sujeto y requieran intervención médica o quirúrgica para evitar que ocurra uno de los resultados antes mencionados, deben considerarse como serios y reportarse como tales, por ejemplo, en el caso de broncoespasmo severo por reacción alérgica, convulsiones o desarrollo de farmacodependencia.

Se define como hospitalización el internamiento del sujeto en un centro hospitalario, aunque sea por un periodo menor de 24 horas. Pueden ser excluidas de esta categoría:

- Admisiones para tratar una condición preexistente que esté documentada en la historia clínica de ingreso y que haya sido planteada previo al estudio.
- Admisiones por problemas sociales.
- Admisiones contempladas en el protocolo, como parte de los procedimientos de estudio.
- Admisiones opcionales, tales como la cirugía cosmética.

Todos los Eventos Adversos que no correspondan a las categorías definidas como "Serios" se consideran eventos No Serios.

#### **EVENTOS ADVERSOS INESPERADOS.**

Se considera que un Evento Adverso es inesperado si no está descrito en el Manual (Brochure) del Investigador, ya sea por su naturaleza, su gravedad o su frecuencia. Todos los eventos descritos en el Manual del Investigador se consideran "esperados".

#### **RELACIÓN DEL EVENTO CON EL PRODUCTO EN ESTUDIO.**

La relación causal del evento con el producto en estudio, es una de las decisiones más importantes que un investigador tiene que tomar en la conducción de una investigación clínica. Para tomar dicha decisión, el investigador debe recurrir a toda su pericia médica y apoyarse en la mayor cantidad de evidencia clínica que le permita justificar su criterio. Lamentablemente, como en muchas situaciones clínicas, la decisión no siempre es fácil y frecuentemente hay situaciones en que no se puede asegurar con certeza si esta relación causal existe. Con el fin de estandarizar las interpretaciones, se han desarrollado categorías para clasificar el evento según su relación con el producto en estudio.

<b>Categoría</b>	<b>Descripción</b>
<b>No relacionado</b>	Evento adverso que no está relacionado con el uso del fármaco.
<b>Dudosa</b>	Evento adverso en que una explicación alternativa es más probable. La relación en el tiempo sugiere que una relación causal es poco probable.
<b>Posible</b>	Evento adverso que podría deberse al uso del fármaco. Una explicación alternativa no es concluyente. La relación en tiempo es razonable, por lo tanto no se puede excluir la relación.
<b>Probable</b>	Evento adverso que podría deberse al uso del fármaco. La relación en tiempo es sugestiva y confirmada al desaparecer el evento cuando se suspende el medicamento. Una explicación alternativa es menos probable.

Categoría	Descripción
Definitivo	Evento adverso que no puede explicarse por una causa alternativa. La relación en tiempo es muy sugestiva. El evento desaparece al suspender el medicamento y reaparece al reanudarlo.

**Cuadro 4.4.2. Relación Causal de los Eventos Adversos.**

### REPORTE DE LOS EVENTOS ADVERSOS.

Una de las mayores responsabilidades de un investigador es el reporte de los eventos adversos. Cada compañía patrocinadora tiene sus regulaciones propias para el reporte de los eventos adversos, las cuales se encuentran establecidas en su manual de procedimientos. Sin embargo, existen normas generales que se presentan a continuación:

- Nombre del protocolo, número y compañía patrocinadora.
- Nombre del Investigador principal y centro donde ocurrió el evento.
- Datos demográficos del sujeto incluyendo número de distribución aleatoria.
- Categoría de evento adverso serio.
- Descripción del evento adverso.
- Tratamiento que recibió el sujeto, incluyendo medicación concomitante. En caso de estudios doble ciego reportar ambos medicamentos.
- Indicación por la que se le administró el tratamiento.
- Relación Fecha de administración/Fecha de aparición del evento.
- Opinión del investigador sobre relación causal con el fármaco en estudio.
- Acción tomada (disminución de dosis, suspensión temporal o definitiva del medicamento, administración de tratamiento adicional).
- Desenlace o Resultado del evento.
- En caso de muerte: reporte de autopsia, dictamen médico de defunción, dictamen médico forense, etc.

**Cuadro 4.4.4. Contenido de un reporte de Evento Adverso Serio.**

Un evento adverso serio que ocurra en cualquier otro momento después de completar el estudio, debe reportarse inmediatamente al detectarse, si se sospecha que existe una relación causal con el producto en estudio. El reporte de un evento adverso serio se realiza en formularios especialmente diseñados para ese propósito, que generalmente son suministrados por el patrocinador. El reporte inicial de eventos adversos serios o inesperados puede ser por vía telefónica, pero debe ir seguido por un reporte escrito más amplio en un lapso no mayor a las 24 horas. Al final de éste trabajo, se presentan los procedimientos más detallados para realizar un reporte de efectos adversos, dentro del **Apéndice D.** <sup>(7,9)</sup>

**CAPÍTULO V**  
**MONITOREO Y AUDITORÍAS**

La verificación de la integridad y veracidad de los datos de un Estudio Clínico es responsabilidad del patrocinador del estudio. Para cumplir con este cometido de validez de los resultados, la compañía contrata a los monitores del estudio, quienes se encargan de verificar que todas las actividades del estudio se realicen correctamente y en estricto apego a las Buenas Prácticas Clínicas. La función del monitor se ve complementada por las visitas de la auditoría interna de la compañía o externas, que supervisan la calidad del trabajo del equipo de investigación.

### **5.1. MONITOREO DEL ESTUDIO CLÍNICO.**

La verificación de la validez del estudio requiere de una clara definición de cuáles son los documentos fuente del estudio, quiénes son los miembros del equipo de investigación y cuáles son los criterios de evaluación de los pacientes. Entre las actividades más importantes que realiza el Monitor Clínico en las visitas a los centros de investigación, se encuentran:

1. Revisar que los documentos de regulación estén completos y actualizados.
2. Realizar las visitas periódicas para comparar los documentos fuente con los cuadernillos de recolección de información (CRF) y verificar que ésta se encuentre completa y correcta.
3. Deshojar los cuadernillos ya completados.
4. Revisar los Consentimientos Informados.
5. Inspeccionar los medicamentos y suministros del estudio.
6. Verificar que el estudio sea conducido de acuerdo con el Protocolo de Investigación y las Buenas Prácticas Clínicas.
7. Reunirse con el equipo de investigación para aclarar dudas y dar apoyo.
8. Reunirse al final de una visita con el investigador principal para comunicarle el resultado del monitoreo.
9. Firmar y fechar las hojas de registro de firmas de monitoreo.

La consistencia de los documentos fuente es de suma importancia para la obtención de resultados válidos en el estudio. El Monitor Clínico debe vigilar que éste cuente con todos los datos completos y éstos deben ser verificados en todo momento. El documento fuente debe manifestar:

1. Existencia del paciente.
2. Validez del Consentimiento Informado.
3. Correcta aplicación e interpretación de los Criterios de Inclusión y Exclusión.
4. Valoración rutinaria del paciente en cada visita establecida en el protocolo.
5. Resultados originales de las pruebas de laboratorio.
6. Terapia concomitante.
7. Reporte de Eventos Adversos.
8. Fechas de las visitas y cumplimiento de tiempos. <sup>(6,7,12)</sup>

## **5.2. COLABORACIÓN DEL MONITOR CLÍNICO.**

El monitor del estudio deberá ser un licenciado en ciencias, relacionadas con la salud (tal es el caso del Químico Farmacéutico Biólogo), y llevará el título de "Monitor de Investigación Clínica. es el responsable de asegurarse de que el patrocinador y el investigador realizan el estudio de acuerdo con los parámetros y responsabilidades definidas dentro del protocolo. El Monitor no es un visitador médico y no debe tener ninguna participación en la promoción del fármaco ante el investigador.

El monitor ayudará al investigador a resolver todos los problemas que pudieran aparecer durante la realización del estudio mediante contactos o visitas regulares programadas. Todas las conversaciones telefónicas, cartas, correo electrónico, informes de visita deberán ser recogidas y documentadas en el expediente del estudio del patrocinador, con el fin de determinar las condiciones en las cuales se ha realizado el estudio. El monitor debe visitar cada centro de manera regular y el investigador debe reservar el tiempo necesario para la realización de la visita.

En cada una de éstas visitas, el monitor discutirá y comprobará el progreso del estudio con el investigador y verificará que los cuadernos de recolección de datos se encuentren actualizados y completos. Es recomendable que se permita al monitor la revisión de los cuadernillos de recolección de datos antes de entrevistarse con el investigador, con el fin de que todos los errores o datos inadecuados sean identificados previamente y puedan ser corregidos posteriormente junto con el investigador. El investigador debe aceptar que puedan ser corregidos sus errores.

El Monitor es, a lo largo de todo el estudio, el principal contacto entre el investigador y el patrocinador.

Al constituir el Monitor Clínico la conexión entre el promotor y el investigador, éste tiene participación prácticamente en toda la conducción del Estudio Clínico. Para llevar a cabo sus funciones de manera apropiada, el Monitor debe contar con referencias completas y prácticas de que documentación es necesaria en cada fase del Estudio Clínico. Estas referencias deben contener la totalidad de la información.

A continuación se mencionan los requisitos con que debe cumplir progresivamente el Monitor Clínico durante la realización del Estudio Clínico:

### **1. Obtención del Consentimiento Informado.**

- Informar al paciente que ha sido invitado a participar en un Estudio Clínico y describir el propósito de éste estudio.

- Explicar los riesgos y los beneficios que conlleva su participación, incluyendo el riesgo de Efectos Adversos.
- Explicar el empleo de fármacos comparativos y, si fuera necesario, el de la utilización de placebos.
- Describir los inconvenientes relacionados con el estudio, tales como: número de visitas médicas, tipo y cantidad de análisis a realizar, etc.
- Aclarar que la participación es voluntaria y que el paciente puede interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin que exista ningún inconveniente para su posterior tratamiento y que no tendrá ningún perjuicio o responsabilidad.
- El paciente debe estar informado de la existencia de programas de compensación y de indemnización en el caso de que aparezcan patologías como consecuencia de su participación en el estudio.
- El paciente será informado completamente de que los datos recogidos serán transmitidos al patrocinador y a las autoridades sanitarias locales, pero que dicha información será tratada con total confidencialidad, sin que pueda ser publicada.

## **2. Reglas para completar el cuadernillo de recolección de información (CRF).**

- Leer y respetar todas las instrucciones de la manera más exacta posible.
- Completar toda la información, evitando dejar datos incompletos. La información registrada en el CRF debe corresponder con la contenida en los documentos fuente.
- En caso de ser necesario corregir algún dato, se tacharán los datos iniciales con una sola raya transversal que permita que sean legibles, a continuación transcribir los datos correctos, poner firma e iniciales y fechar la corrección, dando las razones del cambio.
- No emplear jamás líquidos correctores.
- Escribir de la manera más clara posible con un bolígrafo de tinta negra, con el fin de facilitar la realización de fotocopias.
- Verificar cada página del cuaderno una vez completada, poner las iniciales y fechar todos los errores que hayan sido corregidos, cualquier alteración o modificación.
- No olvidar nunca completar los datos que deben ser transcritos retrospectivamente.

- Conservar los resultados originales de todas las pruebas complementarias con el fin de permitir su comprobación posterior por parte del monitor.
- Firmar el cuaderno de recolección de datos como se pida en las instrucciones generales para confirmar la autenticidad de los datos.
- El Monitor Clínico no debe olvidar desprender las hojas ya completadas del cuadernillo.

### **3. Responsabilidades previas al estudio.**

- Contar con una copia actualizada del Curriculum Vitae del investigador y su equipo de trabajo.
- Confirmar que el protocolo del estudio ha sido leído y firmado una vez que el contenido ha sido aceptado completamente por el Comité de Ética y los Investigadores.
- Comprobar la utilidad del cuadernillo de recolección de información (CRF) estableciendo un ejemplo, con el fin de identificar la existencia de problemas eventuales.
- Vigilar que el investigador obtenga la fecha de la próxima reunión del Comité Ético así como la lista de documentos necesarios para la evaluación del estudio.
- Vigilar la aprobación del protocolo, por escrito, después de la consideración del Comité Ético.
- Organizar, conjuntamente con el investigador, una reunión para discutir el estudio con todo el personal que va a participar en el mismo.
- Hacer una estimación sobre le posible número de pacientes que pueden ser incluidos mediante un análisis retrospectivo.
- Comprobar que los sitios así como sus equipos son los adecuados para la realización del estudio.
- Familiarizarse con el medicamento en estudio, lo cual se logra mediante el uso del Investigator Brochure.
- Establecer una estrategia de reclutamiento y prever la necesidad de consultas suplementarias cuando así se requiera.

- Localizar un lugar adecuado para el archivo de la documentación del estudio por parte del investigador.
- En caso de nombrarse un coordinador del estudio, contar con sus datos completos.
- Familiarizarse con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.
- Establecer las relaciones de trabajo con el equipo de investigación del estudio.
- Comprobar que todo el material necesario para el estudio ha sido recogido y está convenientemente almacenado.

#### **4. Responsabilidades durante el estudio.**

- Revisar que los pacientes sean incluidos al estudio, de acuerdo con los parámetros del protocolo.
- Obtener el consentimiento informado de cada paciente.
- Proporcionar a cada paciente una tarjeta en la que se indica su participación en el estudio e identificar un contacto para casos de emergencia.
- Completar los cuadernillos de recolección de datos (CRF) cuidadosamente, de forma completa y absolutamente legible.
- Conservar todos los originales de las pruebas realizadas y los exámenes complementarios.
- Informar inmediatamente sobre Efectos Adversos Serios si éstos se presentan.
- Vigilar que las fechas teóricas de las visitas de los pacientes se respeten en medida que sea posible.
- Comprobar que los envases del medicamento en estudio se dispensan por estricto orden numérico.
- No abrir los sobres de identificación, salvo que sea absolutamente necesario.
- Estar disponible para cualquier contacto con el investigador.
- Reservar el tiempo necesario para los encuentros con el investigador a intervalos regulares, prepara las reuniones, conocer el número de pacientes incluidos y los efectos secundarios,

disponer de los cuadernillos de recolección de datos completos para verificar los datos obtenidos en todo momento.

- Tener informado al resto del personal que trabaja en el estudio del avance de éste y de cualquier cambio que pueda aparecer.
- Colaborar con el Investigador principal para ordenar y mantener al día la carpeta con la documentación del estudio (*Dossiere*).

##### **5. Responsabilidades al final del estudio.**

- Asegurarse de que todos los cuadernillos de recolección de datos están completos, firmados y que todas las correcciones han sido explicadas y acompañadas de las iniciales y los motivos.
- Recoger todo el material del estudio no utilizado, así como los sobres codificados.
- Conservar el expediente del estudio que comprenda el registro de pacientes, el consentimiento de estos y una copia de los cuadernos de datos.
- Organizar el archivo de los documentos.
- Solicitar al investigador principal una opinión razonada sobre la eficacia y la seguridad del medicamento estudiado, basada en los resultados obtenidos.
- Junto con el investigador, volver a leer y comprobar el informe del estudio y firmar su versión definitiva sí, a juicio del investigador, ha sido realizada satisfactoriamente.
- Asegurarse del control médico y de la continuidad del tratamiento de los pacientes que han participado en el estudio.
- Agradecer a los pacientes por su participación e informarles de los resultados del estudio.
- Informar al Comité Ético de la finalización del estudio y los resultados obtenidos.
- Comentar y discutir la publicación de los resultados. <sup>(12)</sup>

### **5.3. PAPEL DEL QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO (QFB) EN LA CONDUCCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS.**

El uso de un medicamento de investigación impone una serie de responsabilidades tanto en el investigador como en el patrocinador del estudio. Su fabricación, su empaque, rotulación, embarque hasta el centro de investigación y su almacenamiento, son algunos de los pasos necesarios para lograr que un medicamento en investigación pueda ser administrado a un sujeto. En los centros de investigación desarrollados, éstas responsabilidades caen en un profesional farmacéutico.

Las ventajas de incorporar a un QFB al equipo de Investigación son múltiples, pues no sólo puede asumir muchas de las responsabilidades en el manejo del medicamento, tales como las arriba mencionadas, sino que, al tratarse de un profesional de la Salud, el QFB puede desarrollar eficientemente, actividades dentro del estudio de Investigación Clínica, actividades como el Monitoreo Clínico, un campo en el que ha demostrado gran capacidad.

La Formación Científica Integral dentro del campo de la Salud del QFB, le permite contar con la información, entrenamiento y experiencia para intervenir en los procesos de Investigación Clínica. El QFB cuenta con la formación necesaria para garantizar la Calidad en la conducción y en la planeación de Estudios Clínicos, de acuerdo con las BPC's:

- Establecer los Procedimientos de Operación necesarios en la Conducción de los estudios.
- Vigilar las condiciones y el abastecimiento del medicamento en estudio.
- Supervisar y verificar el cumplimiento de las regulaciones locales e internacionales vigentes.
- Asegurar la Calidad en la recolección de la Información generada durante el estudio, conservando la validez científica y ética de la misma.
- Evaluar la capacidad del Centro o Institución, donde se realizará el Estudio Clínico.
- Garantizar la comprensión de la información básica y farmacológica del producto en estudio.
- Implementar los estándares de calidad a seguir en la recolección de información.
- Reportar las desviaciones en el seguimiento de los procedimientos establecidos para la conducción de los Estudios Clínicos.

- Elaborar los Expedientes de Investigación y mantenerlos actualizados.
- Elaborar protocolos de Investigación Clínica.
- Auditar la conducción de Protocolos de Investigación Clínica.

Al mismo tiempo, el QFB cuenta con el conocimiento científico en el campo de Salud para:

- Aclarar cualquier duda sobre las características farmacológicas del medicamento.
- Reportar los Eventos Adversos Serios relacionados o no con el estudio.
- Clasificar la Información Médica obtenida del Investigador Principal, conservando su validez.
- Velar por la seguridad y bienestar de los sujetos participantes.
- Asegurarse de que al término del estudio, los participantes reciban el tratamiento adecuado y completo. <sup>(12)</sup>

#### **5.4. AUDITORÍAS.**

A diferencia de los monitoreos, las auditorías son realizadas por grupos independientes del equipo de investigación y tiene como objetivos principales:

- Confirmar el seguimiento de las regulaciones locales.
- Confirmar que el estudio se realice de acuerdo al protocolo.
- Asegurar que los datos del estudio sean válidos.

En las auditorías no solo se evalúa el trabajo del equipo de investigación, sino que además se verifica la calidad del trabajo de los Monitores del Estudio Clínico.

La cobertura ideal de la revisión de documentos fuente contra los cuadernillos de recolección de datos es de 100%, aunque esto no es posible en todos los casos: muchas veces los monitores se tienen que limitar a revisar el 100% de los Eventos Adversos Serios u otra información de seguridad y un 20% del resto de los documentos. Este porcentaje debe de aumentarse cuando se encuentran muchas inconsistencias o discrepancias.

Las auditorías son de gran ayuda para el Investigador Clínico, ya que le permiten detectar los errores cometidos e implementar las medidas correctivas correspondientes, además de prepararlo para una eventual inspección de la FDA u otra autoridad regulatoria.

#### **AUDITORÍAS DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (FDA) DE LOS ESTADOS UNIDOS.**

En 1977 la FDA estableció una serie de normas legales y una oficina específica para la conducción de auditorías científicas a los investigadores, a los centros y a los Comités Éticos Científicos que participaban en estudios de Investigación Clínica, cuyos datos de investigación eran utilizados para el registro de nuevos medicamentos. Esta función auditora se complementó con la capacidad de sancionar a aquellos investigadores que incurran en faltas graves, pudiendo alcanzar penas que van desde la suspensión temporal o restricción de actividades de investigación, hasta su total descalificación como tal. El proceso de descalificación implica que el investigador no podrá volver a participar en un proyecto de Investigación Clínica, y su nombre es incluido en una lista pública que prohíbe a las compañías patrocinadoras realizar investigación con quienes ahí se encuentren.

#### **OBJETIVO DE LAS INSPECCIONES DE FDA.**

El Programa de Monitoreo de Investigación Biológica (*Bioresearch Monitoring Program*) tiene como finalidad garantizar que las regulaciones de Buenas Prácticas Clínicas

estén siendo cumplidas y que los datos suministrados para el registro de medicamentos cuenten con un respaldo de expedientes clínicos precisos y adecuados. Dicho programa persigue como objetivos más importantes:

- Verificar el seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en la ejecución del estudio.
- Comprobar la veracidad de los datos reportados.
- Educar al investigador.
- Detectar y penalizar el fraude científico.

### **TIPOS DE INSPECCIÓN.**

Existen dos tipos de inspección: de rutina y las inspecciones “por causa” o investigaciones orientadas al investigador, cada tipo de inspección persigue fines muy específicos que se mencionan a continuación:

<b>Rutina</b>	<b>“Por Causa”</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Inspecciones al azar de datos sometidos a la FDA o SS para una aplicación de registro de medicamentos.</li><li>• Estudios pivote que contribuyen de manera importante para el registro del producto.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hallazgos irregulares en una inspección de rutina.</li><li>• Enrolamiento muy alto (por encima de lo real).</li><li>• Datos demasiado “Limpios”.</li><li>• Denuncias de conducta inapropiada.</li></ul>

**Cuadro 5.2.1. Razones por las que se realiza una inspección FDA.**

### **PROCEDIMIENTO DE LA INSPECCIÓN.**

El proceso de inspección sigue los siguientes pasos:

1. La FDA o Secretaría de Salud notifica al investigador o patrocinador sobre la inspección y coordina la fecha para efectuarla.
2. El inspector del organismo de regulación se presenta al centro y presenta su identificación oficial.
3. El inspector revisa los documentos del estudio y verifica la integridad de los datos.
4. El inspector entrevista al investigador principal y al resto del personal que participa en el estudio.

5. El inspector realiza la entrevista de salida e informa al investigador del resultado.
6. El inspector entrega al investigador la forma FDA 483, o bien un acta en el caso de Secretaría de Salud con la descripción de sus hallazgos.
7. El investigador elabora una respuesta escrita a la forma 483 recibida o al Acta levantada (opcional).
8. El inspector elabora un informe de la inspección a la FDA o Secretaría de Salud.
9. LA Agencia reguladora envía una carta al investigador, con el resultado final de la inspección.

#### **ALCANCES DE UNA INSPECCIÓN DE RUTINA.**

Las inspecciones de rutina abarcan dos áreas fundamentales: el proceso de investigación y, la integridad y veracidad de los datos reportados.

De esta manera, para llevar a cabo la revisión del proceso de investigación, la FDA en una inspección de rutina vigila:

- Monitoreo del Patrocinador.
- Protocolo/Consentimiento.
- Manejo del artículo en estudio.
- Expedientes de los participantes.

La verificación de los datos del estudio, para considerarlos válidos se basa en:

- Elegibilidad de los participantes.
- Cumplimiento del Protocolo.
- Reporte de Eventos Adversos.
- Confirmación de administración del producto.
- Calidad del laboratorio.

## DEFICIENCIAS MÁS FRECUENTES.

En 20 años de operación del programa de Auditorías a Trabajos de Investigación Clínica, los siguientes han sido elementos en los que se han documentado deficiencias:

Deficiencia	Hallazgos	%
• Expedientes clínicos	• Falta de expedientes • Inconsistencias	67
• Violaciones al protocolo	• Visitas y tiempos • Procedimientos • Medicación concomitante	63
• Consentimiento informado	• Falta de elementos • Firma y Fecha • Versión actualizada y aprobada • Dar copia al paciente	51
• Contabilidad del Medicamento	• Recibo • Inventario • Almacenamiento	35
• Aprobación del IRB	• Enmiendas • Eventos adversos • Informe de finalización.	8

**Cuadro 5.2.2. Deficiencias más frecuentes documentadas en auditorías a Trabajos de Investigación Clínica.**

## RESULTADOS DE LAS INSPECCIONES DE RUTINA.

El resultado de las inspecciones de rutina se puede dividir en cuatro categorías principales. Las categorías 1 y 2, que representan el 87% de las inspecciones, corresponden a deficiencias menores que requieren o de una Acción Voluntaria por parte del Investigador (VAI) para corregirlas, o de ninguna acción cuando no se documenta deficiencia alguna (NAI). En aquellas inspecciones en las que se documentan deficiencias serias, la FDA establece una serie de acciones obligatorias para el investigador que, de no cumplirlas, llevarían a un proceso de descalificación. Cuando las deficiencias documentadas representan violaciones graves a las normas, la FDA procede a la descalificación del investigador y a su acusación legal por escrito.

<b>Categoría</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Hallazgos	Libre de deficiencias	Deficiencias aceptables	Deficiencias serias	Deficiencias graves
Frecuencia Informe	17%	70%	9%	4%
Acción de FDA	Ninguna Acción	Acción Voluntaria	Acción Obligada	
Meta	Ninguna	FDA 483 Educativa	NAF Correctiva	Notificación Sancionar
Consecuencias	Ninguna	No requiere respuesta escrita	Requiere respuesta escrita	Restricción y Prohibición para investigar y acusación legal por fraude

**Cuadro 5.2.3. Resultados de las inspecciones de rutina de la FDA.**

#### REGLAS EN LA INSPECCION DE LA FDA.

Para pasar una inspección de FDA satisfactoriamente, se recomienda:

- Responder únicamente lo que se pregunte.
- Responder la verdad.
- Preparar los materiales con anticipación: archivo del investigador, consentimientos, expedientes de los participantes, reportes de exámenes, registro de medicamentos, etc.
- Revisar los procedimientos del estudio con el personal que participó así como cuales fueron sus responsabilidades de cada quien.
- Revisar el protocolo de investigación de manera exhaustiva.
- Preparar un resumen del estudio que incluya el diseño, las ramas de tratamiento, fechas de inicio y finalización, los sujetos participantes, el equipo de investigación y sus responsabilidades y los eventos adversos que se presentaron. <sup>(7,9)</sup>

**CAPÍTULO VI**

**MANEJO DE DATOS**

## **6.1. MANEJO DE LOS DATOS Y DOCUMENTOS DEL ESTUDIO.**

Una de las bases fundamentales de las Buenas Prácticas Clínicas es la documentación escrita de todo procedimiento seguido en la realización del Estudio Clínico. Una buena Investigación Clínica debe permitir que una persona ajena al estudio pueda corroborar los resultados con base en los documentos fuente del estudio. El realizar un monitoreo exitoso depende de la integridad de los documentos y a su vez es evaluado en las auditorías internas o externas. Dentro del **Apéndice E** se presentan los procedimientos de documentación empleados en la conducción de un Estudio Clínico.

### **DOCUMENTOS DEL ESTUDIO.**

Los documentos de un Estudio Clínico se agrupan principalmente dentro de cuatro categorías que son:

**Documentos Fuente:** Son aquellos documentos originales propios del paciente, escritos por su médico o el personal de apoyo, su existencia es **independiente** de la participación del paciente en el estudio de investigación. Entre éstos contamos con:

- Expedientes clínicos ordinarios del paciente.
- Expedientes de investigación.
- Exámenes de laboratorio y gabinete.
- Exámenes adicionales.

**Documentos propios de la investigación:** son aquellos documentos creados específicamente para recopilar información generada por la Investigación Clínica:

- Cuadernillos o formularios de recolección de datos (CRF's).
- Diarios del paciente.

**Documentos de respaldo:** son todos aquellos registros que permiten comprobar la asistencia de los pacientes a las citas relacionadas con el protocolo. Por ejemplo:

- Agendas.
- Registros.

**Documentos regulatorios:** son todos los documentos de índole administrativa necesarios para la conducción del estudio en estricto cumplimiento de la legislación vigente y de las normas de Buena Práctica Clínica.

- Carpeta del investigador
- Formatos de monitoreo

## **DOCUMENTOS FUENTE.**

Se denominan documentos fuente aquellos en que se recopila la información del paciente en forma original, incluyen tanto los expedientes propios de los pacientes, que contiene su Historial Clínico previo al estudio y que no fueron generados para el estudio, como el expediente de investigación. Se incluyen en esta categoría los expedientes hospitalarios, los expedientes de clínicas de consulta externa o ambulatoria y los expedientes de los consultorios médicos particulares. Estos documentos ofrecen información insustituible para comprobar la existencia del paciente, documentar sus antecedentes médico-quirúrgicos a la hora de evaluar los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

También se incluyen en ésta categoría los reportes originales de exámenes de laboratorio y los documentos generadores de dichos reportes, es decir, en el caso de una radiografía, debe conservarse tanto la radiografía como el reporte del radiólogo.

**Expediente de investigación:** El expediente de investigación es un registro médico del paciente creado con el fin de recolectar toda la información relacionada con el estudio de investigación en que participa. En él se incluye tanto la información colectada durante el estudio como los resultados de los exámenes de laboratorio y de gabinete. Se incluye también una copia del consentimiento informado del paciente para participar en el estudio.

El expediente de investigación debe incluir los documentos siguientes:

- Historia clínica completa.
- Examen físico completo.
- Hoja de referencia del médico de cabecera del paciente que lo refiere para la inclusión en el protocolo.
- Fotocopias de otros expedientes médicos del paciente.
- Notas de evolución correspondientes a cada visita del protocolo.
- Hojas especialmente diseñadas para coleccionar información específica del protocolo, como escalas de evaluación, etc.
- Consentimiento informado debidamente firmado.
- Reportes de los exámenes de laboratorio y otros exámenes establecidos por el protocolo.
- Notas de médicos que hayan participado como interconsultantes.
- Memorándum de conversaciones telefónicas con el paciente.

Este documento no sustituye a los otros expedientes médicos del paciente. Ofrece muchos beneficios, como garantizar al investigador que si se extravía el expediente hospitalario del paciente, existen registros que pueden sustentar la información del paciente y además centraliza toda la información del paciente relacionada con el estudio en un sitio que resguarda de una manera más efectiva su confidencialidad.

Es importante destacar que durante la ejecución del estudio, el investigador debe abrir un expediente de investigación para todos los pacientes que sean considerados candidatos para entrar en el estudio y no sólo para aquellos que califiquen de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, manteniéndolo como registro histórico y evidencia del proceso de inclusión.

## **DOCUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.**

Son los documentos preparados para recoger la información del estudio y reportarla al patrocinador. Los más utilizados son:

1. **El cuadernillo o ficha de recolección de datos (CRF):** Es el documento de investigación más importante; generalmente es suministrado por el patrocinador y se imprime en papel de 3 colores con carbón incorporado (copias). En el se anota la información que fue recogida originalmente en el expediente del paciente o en los reportes de exámenes. Una vez completada la información, el monitor procede a deshojarlos, para dejar una copia en el centro de investigación y enviar las otras dos al patrocinador.
2. **Diarios del paciente:** Son cuadernillos que el sujeto participante llena para evaluar su respuesta a la medida terapéutica aplicada. El investigador puede revisarlos con el sujeto para asegurarse de que fueron completados adecuadamente, pero no puede modificarlos ni agregarles información.
3. **Preguntas ("Queries"):** Son formularios diseñados por los patrocinadores para corregir datos ya recolectados en el CRF, una vez que éste ya se ha deshojado. Es responsabilidad del investigador completar este documento y devolverlo al patrocinador a la mayor brevedad.
4. **Cuestionarios de Calidad de vida:** Constituyen documentos centrados específicamente en el bienestar del sujeto participante, dónde a través de un interrogatorio dirigido, se califica el grado de bienestar o alivio que siente el participante.

## **DOCUMENTOS DE RESPALDO.**

Estos documentos, que incluyen las agendas de citas, los registros de laboratorio, etc., cumplen con una doble finalidad: por una parte son de gran utilidad en la organización del estudio, ayudando a que los pacientes acudan a las citas del protocolo y por otra parte, representan una prueba adicional de la participación del sujeto en el estudio. Existen múltiples variedades de estos listados. A continuación se describen algunos de los documentos:

**1. Agendas de citas:** Son una herramienta muy útil en la conducción del estudio; es importante que se lleven de manera ordenada y completa y que se cumpla con algunos principios generales, indicando:

- a) El nombre completo del sujeto, la fecha y la hora de la cita.
- b) El estudio en que participa y la visita que corresponde.
- c) Si el sujeto asistió o no a la cita.
- d) Las citas de cada día.
- e) El nombre del investigador que vio al paciente.
- f) Las citas en que participan subespecialistas.
- g) Los días de monitoreos o auditorías y quién las realizó.
- h) Las inspecciones de la FDA u otras autoridades sanitarias.

Al igual que en todos los documentos del estudio, en las agendas no se debe borrar ni usar líquido corrector.

**2. Registros de firmas:** Un documento de apoyo excelente es el registro de firmas de los sujetos, cuando acuden a las citas. Esto se utiliza en centros muy activos con un volumen de pacientes importantes. Tiene una validez enorme, pues contiene la información de puño y letra del propio paciente. Estos registros de firmas también se utilizan para registrar las visitas de los monitores del estudio, documentando la participación del patrocinador en el estudio.

**3. Registro de farmacias:** Los registros para dispensar los medicamentos del estudio representan otro documento de soporte muy importante en el estudio. Estos registros deben señalar:

- a) ¿A quién se le dispensó el medicamento?
- b) ¿Cuál medicamento y cuánto se dispensó al paciente?
- c) ¿Quién dispensó el medicamento?
- d) ¿Cuándo se dispensó el medicamento?

**4. Registro de laboratorio:** Los registros de laboratorio son también un método excelente para corroborar la asistencia de los pacientes a las citas y su participación real en el estudio. Estos registros usualmente incluyen la siguiente información:

- a) Nombre del paciente
- b) ¿Cuál examen se realizó?
- c) Fecha y hora en que se realizó el examen
- d) Fecha y hora en que se reportó el resultado del examen

- 5. Registros de pagos a los sujetos participantes:** Los pagos por concepto de transporte, alojamiento o alimentación, cuando se registran adecuadamente representan otra forma de confirmar la visita del sujeto. Esta información puede reforzarse con los recibos originales por los servicios prestados.

## **DOCUMENTOS REGULATORIOS.**

Los documentos regulatorios representan la contraparte administrativa de los registros clínicos de los pacientes. Se componen en su mayor parte de documentos presentados por el investigador al patrocinador y al Comité Ético Científico que aprueba el estudio y por los documentos enviados por ellos al investigador. A continuación se detallan los documentos que deben ser contenidos en la carpeta o archivo del investigador (Investigator's Brochure).

- Protocolo de investigación firmado y fechado por el investigador principal.
- Enmiendas o revisiones al protocolo firmadas y fechadas por el investigador principal.
- Consentimiento informado aprobado por el Comité Ético Científico (cada versión).
- Muestra del cuadernillo de recolección de datos con las instrucciones de llenado.
- Documentos del Comité Ético Científico (IRB):
  - 1) Lista de miembros.
  - 2) Carta de presentación del estudio y carta de aprobación.
  - 3) Presentación y aprobación de enmiendas.
  - 4) Informes sobre datos de seguridad del medicamento.
  - 5) Informes periódicos de avance e informe final.
  - 6) Reportes de los Eventos Adversos Serios.
  - 7) Renovación anual del protocolo.
- Listas de pacientes enrolados, con su asignación de tratamiento y de los pacientes que fueron sometidos a consideración pero no fueron incluidos (screen failures).
- Formulario FDA 1574 / 3 firmada por el investigador principal y todas sus actualizaciones presentadas durante la ejecución del estudio (para estudios Fase I a III que se van a utilizar para un NDA ante la FDA).
- Documentos de laboratorio: certificados de acreditación con su fecha de expiración, curriculum vitae del director, lista de rangos normales.
- Correspondencia con el patrocinador y documentación de los contactos telefónicos.
- Lista de todo el personal del estudio, con las fechas en que se incorporaron, registro de sus firmas completas y abreviadas.
- Registro de visitas del patrocinador con las firmas de los monitores y sus fechas de visita
- Registro de medicamentos con inventarios de entradas y salidas.
- Contrato y acuerdo financiero.

## **LA FORMA 1572 / 3 DE LA FDA.**

Esta forma es un documento de presentación obligatoria ante la FDA de los Estados Unidos para todo estudio que involucre un nuevo medicamento, una nueva indicación para un fármaco aprobado o un nuevo dispositivo que vayan a ser sometidos a la aprobación de la agencia para su uso en seres humanos. Esta forma representa un contrato entre el investigador principal y la FDA, en la cual el investigador se compromete a conducir el estudio en estricto apego al protocolo y al código de regulaciones federales de la FDA.

## **EL INVESTIGADOR PRINCIPAL.**

Es la persona responsable de la conducción de un Estudio Clínico en un centro de investigación y debe vigilar que se sigan las Buenas Prácticas Clínicas tanto en el aspecto clínico como regulatorio del estudio. La forma FDA 1572 / 3 debe llevar su firma al aceptar dicha responsabilidad. El documento debe actualizarse cada vez que haya un cambio de los sitios autorizados para realizar el estudio o en el equipo de trabajo.

El formulario contiene un apartado para anotar los colaboradores o subinvestigadores, que son todos aquellos miembros del equipo de investigación designados y supervisados por el investigador principal, para realizar procedimientos o tomar decisiones críticas relacionadas con el estudio, tales como la prescripción del medicamento en estudio, la realización de procedimientos invasivos, la obtención de consentimientos informados, etc. Esta delegación de funciones debe realizarse por escrito y no exime al investigador principal de su responsabilidad de supervisar a sus colaboradores en el cumplimiento de estas actividades.

## **ALMACENAMIENTO Y CUSTODIA DE LOS DOCUMENTOS DEL ESTUDIO.**

La custodia y almacenamiento de los documentos del estudio son una responsabilidad del investigador principal, del patrocinador y del Comité Ético Científico del estudio. Esta custodia se debe mantener por un periodo de tiempo que permita una oportuna verificación de su contenido por una agencia reguladora o por la FDA.

En la actualidad se recomiendan periodos mínimos de tiempo de custodia en estudios de investigación clínica:

1. Al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región adscrita a los ICH y hasta que no queden solicitudes pendientes o en proyecto en una región ICH.
2. Hasta que hayan pasado al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto en investigación.

3. Estos documentos; sin embargo, deben conservarse por un periodo más prolongado si lo marcan los requisitos reguladores pertinentes o se acuerda con el patrocinador.

Un buen investigador nunca destruye ningún documento antes de los periodos mencionados y hasta no haber recibido una autorización escrita del patrocinador del estudio.

Al finalizar un estudio de investigación clínica se deben almacenar en custodia distintos documentos:

1. Archivos de documentos regulatorios.
2. Expedientes de investigación (incluyendo copia de consentimientos informados) de todos los sujetos que ingresaron al estudio.
3. Copias de los cuadernillos de recolección de datos (CRF's).
4. Expedientes de investigación de los sujetos que no fueron enrolados en el estudio.
5. Documentos fuente, cuando no forman parte de un expediente institucional o de los archivos de un médico privado.
6. Documentos de respaldo (agendas de citas, registros de visitas, etc.)

El almacenamiento de los documentos debe realizarse en un lugar que garantice su preservación a largo plazo. Cuando un investigador decide cambiar su domicilio o retirarse de su práctica profesional, debe informar al patrocinador por escrito de su nueva dirección y de donde continuará la custodia de los documentos. En caso de transferir la custodia a otra persona, esta responsabilidad deberá ser delegada por escrito y de mutuo acuerdo entre el investigador, la nueva persona responsable y el patrocinador. <sup>(4,6,7)</sup>

## **6.2. PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Actualmente, la publicación de los resultados de una investigación es de suma importancia, constituye el mecanismo mediante el cual el investigador difunde sus descubrimientos a la vez que obtiene el reconocimiento por su trabajo. La mayoría de los estudios de investigación no llegan a publicarse.

Al concluir el estudio de investigación se debe escribir un informe con los resultados obtenidos y entonces evaluar si vale la pena hacer la publicación de los resultados.

La publicación de los resultados de un estudio de investigación conlleva prestigio para el investigador y el centro, reconocimiento de los patrocinadores, estímulo para el equipo de investigación, apoyo para presentaciones científicas, aumento en el curriculum del investigador.

Aunque la publicación del trabajo implica grandes ventajas, también presenta ciertas desventajas debidas a la necesidad de invertir tiempo y recursos, se hace revelación del secreto industrial y puede hacer un aporte científico pobre o nulo.

### **FORMAS DE PUBLICACIÓN.**

Los resultados de un estudio se pueden difundir de varias formas. Las más comunes son la publicación en revistas científicas y las presentaciones en reuniones científicas. Estas últimas pueden ser en forma oral con ayuda de audiovisuales o en forma de carteles, lo que representa un gran reto por el costo de su preparación y el espacio reducido para presentar la información.

### **ELEMENTOS A EVALUAR EN UNA PUBLICACION CIENTÍFICA**

- Aspectos éticos.
- Tipo de estudio.
- Metodologías del estudio.
- Resultados y conclusiones.
- Significado e impacto.

**Aspectos éticos:** El primer elemento a evaluar en un trabajo científico de Investigación Clínica es el marco ético en el que se desarrollo el proyecto y se considera inaceptable desde el punto de vista ético-científico que la ejecución de un Estudio Clínico en el que participan seres humanos no cumpla con los elementos básicos:

1. Respetar los principios de autonomía, beneficencia y justicia.

2. Aprobación del protocolo por el Comité Ético Científico.
3. Firma del consentimiento informado por los sujetos antes de ingresar al estudio.

**Tipo de estudio:** Los tres tipos de estudios de investigación que se encuentran con más frecuencia son: los retrospectivos, o de casos y controles, los prospectivos, o de cohorte, y los ensayos clínicos controlados y aleatorios. Como ya se discutió anteriormente, los estudios clínicos controlados de distribución aleatoria y de doble ciego constituyen el tipo de estudio de mayor importancia por su consistencia. Para evaluar el diseño del estudio, deben responderse las preguntas:

1. ¿Que tipo de estudio se realizó?, ¿Un estudio experimental, analítico o descriptivo?
2. ¿Es el diseño del estudio el apropiado para responder a la pregunta planteada?
3. Si se trata de un estudio experimental, ¿es controlado o no comparativo?
4. La distribución de los sujetos. ¿fue aleatoria?
5. ¿Se utilizó enmascaramiento?

**Metodología del estudio:** Existen 4 aspectos metodológicos que se deben valorar en la publicación, como son: planteamiento de la hipótesis, selección de la muestra, evaluación del desenlace y análisis de resultados.

**Hipótesis del trabajo:** Todo trabajo de Investigación Científica debe partir de una hipótesis, la cual se demuestra o no al concluir el estudio, y se debe evaluar en la publicación: si se planteó una hipótesis a priori clara y si se definieron con precisión los objetivos del estudio.

**Selección de la muestra:** El tamaño de la muestra seleccionada es un factor determinante para demostrar diferencias estadísticas significativas entre los grupos de estudio. El tamaño de la muestra guarda relación con los márgenes de error que estemos dispuestos a aceptar. En términos generales se acepta un error tipo I del 5% y un error tipo II del 10%

La selección de los sujetos participantes y su asignación al grupo de estudio o al grupo control son un paso importante en la ejecución del estudio. Múltiples sesgos pueden invalidar los resultados del estudio si la selección o asignación de los participantes no se hace con absoluto rigor científico.

El tamaño de la muestra debe ser suficiente para demostrar diferencias estadísticas significativas entre los grupos de estudio.

En los estudios de casos y controles y en los estudios de cohorte la asignación de los sujetos se denomina "asignación observada" ya que el investigador no participó en la aplicación del tratamiento ni evolucionó la enfermedad en estudio. En ambos casos la

selección del grupo control se realiza buscando individuos con características similares al grupo de estudio.

En los estudios experimentales la asignación de los sujetos al grupo de estudio o al grupo control se realiza de forma aleatoria e idealmente enmascarada para disminuir los sesgos inherentes a dicho proceso. La información originada de un estudio controlado doble ciego es mucho más sólida que la generada en un estudio abierto no comparativo.

**Valoración del desenlace:** Aquí deben analizarse los aspectos relacionados con la medición de la respuesta, realizada por distintas fuentes, entre las que encontramos:

- Evaluación clínica del investigador.
- Resultado de instrumentos de medida (laboratorio, rayos X).
- Apreciación de los sujetos participantes.

**Análisis de los resultados:** El objetivo de este análisis es buscar establecer una relación causal para probar la hipótesis del estudio. Las pruebas de significancia estadística o pruebas de hipótesis parten del principio que la asociación no existe (Hipótesis nula  $H_0$ ) y que las diferencias encontradas son producto del azar. Con la aplicación de pruebas de significancia estadística se calcula la probabilidad de que la relación o diferencia entre los 2 grupos sea producto del azar y esta probabilidad se denomina "p".

De manera convencional, se acepta que una diferencia del 5% es el límite aceptable para definir que no es producto del azar, por lo tanto, se acepta que si "p" es mayor de 0.05, las probabilidades de que el resultado sea producto del azar y no de una diferencia real son muy altas para aceptarlas.

La fuerza de asociación entre un factor de riesgo y una enfermedad se mide mediante el cálculo de relaciones de asociación, que en los estudios de casos y controles es la razón de los productos cruzados y en los de cohorte es el riesgo relativo.

Al evaluar el análisis de los resultados de un trabajo de investigación, debemos verificar:

1. Si se trata de un estudio de casos y controles, ¿la razón de productos cruzados apoya la hipótesis?
2. Si se trata de un estudio de cohorte, ¿el riesgo relativo apoya la hipótesis?
3. En estudios experimentales, ¿cuál es la probabilidad de que los resultados sean producto del azar ("p")?
4. ¿Cuál es el intervalo de confianza?
5. ¿Se llegó a conclusiones válidas que se apoyen sólidamente en los resultados del estudio?

**Significado e impacto del estudio:** Existen trabajos de investigación que contribuyen de manera muy importante al conocimiento científico por su originalidad, porque documentan algún hecho novedoso o porque demuestra la eficacia de un nuevo tratamiento. Otros en cambio, aunque su planteamiento, metodología y resultados sean válidos, contribuyen muy poco al conocimiento, ya sea porque repiten estudios ya realizados o porque las diferencias estadísticas entre los grupos de estudio son tan pequeñas que se necesitaría tratar grandes números de pacientes para encontrar una diferencia clínica documentable.

El número de pacientes que es preciso tratar es una arma muy valiosa para interpretar los resultados de un estudio clínico y se puede utilizar tanto en los estudios de cohorte como en los ensayos clínicos.

## **CAPÍTULO VII**

### **REGULACIÓN MEXICANA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

En México, la observación de las Buenas Prácticas Clínicas ha sido adoptada dentro de la Investigación Farmacoclinica, a partir de su adaptación internacional, aunque si bien, la regulación mexicana determina que los estudios deben ser conducidos de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, no tenemos en la legislación nacional la figura de éste término. Por lo tanto la investigación científica destinada a la salud se realiza en base a los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

### **7.1. LEY GENERAL DE SALUD.**

La conducción de estudios de investigación en seres humanos se basa en leyes, normas y reglamentos oficiales vigentes del país donde se lleva a cabo el estudio. Considerando que la mayor parte de los protocolos de Investigación Clínica patrocinados por la Industria Farmacéutica son de carácter internacional, los investigadores participantes también deberán conocer y apearse a los lineamientos regulatorios emitidos por organismos internacionales, además de aquellos de índole local aplicables a cada país en donde se lleven a cabo dichos estudios.

En México, la Ley General de Salud, en su Título Quinto, Capítulo único, abarca el tema de investigación para la salud, dentro de los artículos 96 al 103.

De acuerdo con el Artículo 100 de dicho Capítulo, la investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, 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 médica.
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.
- IV. Se deberá contar 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 de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.

VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

De igual manera, dentro del Artículo 102, se determina que: Es la Secretaría de Salud quien podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuáles aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente:

- Solicitud por escrito
- Información básica farmacológica y preclínica del producto
- Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiera.
- Protocolo de investigación
- Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma. <sup>(10)</sup>

## **7.2. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.**

El Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud se basa en los principios éticos de la declaración de Helsinki. Dicho reglamento consta de 132 artículos que abarcan distintos aspectos de la investigación en seres humanos, como el consentimiento informado, la investigación en poblaciones vulnerables, la integración de Comisiones de Investigación, Bioseguridad y Ética en las Instituciones de Salud, las responsabilidades de los investigadores, seguimiento y observancia, etc. Consta de nueve Títulos divididos en Capítulos, los cuáles son referidos a continuación para su consulta:

### **Título Primero. Disposiciones Generales.**

Consta de un Capítulo, dividido en 12 artículos (Artículos 1° al 12°), en los cuáles son establecidos el alcance de éste Reglamento, así como las funciones de la Secretaría de Salud en la regulación, vigilancia y registro de la Investigación Clínica, así como la emisión de la regulación pertinente para esta actividad dentro del territorio nacional.

### **Título Segundo. Disposiciones Comunes.**

Presenta dentro de sus Cinco Capítulos y contenidos en los Artículos 13° al 60°, la regulación ética de la investigación en humanos, establece los lineamientos a seguir en la inclusión de poblaciones vulnerables en los estudios de investigación clínica y establece al Consentimiento Informado, como la única vía correcta ética y legalmente, para incluir a un sujeto humano en un estudio clínico, así como todos los requerimientos que éste documento debe cubrir. El punto central de éste apartado radica en el respeto a la integridad, bienestar y la protección de los derechos del sujeto en estudio.

### **Título tercero. De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación.**

Es dentro de éste Título, en el Capítulo dos, dentro de los Artículos 65° al 71°, donde se establece formalmente la base de la investigación de medicamentos en humanos, es decir, investigación farmacológica.

Dentro del Artículo 65° se define a la Investigación Farmacológica como las actividades científicas encaminadas al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría de Salud y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.

**Título cuarto. De la Bioseguridad de las Investigaciones.**

Se refiere a las necesidades y requisitos de control de microorganismos, recombinación genética y radiaciones dentro de las actividades de investigación para la salud en humanos.

**Título quinto. De las comisiones internas de las instituciones de salud.**

Establece dentro de sus Artículos, del 98° al 112°, los requerimientos que debe cumplir la institución dónde se realiza la investigación en humanos, respecto a la formación del Comité de Ética, así como de las responsabilidades y funciones particulares de cada miembro que lo integra.

**Título sexto. De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud.**

Compuesto de un Capítulo único, por los Artículos 113° al 120°, donde se describen las actividades a realizar por el Investigador Principal del estudio, dentro de su institución para la conducción de protocolos de Investigación Clínica.

**Título séptimo. De la investigación que incluya la utilización de animales de experimentación.**

Establece las condiciones de control para el manejo de animales de laboratorio dentro de la conducción de estudios clínicos.

**Título octavo. De las medidas de seguridad.**

Plantea las actividades a realizar por la Secretaría de Salud para evitar que se cause o se continúe causando riesgo o daño a la salud.

**Título noveno. Del seguimiento y observancia.**

Dentro de éste apartado se expresa la competencia de la Secretaría de Salud para detener cualquier actividad de investigación, cuando se contravenga alguna de las regulaciones vigentes

El Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de Investigación para la Salud establece claramente que la realización de la investigación clínica debe atender aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar del sujeto en estudio, y que para ello es necesario que los investigadores se apeguen a los principios éticos, científicos y a las normas de seguridad aceptadas generalmente. Esto cobra particular importancia para aquellos estudios multicéntricos conducidos simultáneamente en diferentes instituciones de diversos países. El apego a estándares internacionales permite unificar criterios más allá de las fronteras, garantizando la validez y credibilidad de los resultados obtenidos, así como la protección de

los sujetos participantes. Adicionalmente, la Regulación Sanitaria en materia de investigación se encuentra en continua actualización y establece nuevas regulaciones.<sup>(11)</sup>

**CAPÍTULO VIII**  
**CONCLUSIONES**

El presente trabajo realizado presenta una recopilación de la información básica mínima para conducir un Estudio de Investigación Clínica en México, teniendo en consideración la regulación vigente Nacional, así como la regulación Internacional y de los Estados Unidos (FDA). En México deben considerarse la Regulación Internacional y la Regulación FDA, debido a que la Investigación Clínica realizada dentro del territorio nacional es debida a Promotores o Patrocinadores Transnacionales.

Como resultado del presente trabajo de Investigación, se propone la siguiente guía, sustentada en la información reunida dentro de ésta tesis. Se proporciona una descripción del objetivo de cada actividad, como la documentación de cada una de las actividades es la evidencia de que se han realizado, se debe referir cada actividad con la obtención de un documento en particular, el que será emitido por el investigador y/o el promotor, revisado por los Comités Éticos Independientes, y finalmente, autorizado por la autoridad regulatoria.

<b>FASE PREVIA AL ESTUDIO CLÍNICO</b>	
Durante esta fase de planeación se deberán realizar las siguientes actividades y deberán estar documentadas en el expediente maestros del estudio, antes de que inicie formalmente el mismo.	
<b>ACTIVIDAD:</b>	<b>OBJETIVO (DOCUMENTO OBTENIDO):</b>
<b>I. Fase Exploratoria y Redacción del Protocolo del Estudio Clínico.</b>	
Folleto del Investigador	Documentar que se le ha proporcionado al investigador la información científica relevante y actual sobre el producto de investigación, es decir, el resultado de la investigación preclínica. Firma de acuerdo de confidencialidad del Investigador con la información proporcionada por el Patrocinador
Protocolo de Investigación Firmado, así como sus eventuales enmiendas y/o actualizaciones	Documentar acuerdo entre el investigador y el patrocinador con el protocolo y sus enmiendas estableciendo que se ha realizado la revisión y aceptación del protocolo. El investigador debe firmar el protocolo del estudio sólo si se está de acuerdo en realizar el mismo.

Modelo de Consentimiento Informado, incluyendo sus traducciones y actualizaciones	Documentar el consentimiento informado del paciente para participar en el estudio, evidenciando que los sujetos recibirán información apropiada por escrito (forma y contenido) para apoyar su capacidad para dar su consentimiento informado.
Aspectos financieros del estudio	Documentar el acuerdo financiero entre el investigador y el patrocinador para el estudio. Establecer un acuerdo financiero con el promotor y confirmar la situación relativa a la eventual necesidad de indemnizaciones y compensaciones a los pacientes.
Poliza de seguro y carta compromiso de indemnizar a los pacientes.	Documentar de que habrá una compensación para el participante en caso de daño relacionado con el estudio acompañada de una póliza de seguro de acuerdo con la legislación local.
Curriculum vitae y/o otros documentos relevantes evidenciando las aptitudes de investigador(es) y sub-investigador(es)	Documentar las calificaciones y elegibilidad para conducir un estudio y/o supervisar médicamente a los sujetos
<b>2. Aprobación por el Comité Ético Científico.</b>	
Aprobación del Comité de Ética Independiente (CEI) o Consejo de Revisión Institucional (CRI).	Documentar que el estudio ha sido sometido a revisión del CRI/CEI y que fue aprobado. Última versión aprobada del Protocolo de Investigación. Modelo de consentimiento Informado Manual del Investigador. En caso de FDA, Número de Identificación del Nuevo Fármaco (IND) Carta compromiso de indemnizar a los pacientes y al investigador y su equipo, en caso de que ocurran lesiones derivadas del estudio. Contrato del estudio.
Integración del Comité de Ética Independiente (CEI) o Consejo de Revisión Institucional (CRI).	Documentar que el CRI/CEI está constituido de acuerdo con la BPC

Autorización del Protocolo por las Autoridades Sanitarias locales	Documentar que se ha obtenido la autorización apropiada por parte de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) antes de iniciar el estudio en cumplimiento con el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) locales aplicable(s) y vigentes.
<b>3. Validación de Instrumentos</b>	
Certificación del laboratorio clínico donde se realizarán los exámenes, incluyendo permiso de funcionamiento, CV del director y lista de valores normales	
Procedimientos y pruebas médicas, Técnicas de laboratorio.	Documentar lo apropiado de las instalación del centro de investigación para realizar la(s) prueba(s) requerida(s) y sustentar la confiabilidad de los resultados
Valores Normales y rangos para procedimientos médicos y pruebas de laboratorio incluidas en el protocolo.	Documentar valores y/o rangos normales de las pruebas.
Certificados de análisis de los productos en Investigación.	Documentar la identidad, pureza y potencia del (de los) producto(s) en investigación que se usará(n) en el estudio
<b>4. Planteamiento</b>	
Reporte de la visita de Evaluación del Centro de Investigación.	Documentar que el sitio es adecuado para el estudio
Visita de Inicio o Apertura del Centro de Investigación	Documentar que los procedimientos del estudio han sido revisados con el investigador y con el grupo de estudio del investigador
Muestra de las etiquetas de identificación de los envases de producto de investigación	Documentar el cumplimiento con las regulaciones aplicables de etiquetado y que las instrucciones proporcionadas a los sujetos son apropiadas
Instrucciones para el manejo del producto en investigación y los materiales relacionados con el estudio.	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un almacenamiento, empaque, entrega y disposición adecuados de los productos en investigación y de los materiales relacionados con el estudio.

Registros de envío del producto en investigación al centro de investigación.	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de embarque del producto(s) en investigación y los materiales relacionados con el estudio. Permite el seguimiento del lote del producto, revisión de las condiciones de embarque y contabilidad.
<b>5. Reclutamiento de Pacientes y recolección de datos</b>	
Plan estratégico para el reclutamiento de pacientes.	
Lista maestra de aleatorización.	Documentar el método de asignación aleatoria de la población del estudio.
Procedimiento de decodificación para estudios ciegos.	Documentar como, en caso de una emergencia, se puede revelar la identidad del producto de investigación ciego sin romper el cegamiento del tratamiento de los sujetos que continúan en el estudio.
<b>DURANTE LA CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO</b>	
<b>1. Reclutamiento de Pacientes y recolección de datos</b>	
Informes de visitas de monitoreo.	Documentar las visitas al lugar del estudio y los hallazgos por parte del monitor
Comunicaciones relevantes que no sean de las visitas al sitio del estudio.	Documentar cualquier acuerdo o discusión significativo relacionado con la administración del estudio, violaciones al protocolo, conducción del estudio, reporte de eventos adversos (EA), cartas y minutas.
Formularios de Consentimientos Informados firmados.	Documentar que el consentimiento se ha obtenido de acuerdo con la BPC y el protocolo y ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el estudio.
Lista de selección de sujetos.	Documentar la identificación de los sujetos que fueron incluidos en la selección pre-tratamiento.

Lista de códigos de identificación de sujetos.	Documentar que el investigador/institución mantiene una lista confidencial de nombres de todos los sujetos asignados a los números del estudio al ser incluidos en el mismo. Permite al investigador/institución revelar la identidad de un sujeto. Permite la identificación de los sujetos incluidos en el estudio en caso de que se requiera de seguimiento. La lista deberá conservarse de manera confidencial y durante el tiempo acordado
Lista de inclusión de sujetos.	Documentar la inclusión cronológica de los sujetos por número del estudio
Establecimiento de los Documentos Fuente.	Documentar la existencia del sujeto y comprobar la integridad de los datos del estudio recolectados. Incluir los documentos originales relacionados con el estudio, con el tratamiento médico y antecedentes del sujeto
Notificación del investigador al promotor sobre eventos adversos serios	Documentar la notificación del investigador al patrocinador de la aparición de eventos adversos serios e informes relacionados
Notificación del Investigador a la(s) autoridad(es) regulatoria(s).	Notificación por parte del investigador, cuando sea el caso, a las autoridades regulatorias y al (a los) CRI(s)/CEI(s) sobre reacciones medicamentosas adversas serias o inesperadas y de alguna otra información de seguridad.
<b>CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO</b>	
El cierre del estudio puede realizarse solamente cuando el monitor ha revisado tanto los archivos del investigador/institución y los del patrocinador y ha confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos apropiados.	

Contabilidad de los productos de utilizados en el centro de investigación.	Documentar que el (los) producto(s) en investigación se ha(n) utilizado de acuerdo con el protocolo. Documentar la contabilidad final del (de los) producto(s) en investigación recibido(s) en el sitio del estudio, entregado(s) a los sujetos, regresado(s) por los sujetos y regresado(s) al patrocinador
Hoja de firmas.	Documentar firmas e iniciales de todas las personas autorizadas para registrar datos y/o correcciones en los FRCs
Registro de muestras biológicas en retención.	Documentar la localización e identificación de las muestras retenidas si se necesitan repetir las pruebas
Certificado de Auditorías	Documentar que se realizó una auditoría
Informe final del monitoreo y cierre del estudio.	Documentar que todas las actividades requeridas para el cierre del estudio están completas y que las copias de los documentos esenciales están en los archivos apropiados
<b>2. Informe final.</b>	
Informe final del Investigador al CEI o CRI y Autoridades Regulatorias.	Documentar la terminación del estudio.
Informe del estudio clínico	Documentar los resultados e interpretación del estudio

Los expedientes maestros del estudio deberán establecerse al inicio del mismo, tanto en el sitio del investigador/institución como en las oficinas del patrocinador. Cualquiera o todos los documentos mencionados en esta guía pueden ser sujetos a y deberán estar disponibles para ser auditados por el patrocinador y a una inspección por parte de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) Local(es) e Internacional(es).

La Guía aquí establecida proporciona las bases necesarias para que el profesional de la Salud establezca los lineamientos a seguir en la conducción de Investigación realizada en seres humanos, es decir, realice Investigación Médica o Clínica, de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, regulaciones vigentes y códigos éticos internacionales, ya que dentro de la misma guía, se consideran todos los aspectos a vigilar en el Estudio Clínico, para dar como resultado final, la aprobación del nuevo producto o de su uso terapéutico para un padecimiento

específico. Dentro del presente trabajo, se cuenta con distintas tablas que presentan en forma práctica los puntos necesarios a cubrir en la conducción de los Estudios Clínicos, su orden cronográfico y la importancia de cada uno de ellos.

La presente Guía establece que el aspecto que merece mayor atención dentro del estudio clínico lo constituye el paciente o sujeto en el estudio, centra su atención en el cuidado y observación de sus derechos y protección.

Los estudios realizados sin aprobación por un Comité de Ética, inclusión de pacientes sin su consentimiento voluntario, recopilación de datos incorrecta, reclutamiento inapropiado de pacientes, análisis sesgado de los resultados, y el registro fraudulento de los datos son sólo unos pocos ejemplos que reflejan la importancia de conocer y aplicar los conceptos de la Buena Práctica Clínica en la investigación médica.

Día con día somos testigos de nuevos avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, a pesar de los logros obtenidos, aún queda camino por recorrer. La ciencia y la tecnología progresan más rápido que la Bioética y el Siglo XXI aporta nuevos dilemas éticos, legales y sociales como la manipulación del genoma humano, cuando aún no hemos resuelto satisfactoriamente los viejos dilemas de la eutanasia, el aborto o la donación y transplante de órganos.

Todos somos responsables de no repetir las tragedias del pasado en "nombre de la ciencia". En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

En el desarrollo de ésta Guía se estableció la importancia de asegurar la Calidad de la información obtenida del Estudio Clínico, es decir, su validez científica y ética, es aquí donde sobresale el perfil del Químico Farmacéutico Biólogo que, al contar con un respaldo amplio en materia del campo de la Salud, con conocimientos farmacológicos, fisiológicos y clínicos, al mismo tiempo que con una profunda visión de la Calidad, lo convierten en un elemento muy importante dentro del equipo de Investigación Clínica, campo muy prometedor para el profesional Farmacéutico que no se ha explotado abiertamente y que permanecía privativo para Médicos.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- (1) Greenberg, Raymond S., Epidemiología Médica. El Manual Moderno. México, D.F., 1995.
  - (3) Código de Nütreberg. Juicios Criminales de Guerra, 1948
  - (4) Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonization Tripartite Guideline, 1996
  - (7) Rodríguez, Guillermo, Manual de Investigación Clínica. ICIC, San José de Costa Rica, 1999.
  - (9) Hutchinson, David, Guía Práctica de GCP para Investigadores, PENTAFARMA, España, 1993
  - (10) Ley General de Salud, México. 2001
  - (11) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, México.
  - (12) Rosales Cortes, Melissa. Tesis: Propuesta de un Protocolo de Investigación Clínica para la Evaluación de la Eficacia y Seguridad de Tamoxifeno y Raloxifeno en la Prevención de Cáncer de Seno en Mujeres Postmenopáusicas. 2001, Facultad de Química, UNAM.
  - (13) Churchill Livingston. Farmacovigilancia: Una responsabilidad compartida. Glaxo/Alhambra Longman, S.A., 1992
  - (16) Practical Guide to GCP for investigator. Brookwood Medical Publication.
  - (17) ICH 5, Background Papers, November 2000. The fifth international conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
  - (18) Norma Oficial Mexicana NOM-177SSA1-1998
  - (19) Adverse Event Monitoring, Pharmaceutical Regulatory Education, Pfizer. No. L.A., 1998.
  - (20) Clinical Monitoring, Pharmaceutical Regulatory Education. Pfizer. No. L.A., 1998.
  - (21) Ginsber D., Whitaker. The Investigator's Guide to Clinical Research. Boston, 1997
- 
- (2) Direcciones Electrónicas:  
<http://www.fda.gov>
  - (5) GCP's: <http://www.fda.gov/cder/guidance>
  - (6) World Medical Association Declaration of Helsinki: [http://www.wma.net/e/policy/17-c\\_e.html](http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html)
  - (8) ICH's Guidelines: <http://www.iffma.org/ich1.html>
  - (14) The Declaration of Helsinki revised by the World Medical Organisation, Edimburgh 2000: <http://www.utoronto.ca/cjp/Global3.htm>
  - (15) Jewish Virtual Library: <http://www.us-israel.org/jsource/biotech/twenty1.html>

**APÉNDICES**

## APÉNDICE A.

### CÓDIGO DE NÜREMBERG

**PRIMERO.** y más importante derecho es que el consentimiento voluntario del ser humano como sujeto, es absolutamente esencial. Si el sujeto no puede dar ese consentimiento el derecho se pasa al representante legal del sujeto o sus padres, si el sujeto es un menor de edad. Es decir, que la persona involucrada debe de tener la capacidad legal para dar su consentimiento; situado de tal manera para ejercer su derecho libre de coacciones, sin la interferencia de ningún elemento de fuerza, fraude, engaño, presión, u otra forma ulterior de forzar o coaccionar; y debe de tener el suficiente conocimiento y comprensión de los temas involucrado para poder tomar una decisión adecuada. El sujeto debe de tener toda la información comprensible sobre la naturaleza, duración, y propósito del experimento; los métodos y procedimientos con que se va a conducir el experimento; todas las molestias, inconveniencias, y daños razonables esperados; los efectos sobre su salud o persona que puedan derivarse de su participación en el experimento.

La responsabilidad de averiguar sobre la calidad del informe de consentimiento es de la persona que inicia, maneja o participa en el experimento.

**SEGUNDO.** El experimento debe de aportar buenos resultados a la sociedad, no alcanzables por otros métodos o formas de estudio y no debe de ser de naturaleza causal o innecesaria.

**TERCERO.** El experimento debe de estar diseñado y basado en los resultados de experimentos y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema bajo el estudio en los que los resultados anticipados justifican la ejecución del experimento.

**CUARTO.** El experimento debe de ser conducido de manera tal, que evite el sufrimiento físico y mental.

**QUINTO.** No debe de realizarse ningún experimento donde hay una razón para creer que pueda ocurrir muerte o daño incapacitante, solamente, tal vez, en los experimentos donde los médicos también sirven como participantes.

**SEXTO.** El grado de riesgo a tomar no debe de exceder el grado determinado por la importancia humanitaria del problema resuelto por el experimento.

**SÉPTIMO.** Se deben de tomar todas las precauciones para proteger a los sujetos contra cualquier posibilidad de daño, incapacidad o muerte.

**OCTAVO.** El experimento debe ser dirigido por científicos calificados. Es un requisito que ellos ofrezcan un alto nivel de experiencia y cuidado durante las etapas del experimento.

**NOVENO.** Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe de tener la libertad para salirse del experimento en cualquier momento, si ha llegado a un estado físico o mental donde continuar el experimento parece imposible.

**DÉCIMO.** Durante el curso del experimento, el científico encargado debe de estar preparado para terminar el experimento en cualquier etapa, si tiene alguna razón para creer, ya sea por el ejercicio de buena fe, por su habilidad superior o por su juicio cuidadoso requerido, que de continuar con el experimento probablemente resulte en daño, incapacidad o muerte del sujeto.

## **APÉNDICE B.**

### **LA DECLARACIÓN DE HELSINKI**

**Recomendaciones para guiar a los médicos en investigación biomédica que involucra a sujetos humanos.**

Adoptada por la 18<sup>o</sup> Asamblea Médica Mundial  
Helsinki, Finlandia, junio de 1964,

y enmendada por:

- la 290 Asamblea Médica Mundial, Tokyo, Japón, octubre de 1975;
- la 350 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983;
- la 410 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989;
- la 480 Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre de 1996

y la Asamblea Médica Mundial, Washington, EUA, octubre de 2000.

### **INTRODUCCIÓN.**

Es la misión del médico proteger la salud de la gente. Su conocimiento y conciencia están dedicados a cumplir esta misión.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial obliga al médico con las palabras "La salud de mi paciente será mi primera consideración" y el Código Internacional de Ética Médica declara que "Un médico sólo actuará a favor de los intereses del paciente al proveer atención médica que podría detener el efecto de debilitar la condición física y mental de los pacientes".

El propósito de la investigación biomédica que involucra a sujetos humanos debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de la enfermedad.

En la práctica médica actual, la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o profilácticos involucran peligros. Esto se aplica especialmente a la investigación biomédica.

El avance médico se basa en investigación que en última instancia debe descansar en parte en experimentación que involucra a sujetos humanos.

En el campo de la investigación biomédica, hay que reconocer una distinción fundamental entre la investigación médica cuya meta es esencialmente diagnóstica o

terapéutica para el paciente, y la investigación médica cuyo objeto esencial es puramente científico sin implicar un valor diagnóstico o terapéutico directo para la persona sometida a la investigación.

Hay que ejercer cuidado especial en la realización de investigación que puede afectar el ambiente y hay que respetar el bienestar de los animales utilizados para la investigación.

Ya que es esencial que se apliquen los resultados de los experimentos de laboratorio a seres humanos para avanzar el conocimiento científico y para ayudar a una humanidad que sufre, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como guía para cada médico en investigación biomédica que involucra a sujetos humanos. Deberán mantenerse bajo revisión en el futuro. Se debe enfatizar que las normas según lo elaborado sólo son una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no están eximidos de las responsabilidades criminales, civiles y éticas bajo las leyes de sus propios países.

## **I. PRINCIPIOS BÁSICOS**

- A. La investigación médica que involucra a sujetos humanos debe conformarse a los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentación de laboratorio y en animales realizada adecuadamente y en un conocimiento cabal de la literatura científica.
- B. El diseño y la realización de cada procedimiento experimental que involucra a sujetos humanos deberían estar claramente formulados en un protocolo experimental que deberá ser transmitido para consideración, comentario y guía a un comité especialmente nombrado independiente del investigador y el patrocinador siempre que este comité independiente se conforme a las leyes y los reglamentos del país en el cual se realiza el experimento de investigación.
- C. La investigación biomédica que involucra a sujetos humanos sólo deberá ser realizada por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de una persona médica clínicamente competente. La responsabilidad por el sujeto humano siempre debe descansar en una persona médicamente calificada y nunca descansar en el sujeto de la investigación, aunque el sujeto haya dado su consentimiento.
- D. No se puede realizar investigación biomédica que involucra a sujetos humanos legítimamente si la importancia del objetivo no está en proporción con el riesgo inherente para el sujeto.
- E. Cada proyecto de investigación biomédica que involucra a sujetos humanos deberá estar precedido por una evaluación cuidadosa de los riesgos predecibles en comparación con

los beneficios previsibles para el sujeto u otros. La preocupación por los intereses del sujeto siempre deberá prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

F. Siempre hay que respetar el derecho del sujeto de investigación a proteger su integridad. Se deberá tomar todas las precauciones posibles para respetar la privacidad del sujeto y minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental del sujeto y en la personalidad del sujeto.

G. Los médicos deberán abstenerse de participar en proyectos de investigación que involucran a sujetos humanos salvo que se crea que los peligros involucrados son predecibles. Los médicos deberán suspender cualquier investigación si se descubre que los peligros pesan más que los posibles beneficios.

H. El médico está obligado a conservar la precisión de los resultados en la publicación de su investigación. No se deberá aceptar para la publicación informes de experimentación que no estén de acuerdo con los principios establecidos en esta declaración.

I. En cualquier investigación sobre los seres humanos, cada posible sujeto deberá estar informado adecuadamente acerca de las metas, los métodos, los beneficios previstos y los posibles peligros del estudio así como las molestias que puede conllevar. Se le deberá informar que tiene la libertad de abstenerse de participar en el estudio y que tiene la libertad de retirar su consentimiento a participar en cualquier momento. El médico entonces deberá obtener el consentimiento informado dado libremente por el sujeto, preferentemente por escrito.

J. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico deberá ejercer un cuidado especial si el sujeto está en relación de dependencia con él o pueda consentir bajo coacción. En ese caso el consentimiento informado deberá ser obtenido por un médico que no esté participando en la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.

K. En caso de incompetencia legal, se deberá obtener el consentimiento informado del tutor legal según la legislación nacional. Donde la incapacidad física o mental imposibilita la obtención del consentimiento informado, o cuando el sujeto sea menor, el permiso del pariente responsable reemplaza el del sujeto según la legislación nacional.

Quando el niño menor puede de hecho dar su consentimiento, se deberá obtener el consentimiento del menor además del consentimiento del tutor legal del menor.

L. El protocolo de investigación siempre deberá contener una declaración de las consideraciones éticas involucradas y deberá indicar que se cumple con los principios enunciados en esta Declaración.

## **II. INVESTIGACIÓN MÉDICA COMBINADA CON ATENCIÓN PROFESIONAL (Investigación Clínica)**

- A. En el tratamiento de la persona enferma, el médico deberá tener la libertad de utilizar una nueva medida diagnóstica y terapéutica, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
- B. Se deberá pesar los posibles beneficios, peligros y molestias de un nuevo método contra las ventajas de los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos actuales.
- C. En cualquier estudio médico, cada paciente, incluyendo los de un grupo testigo, de haberlo, deberá tener asegurados los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos probados. Esto no excluye el uso de un placebo inerte en estudios donde no existe ningún método diagnóstico o terapéutico probado.
- D. La negación del paciente a participar en un estudio no deberá interferir nunca con la relación entre el médico y el paciente.
- E. Si el médico considera que es esencial no obtener el consentimiento informado, se deberá declarar las razones específicas por esta propuesta en el protocolo experimental para su transmisión al comité independiente. (I,B)
- F. El médico podrá combinar la investigación médica con la atención profesional, siendo el objetivo la adquisición de nuevo conocimiento médico, sólo en la medida que la investigación médica esté justificada por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

## **III. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA NO TERAPÉUTICA QUE INVOLUCRA A SUJETOS HUMANOS (Investigación Biomédica No Clínica)**

- A. En la aplicación puramente científica de la investigación médica llevada a cabo en un ser humano, es el deber del médico seguir siendo el protector de la vida y la salud de aquella persona en la cual se está realizando la investigación biomédica.
- B. Los sujetos deberán ser voluntarios, ya sea personas sanas o pacientes para quienes el diseño experimental no esté relacionado con la enfermedad del paciente.
- C. El investigador o el equipo investigador deberá suspender la investigación si a su juicio podría, de continuarse, ser nociva para el individuo.
- D. En la investigación del hombre, el interés de la ciencia y la sociedad nunca deberá tomar precedencia sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.

## APÉNDICE C.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del protocolo:**  
**Número del protocolo:**  
**Fecha del protocolo:**  
**Patrocinador:**  
**Investigador:**  
**Centro:**

Usted ha sido invitado a participar en un Estudio de Investigación y deseamos hacerle saber que esta es una decisión completamente voluntaria. Puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin que por eso pierda ninguno de los beneficios médicos que le corresponden. Durante el estudio podrá o no recibir algún beneficio del medicamento en investigación. Esta investigación nos posibilitará ayudar a otros pacientes en el futuro.

- 1. Finalidad de este estudio de investigación**
- 2. Duración de este estudio de investigación**
- 3. Explicación de los procedimientos a seguir**
- 4. Riesgos o molestias para el paciente**
- 5. Beneficios y compensaciones**

Los costos de todas las pruebas, exámenes y atención médica requeridos como parte de este estudio le serán brindados sin ningún costo. Usted podrá o no responder en forma favorable al tratamiento, pero otras personas podrán beneficiarse de las conclusiones generales obtenidas en este estudio.

- 6. Otros tratamientos alternativos que se encuentran disponibles**
- 7. Tratamiento médico de los efectos adversos**
- 8. Confidencialidad de los registros**

## 9. Terminación del estudio

Usted es libre de retirar su consentimiento y discontinuar su participación en este estudio en cualquier momento que así lo decida. Debe informar inmediatamente sobre esta decisión a su médico, de modo que puedan realizarse los exámenes clínicos y de laboratorio finales necesarios para el estudio. Su decisión de no participar o abandonar su participación en el estudio en cualquier momento a partir del comienzo, no afectará su atención médica posterior.

## 10. Información disponible

En caso de emergencia, Usted deberá concurrir a la sala de emergencia de algún hospital o centro de salud e informar que se encuentra participando en un estudio de investigación para el tratamiento de \_\_\_\_\_ (De acuerdo con lo que se le ha explicado para la atención de Eventos Adversos Serios).

## 11. Consentimiento para participar en el estudio

He leído, o me ha sido leída la información precedente antes de firmar este consentimiento informado. Se me ha permitido la posibilidad de efectuar preguntas y he recibido respuestas que las satisfacen por completo. Si decido no participar o si discontinúo mi participación en este estudio, no recibiré ninguna sanción ni cederé ninguno de mis derechos legales. Decido voluntariamente tomar parte de este estudio.

He recibido una copia de este consentimiento informado.

Nombre del paciente (en imprenta)

Firma del paciente

Fecha (escrita por el paciente)

Investigador o persona que da la información

Firma del investigador

Fecha (escrita por el investigador)

Testigo (Nombre completo)

Firma y Fecha (escrita por el testigo)

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Testigo (Nombre completo)

\_\_\_\_\_  
Firma y Fecha (escrita por el testigo)

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Dirección

El abajo firmante es representante legal o padre de \_\_\_\_\_  
el paciente en el estudio descrito, y consiente su participación en esta investigación,  
entendiendo y aceptando los contenidos de este consentimiento informado en representación  
del paciente.

\_\_\_\_\_  
Firma del representante legal o padre

\_\_\_\_\_  
Fecha

## **APÉNDICE D.**

### **PROCEDIMIENTOS PARA LOS INFORMES DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

#### **INTRODUCCIÓN**

Se han de seguir los procedimientos para los informes de Acontecimientos Adversos descritos en este apéndice durante la realización de este protocolo.

Si hay preguntas acerca de los informes de los acontecimientos adversos, se puede contactar al colega o representante de PATROCINADOR que monitorea el sitio o un Colega Clínico/Médico de PATROCINADOR cuyo nombre, dirección y número de teléfono aparezca en la portada de este protocolo.

#### **ÍNDICE**

##### **1. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DURANTE EL ESTUDIO**

##### **2. DEFINICIONES**

- 2.1. Atributos de los acontecimientos adversos
  - 2.1.1. Señales y síntomas surgidos del tratamiento (TESS)
  - 2.1.2. Acontecimientos adversos graves
  - 2.1.3. Intensidad
  - 2.1.4. Relación con el fármaco del estudio - evaluación del médico
  - 2.1.5. Resultado clínico

##### **3. REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

- 3.1. Condición preexistente
- 3.2. Falta de eficacia
- 3.3. Acontecimiento adverso de laboratorio clínico
- 3.4. Hospitalización o cirugía/procedimiento
- 3.5. Muerte
- 3.6. Hallazgos de la exploración física general

##### **4. NOTIFICACIÓN DEL PATROCINADOR**

- 4.1. Acontecimientos adversos que deben ser notificados inmediatamente
- 4.2. Otros acontecimientos adversos
- 4.3. Periodo de seguimiento

## **1. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DURANTE EL ESTUDIO**

El investigador o coordinador del estudio observará y hará preguntas en forma no específica a cada sujeto/paciente en cada visita durante línea base, tratamiento del estudio y seguimiento definido por el protocolo por cualquier acontecimiento adverso (AE) nuevo o continuado desde la visita anterior. Todo AE nuevo o que cambie en naturaleza, frecuencia o intensidad referido por el sujeto/paciente o su cuidador u observado por el investigador o el coordinador del estudio después de que el consentimiento informado haya sido firmado será registrado en el Formulario de informe de caso (CRF) para AE.

El investigador revisará los resultados de las pruebas de laboratorio clínico en forma oportuna al recibirlos del laboratorio. Aquellos resultados que cumplan la definición de AE de la Sección 3.3 de este apéndice serán registrados en el CRF para AE y serán tratados según estos procedimientos administrativos para comunicar AE.

El investigador revisará los medicamentos concomitantes tomados por el sujeto/paciente. Se referirá el AE que llevó a la administración de cualquier medicamento concomitante nuevo (no especificado en el protocolo) en el CRF para AE.

## **2. DEFINICIONES**

### **Condición preexistente**

Una condición preexistente es una que está presente al iniciarse el tratamiento del estudio.

### **Línea de base**

Definida por el Grupo Terapéutico para cada programa.

### **Acontecimiento adverso**

Cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administra un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un AE puede ser cualquier señal desfavorable y no intencional (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociado en el tiempo con el uso de un producto medicinal (experimental), esté relacionado o no con el producto medicinal (experimental).

### **Acontecimiento adverso relacionado**

Un AE donde existe una posibilidad razonable de que la experiencia pueda haber sido ocasionada por el fármaco (también se considera que Desconocido está relacionado).

### **Acontecimiento adverso grave (SAE)**

Cualquier acontecimiento adverso que ocurre con cualquier dosis y que tiene cualquiera de los siguientes resultados:

- Muerte;
- Acontecimiento adverso con amenaza de muerte;
- Hospitalización o prolongación de una hospitalización existente;
- Discapacidad/incapacidad persistente o significativa;
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento; y
- Acontecimiento médicamente significativo (incluye anomalías de laboratorio).

Es posible que los acontecimientos médicamente significativos no conlleven una amenaza de muerte inmediata ni resulten en muerte u hospitalización, pero pueden poner en peligro al paciente o pueden requerir una intervención para evitar uno de los resultados que figuran en la definición anterior. Los ejemplos de tales acontecimientos incluyen tratamiento intensivo en una sala de emergencia o en el hogar por broncoespasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones que no resultan en hospitalización; o el surgimiento de dependencia de un fármaco o abuso de un fármaco, o anomalías de laboratorio.

Las siguientes hospitalizaciones no se consideran SAE:

- Para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos electivos para una condición preexistente;
- Para la terapia de la(s) enfermedad(es) diana del estudio si el protocolo explícitamente previó y definió los síntomas o episodios;
- Para la medición de la eficacia del estudio, según lo definido en el protocolo.

### **Acontecimiento adverso con amenaza de muerte**

Cualquier acontecimiento adverso que pone al paciente o peligro, a juicio del investigador, en peligro inmediato de muerte por la reacción ocurrida, es decir que no incluye una reacción que, de haber ocurrido en una forma más severa, podría haber ocasionado la muerte.

### **Acontecimiento adverso imprevisto**

Cualquier acontecimiento adverso cuya especificidad o severidad no sea compatible con el Folleto del investigador actual. Por ejemplo, bajo esta definición, una necrosis hepática estaría imprevista (por motivo de mayor severidad) si el Folleto del investigador sólo se refiriera a enzimas hepáticas elevadas o hepatitis.

Asimismo, un tromboembolismo cerebral y vasculitis cerebral estarían imprevistos (por motivo de mayor especificidad) si el Folleto del investigador sólo enumerara accidentes vasculares cerebrales, según lo utilizado en esta definición, se refiere a un AE que no se haya

observado anteriormente (p.ej., incluido en el Folleto del investigador) antes que la perspectiva de que tal experiencia no se esperara por las propiedades farmacológicas del producto farmacéutico.

### **Acontecimiento adverso de laboratorio clínico**

Una anomalía de laboratorio clínico que se considera un AE si ha sido confirmada por un mínimo de 1 prueba repetida y que sugiere una enfermedad y/o toxicidad de un órgano de una severidad que requiera un manejo activo, p.ej., cambio de dosis, suspensión del fármaco, seguimiento más frecuente, investigación diagnóstica, etc.

### **Señales y síntomas surgidos del tratamiento (TESS)**

Cualquier AE que no haya sido evidente durante la línea base definida por el protocolo del estudio o que aumente en intensidad o frecuencia, o que cambie de naturaleza durante el tratamiento.

### **Acontecimiento adverso postratamiento**

Cualquier AE que ocurre después de suspendido el tratamiento del estudio. Se definirán el seguimiento postratamiento y los acontecimientos adversos postratamiento de interés para el estudio por protocolo.

### **Falta de eficacia**

Un empeoramiento de la enfermedad estudiada o falta de efecto deseado del fármaco del estudio (no referido como AE si está definido como parámetro de eficacia en el protocolo).

## **2.1. Atributos de los acontecimientos adversos**

### **2.1.1. Señales y síntomas surgidos del tratamiento (TESS)**

Cualquier condición/diagnóstico que cumpla la definición de un acontecimiento de TESS se registra como tal en el CRF para AE.

### **2.1.2. Acontecimientos adversos serios**

Todos los SAE, según lo definido en la Sección 2, deben ser notificados inmediatamente al Patrocinador dentro de las 24 horas de haber llegado por primera vez el acontecimiento al conocimiento del Investigador (ver la Sección 4.1 de este apéndice).

Si existe una excepción a la definición de los SAE, está descrita en el protocolo.

### **2.1.3 Intensidad**

Se utilizan los siguientes criterios para evaluar la intensidad de cada AE:

- *Leve*: El sujeto/paciente está consciente de la señal o el síntoma, pero puede tolerarlo fácilmente.
- *Moderado*: El sujeto/paciente tiene suficiente molestia como para ocasionar una interferencia o un cambio en las actividades habituales.
- *Severo*: El sujeto/paciente está incapacitado y no puede trabajar ni participar en muchas de o todas sus actividades habituales.

**Nota:** Para los estudios oncológicos, en lugar de estos criterios se puede utilizar criterios de codificación normalizados según lo definido en el protocolo.

### **2.1.4. Relación con el fármaco del estudio - evaluación del médico**

Hay 6 categorías para la evaluación del médico de la relación causal entre el fármaco del estudio y un AE:

Evaluación del médico	Relación causal notificada a las agencias regulatorias
Definitivamente	Sí
Probablemente	Sí
Posiblemente	Sí
Improbable	No
Definitivamente no	No
Desconocido*	Sí (es decir, se interpreta como Aposiblemente@ relacionado)

\*Información insuficiente o indeterminable, también

### **2.1.5. Resultado clínico**

Se utilizan las siguientes categorías para evaluar el resultado clínico de cada AE:

- *Recuperado (con o sin efectos residuales)*:  
El sujeto/paciente se ha recuperado plenamente del AE con o sin efectos residuales observables.
- *No recuperado todavía*:

El sujeto/paciente todavía está bajo tratamiento por los efectos residuales del AE original. Esto no incluye tratamiento de condiciones preexistentes incluyendo la indicación para el fármaco del estudio.

- *Fallecido debido a este acontecimiento adverso*
- *Fallecido por otras causas*
- *Desconocido*
- *Cirugía/procedimiento*

### **3. REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

#### **3.1. Condición preexistente**

Se deberá comunicar una condición preexistente como un AE si la frecuencia, intensidad o naturaleza de la condición empeora durante el tratamiento del estudio.

#### **3.2. Falta de eficacia**

No se deberá comunicar como AE señales o síntomas definidos en el protocolo como falta de eficacia o recabados como parámetros de eficacia.

#### **3.3. Acontecimiento adverso de laboratorio clínico**

Se deberá comunicar una anomalía de laboratorio clínico como AE sólo si se cumplen las condiciones definidas en la Sección 2.

#### **3.4. Hospitalización o cirugía/procedimiento**

Cualquier AE que resulta en hospitalización (es decir, el sujeto/paciente es internado y no sólo tratado en una sala de emergencia) deberá ser comunicado como un SAE salvo indicación contraria específica en el protocolo. Se deberá comunicar toda condición/diagnóstico responsable por cirugía/procedimiento como AE si cumple los criterios para un AE. La cirugía/el procedimiento en sí será comunicado como Resultado Clínico del acontecimiento subyacente.

Se comunican como SAE los acontecimientos que prolongan cualquier hospitalización.

### **3.5. Muerte**

Se deberá comunicar la causa de muerte como AE. La muerte no deberá ser comunicada como AE sino como Resultado Clínico. La única excepción es AMuerte Repentina@ cuando se desconoce la causa de muerte, que se comunica como AE con muerte como el Resultado Clínico.

### **3.6. Hallazgos de la exploración física general**

Se deberá registrar en el CRF de antecedentes médicos generales todo hallazgo clínicamente significativo durante la fase selectiva. Después de que se haya firmado el documento de consentimiento informado, se deberá documentar como tal todo hallazgo clínicamente significativo que cumpla la definición de un AE.

## **4. NOTIFICACIÓN DEL PATROCINADOR**

Todos los AE que ocurran en cualquier momento del estudio incluyendo el período de postratamiento según lo definido en el protocolo deberán registrarse en los CRF del sujeto/paciente.

### **4.1. Acontecimientos adversos inmediatamente notificables**

Si un AE cumple la definición de Grave (ver la Sección 2 de este apéndice), es *inmediatamente notificable*. El investigador deberá ponerse en contacto con PATROCINADOR por teléfono o fax dentro de 24 horas y deberá enviar un informe escrito al Colega Clínico/Médico lo más pronto posible. Además, el investigador deberá completar un CRF para AE. Si ocurre un SAE, el investigador podrá retirar al sujeto/paciente del estudio a discreción del investigador mientras toma la medida de seguimiento apropiada.

El Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de PATROCINADOR es la base de datos que utiliza PATROCINADOR para recabar información sobre los SAE de todos los estudios. Para cada AE inmediatamente notificable, el monitor del sitio deberá completar un formulario del Sistema de Notificación con la ayuda del investigador/personal del sitio, describiendo lo que se conoce acerca del acontecimiento y su manejo. El investigador deberá firmar una copia del formulario del Sistema de Notificación completado y deberá archivarlo en el sitio del estudio.

El formulario del Sistema de Notificación es además del CRF para AE estándar, no en lugar de él. Deberá resolverse toda discrepancia entre el CRF para AE estándar completado y el

formulario del Sistema de Notificación cuando se evalúa el acontecimiento y deberá resolverse antes de presentar el CRF para AE a PATROCINADOR.

Se deberá proveer los informes de seguimiento y un CRF para AE a PATROCINADOR dentro de los 10 días hábiles que siguen al informe del SAE.

#### **4.2 Otros acontecimientos adversos**

Los AE que no sean inmediatamente notificable según las definiciones en este apéndice sólo serán registrados en el CRF para AE estándar. Estos formularios serán recogidos por el patrocinador una vez resuelto el acontecimiento o, si el acontecimiento continúa, en intervalos de aproximadamente 12 a 16 semanas hasta que termine el AE o si el AE no termina, hasta que el sujeto/paciente complete el estudio o el período de seguimiento especificado por el protocolo.

#### **4.3 Período de seguimiento**

Para los SAE, el sujeto/paciente debe permanecer bajo observación hasta que el SAE se haya calmado o estabilizado y que todos los valores y hallazgos patológicos graves hayan vuelto a la normalidad o se hayan estabilizado.

No se recabará la información del seguimiento para AE no recuperados todavía o continuados no severos salvo que haya períodos específicamente escritos en el protocolo.

## **APÉNDICE E**

### **PROCEDIMIENTOS DE DOCUMENTACIÓN.**

#### **INTRODUCCIÓN**

Este apéndice provee información necesaria para administrar este estudio en cumplimiento de GCP's globales, reglamentos gubernamentales y la política y los procedimientos de PATROCINADOR.

Si hay preguntas en cuanto a la realización del estudio, contactar a uno de los Colegas Clínicos/Médicos de PATROCINADOR cuyo nombre, dirección y número de teléfono aparezcan en la hoja de firmas de este protocolo.

El hecho de firmar la portada del protocolo, así como cualquier enmienda y suplemento adicionales, y el Acuerdo de estudio clínico confirma que:

- Se ha recibido información apropiada acerca del fármaco del estudio;
- Se ha leído y entendido el protocolo y los apéndices;
- Se acuerda realizar el estudio según las disposiciones del protocolo y los reglamentos aplicables;
- Se reconoce que PATROCINADOR es propietaria de los datos y resultados obtenidos por la realización de este protocolo; y
- Se acuerda mantener la confidencialidad de cierta información.

#### **ÍNDICE**

##### **1. PROCEDIMIENTOS DE DOCUMENTACIÓN**

1.1. Información requerida por PATROCINADOR para la revisión reglamentaria

1.1.1. Antes de iniciar el estudio

1.1.1.1. Estudios realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental estadounidense (IND)

1.1.1.2. Estudios no realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental estadounidense (IND)

1.1.2. Durante el estudio

1.1.3. Fin del estudio

- 1.1.4. Retención de la documentación del estudio
- 1.2. Pautas para registrar datos en los Formularios de informe de caso
- 1.3. Revisión de los Formularios de informe de caso
- 1.4. Responsabilidad del investigador por las provisiones de fármacos clínicos
  - 1.4.1. Recepción de las provisiones de fármacos clínicos
  - 1.4.2. Almacenamiento
  - 1.4.3. Distribución de las provisiones de fármacos clínicos
  - 1.4.4. Devolución de las provisiones de fármacos clínicos

## **1. PROCEDIMIENTOS DE DOCUMENTACIÓN**

### **1.1. Información requerida por PATROCINADOR para la revisión reglamentaria**

Este estudio no comenzará en ningún país hasta que los requisitos de PATROCINADOR y para aprobación reglamentaria hayan sido satisfechos para ese país. El investigador principal debe proveer los siguientes documentos e información a PATROCINADOR:

#### **1.1.1. Antes de iniciar el estudio**

##### **1.1.1.1. Estudios realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental estadounidense (IND)**

- Protocolo firmado (y enmiendas/agregados, de aplicarse);
- Una Declaración del Investigador de FDA (formulario FDA 1572) firmada para cada investigador principal e investigador co-principal;
- Curriculum vitae actual para el investigador principal, los co-investigadores principales y los subinvestigadores enumerados en los 1572;
- Gamas de referencia de laboratorio actuales y fechadas para todos los laboratorios enumerados en los 1572;
- Certificaciones de laboratorio actuales y fechadas para todos los laboratorios enumerados en los 1572;
- Aprobaciones de IRB o EC del protocolo del estudio; enmiendas/agregados, donde se apliquen; ICD y avisos utilizados para reclutar pacientes, de aplicarse. Las aprobaciones de IRB/EC deberán incluir una referencia específica al documento aprobado, el nombre

formal de la IRB o el EC que otorga la aprobación y la firma del presidente de la IRB o el EC o la persona designada por él. Si la IRB o el EC examinó un bosquejo específico o resumen del protocolo preparado por el investigador en lugar del protocolo completo, también se deberá proveer una copia del documento realmente examinado a PATROCINADOR.

- CSA firmado.

#### **1.1.1.2. Estudios no realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental estadounidense (IND)**

- Protocolo firmado (y enmiendas/agregados, de aplicarse);
- Aprobaciones de IRB o EC del protocolo del estudio; enmiendas/agregados, donde se apliquen; ICD y avisos utilizados para reclutar pacientes, de aplicarse (para los requisitos para las aprobaciones de IRB/EC, ver la Sección 2.1.1.1);
- Aprobación reglamentaria del protocolo (y enmiendas/agregados), si la dictan la ley local;
- Curriculum vitae actual para cada investigador principal y co-investigador principal (si no se puede proveer antes de iniciar el estudio, se deberá proveer antes de que finalice el estudio);
- Gamas de referencia y certificaciones de laboratorio actuales (si no se puede proveer antes de iniciar el estudio, se deberá proveer antes de que finalice el estudio); y
- Acuerdo de estudio clínico firmado.

#### **1.1.2. Durante el estudio**

- Revisiones o actualizaciones de todo documento enumerado en la Sección 2.1.1;
- CRF completados para cada sujeto/paciente inscrito en el estudio;
- Informes acerca de todos los acontecimientos adversos graves y embarazos y todo informe a la IRB o el EC describiendo acontecimientos adversos graves o muertes ocasionados por o durante el uso del fármaco experimental; y
- El informe anual del investigador a la IRB o el EC sobre la marcha, así como una copia de la reaprobación anual de la IRB o el EC del estudio en el cual se basa el informe, si así lo dicta la ley local.

### **1.1.3. Fin del estudio**

- Revisiones o actualizaciones adicionales a cualquiera de los documentos;
- CRF completados para los sujetos/pacientes que todavía no hayan sido retirados;
- El informe final del investigador sobre el estudio, de aplicarse;
- La notificación escrita del investigador a la IRB o el EC de que el estudio está completo o suspendido, si así lo dicta la ley local;
- Declaración firmada de suspensión del estudio clínico;
- Autorización de carta de clarificación de datos firmada por el investigador.

### **1.1.4. Retención de la documentación del estudio**

Para cumplir con los requisitos de GCP, el investigador deberá guardar en el sitio durante por lo menos 15 años después de la finalización del estudio, el Registro maestro de pacientes que identifica a todos los sujetos/pacientes inscriptos en el estudio de modo que cada sujeto/paciente pueda ser identificado en un examen.

El investigador deberá guardar todos los documentos del estudio y los registros adecuados relacionados con los archivos de los sujetos/pacientes y otros datos fuentes (por ejemplo archivos de hospital, documentación de consultas, informes de laboratorio, trazados de electrocardiogramas, etc.) durante un mínimo de 2 años después de que se retire el IND o hasta 2 años después de que el IND sea aprobado o retirado para la indicación propuesta de un protocolo clínico. Es posible que otros países (por ejemplo de la Unión Europea, escandinavos) requieran que se guarde la documentación durante un período mayor en los sitios de estudio dentro de sus países (por ejemplo, por lo menos 15 años después de completado el ensayo). Para estudios sobre fármacos con indicaciones aprobadas en los Estados Unidos, hay que guardar los documentos durante un período mínimo de 3 años después de completado el ensayo.

**El investigador deberá contactar a PATROCINADOR para aprobación antes de eliminar cualquier documento relacionado con el estudio, aunque se hayan cumplido los requisitos de retención.**

Si el investigador principal deja el establecimiento donde se ha realizado el estudio, él o el representante actual deberá contactar a PATROCINADOR para realizar las disposiciones adecuadas para asegurar que la documentación del estudio, incluyendo una copia del registro maestro de sujetos/pacientes, se guarde según lo especificado arriba y para proveer acceso

continuado a la documentación por el personal de PATROCINADOR y las autoridades reglamentarias.

## 1.2. Pautas para registrar datos en los Formularios de informe de caso

El CRF completado es un documento legal para presentación a una agencia reglamentaria federal como parte de una presentación reglamentaria. Por lo tanto, hay que seguir las siguientes pautas para completarlo.

- Todos los datos introducidos en el CRF deberán estar en tinta (no roja). No se puede suprimir ni corregir ninguna introducción de datos en el CRF original borrando ni usando fluido para erradicar tinta, papel líquido, cinta adhesiva para corrección ni cualquier otro medio. Cuando una introducción de datos está equivocada, trazar una sola línea a lo largo de la introducción errónea (los datos originales deben seguir siendo discernibles) e indicar los datos correctos de cualquier forma apropiada. Toda corrección con el(los) motivo(s) por la corrección (por ejemplo, error de introducción) debe tener las iniciales y estar fechado por 1 de los investigadores o el coordinador del estudio. Por lo general las iniciales deberán estar cerca de los datos corregidos, claramente asociados con la corrección específica realizada;
- Se juramentará la validez de los datos registrados en los CRF durante cada visita de los sujetos/pacientes mediante una firma fechada. Según lo indicado en cada CRF, algunos deberán ser firmados por un investigador, otros pueden ser firmados por un coordinador del estudio;
- Hay que contestar todas las preguntas. Si no se puede proveer la información, se deberá hacer una introducción apropiada o marcar una sola línea: NA por No Aplicable/Disponibile; ND por No Hecho; o UNK por Desconocido;
- Cada página del CRF deberá contener las iniciales del sujeto/paciente, el número de identificación del sujeto/paciente, así como el número del estudio en los espacios provistos. Para fines de privacidad del sujeto/paciente, se deberá utilizar iniciales en lugar de nombres completos para identificación. Por el mismo motivo, no se deberá introducir el número de seguro social, la dirección ni el número de teléfono particular de un sujeto/paciente en el CRF;
- El investigador es responsable por proveer el CRF original completado para cada sujeto/paciente al Monitor del Sitio de PATROCINADOR. Si el sujeto/paciente es hospitalizado, el Monitor del Sitio de PATROCINADOR puede comparar la información en el CRF con la documentación del hospital del sujeto/paciente para verificar su precisión. Si, debido a la política del establecimiento, sólo se puede incluir una copia de cierta documentación del hospital en el CRF, la copia deberá ser completamente legible y

tener la firma o las iniciales del investigador en tinta. Ya que PATROCINADOR considerará esta copia verificada como el original, el investigador es responsable por informar a PATROCINADOR de cualquier cambio que se realice en el original verdadero que estará en la documentación del hospital del sujeto/paciente.

### **1.3. Revisión de los formularios de informe de caso**

Los Colegas Clínicos/Médicos, Monitores del Sitio, Biometría, Coordinación de Datos Clínicos y/o Comunicaciones Clínicas de PATROCINADOR, o personas equivalentes en una Organización de Investigación Contratada, revisarán los CRF completados. Se contactará al investigador si hace falta alguna corrección o adición. El investigador es responsable por cooperar plenamente con el personal de PATROCINADOR o la persona designada por ella para corregir cualquier introducción de datos erróneos o contradictorios.

### **1.4. Responsabilidad del investigador por las provisiones de fármacos clínicos**

Se deberá dar cuenta de todas las provisiones de fármacos clínicos, es decir, fármacos nuevos o comercializados) en forma posológica terminada, suministradas por PATROCINADOR al investigador para uso en el estudio clínico en documentación escrita (es decir, registros de recepción, distribución y devolución/destrucción) que el investigador deberá mantener y guardar y que será monitoreada por el personal de PATROCINADOR. Nota: de aplicarse, el investigador podrá designar un farmacéutico para ser responsable por las provisiones de fármacos clínicos.

#### **1.4.1. Recepción de provisiones de fármacos clínicos**

El investigador deberá verificar y reconocer la recepción de las provisiones de fármacos clínicos y guardar la documentación afin (por ejemplo, formulario de Autorización de liberación de fármaco experimental).

#### **1.4.2. Almacenamiento**

Se debe mantener las provisiones de fármacos clínicos según lo especificado en el protocolo (por ejemplo, condiciones ambientales requeridas para estabilidad) bajo condiciones seguras (bajo llave). El acceso al medicamento del estudio almacenado deberá estar limitado a los investigadores, el coordinador del estudio y el farmacéutico (cuando se aplique).

#### **1.4.3. Distribución de provisiones de fármacos clínicos**

Se proveerán los formularios de Registro de Distribución de Medicamentos con los CRF. El investigador deberá asegurar que se completen los MDR con la información apropiada (por ejemplo, rótulos removibles, fecha de distribución y devolución por el paciente, etc.). Se

deberá proveer una copia de estos registros a PATROCINADOR como parte del cierre del estudio. El investigador deberá guardar la documentación de responsabilidad por los fármacos junto con la documentación del estudio de los sujetos/pacientes.

#### **1.4.4. Devolución de provisiones de fármacos clínicos**

Según lo especificado en el protocolo, todos los recipientes de medicamentos y todo los medicamentos no utilizados que quedan al terminar o completarse el estudio deberán devolverse a la dirección indicada en el protocolo o con el envío de los fármacos.

Los recipientes de medicamentos usados deberán guardarse por separado y devolverse periódicamente durante el ensayo. El Monitor del Sitio de PATROCINADOR ayudará a devolver los medicamentos y los recipientes según lo requerido. El investigador deberá documentar en formularios apropiados los números de los recipientes devueltos. Todos los medicamentos devueltos provistos por PATROCINADOR serán contados por Operaciones Farmacéuticas Clínicas como parte de la revisión de seguridad de calidad del estudio y para cumplir los requisitos reglamentarios.

Cuando sea aplicable, PATROCINADOR deberá preaprobar cualquier destrucción de fármacos en el sitio y hay que documentar la destrucción real de los fármacos.