

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA LEGISLACIÓN INTERNACIONAL, EN
MATERIA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

ANTONIO REYNA SALAZAR

MÉXICO D.F.

2008



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	Prof. RAFAEL RION ARRIOLA
Vocal	Prof. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR
Secretario	Prof. MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE
1er. Suplente	Prof. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ
2do Suplente	Prof. ALEJANDRO ORTIZ OSORNIO

Sitio donde se desarrolló el tema: Biblioteca de la facultad de Química de la UNAM.

MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE

ASESOR DEL TEMA

ANTONIO REYNA SALAZAR

SUSTENTANTE

*No hay cosa que sea imposible
al hombre trabajador*

Anónimo

DEDICADA A:

Mis padres, quienes nunca escatimaron ningún esfuerzo para hacer esto posible.

Lilian, quien se convirtió en la estrella guía al final del camino.

AGRADEZCO A:

Mi universidad a la cual siempre consideraré mi casa.

Mis profesores quienes se esforzaron cada día por darme una oportunidad de conocimiento.

A mis compañeros de Quintiles quienes han sido mis maestros en mi nuevo camino del mundo laboral.

A la Profesora Xóchitl Arévalo, la Maestra Socorro Alpízar y la Maestra Miriam Serrano quienes siendo mis profesoras en la escuela, se empeñaron en ser mis maestras en la vida.

A todos los Telerines a quienes sin duda alguna son los mejores amigos que habré encontrado en la vida

A mi abue cuyo cariño fue un continuo incentivo para seguir adelante.

A mis 3 hermanos quienes no pierden oportunidad de hacerme sentir orgulloso.

A Lilian quien aceptó ser mi compañera en este largo viaje llamado vida.

A Lucia y José Manuel (mis padres) por haberme dado el valioso obsequio de mi carrera profesional

A todos ustedes ¡GRACIAS!

ÍNDICE

Tabla de siglas y abreviaturas.....	6
Resumen.....	7
Introducción.....	9
Generalidades.....	19
Objetivo.....	27
Análisis comparativo.....	28
Glosario.....	28
Principios.....	30
Comité de ética.....	34
Investigador.....	38
Patrocinador.....	48
Protocolo y enmiendas.....	59
Folleto del Investigador.....	63
Documentos esenciales para la conducción de un estudio clínico.....	65
Conclusiones y recomendaciones.....	66
Bibliografía.....	76

TABLA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

Siglas / Abreviatura	Nombre Completo	Siglas en Inglés
AFFJ	Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Japón	JPMA
ALCE	Asociación de Libre Comercio Europeo	EFTA
CIA	Conferencia Internacional de Armonización de los requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano	ICH
CIARM	Conferencia Internacional de Autoridades Regulatorias de Medicamentos	ICDRA
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	N / A
DMT	Dosis Máxima Tolerada	MTD
FEIFA	Federación Europea para Industrias Farmacéuticas y Asociaciones	EFPIA
FIFFA	Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos y Asociaciones	IFPMA
IFFA	Investigadores y fabricantes Farmacéuticos de América	PhRMA
LGS	Ley General de Salud	N / A
MSLB	Ministerio de Salud, Laboral y Bienestar (Japón)	MHLW
OAM	Oficina de Alimentos y Medicamentos	FDA
OMS	Organización Mundial de la Salud	WHO
Reglamento	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud	N / A
UE	Unión Europea	EU

N / A: No aplican las siglas en Inglés

RESUMEN

Sin duda, la investigación para la salud es una actividad fundamental para hacer frente a los padecimientos y enfermedades que aquejan a la humanidad; dentro de esta investigación, el desarrollo de nuevos medicamentos ocupa un lugar destacado por las implicaciones científicas y económicas que conlleva.

Sin embargo el desarrollo de nuevos medicamentos tiene la enorme dificultad de requerir humanos como sujetos de estudio, hecho que hace de esta investigación (llamada clínica) una actividad sumamente delicada que ha sido rodeada por fuertes marcos regulatorios y éticos.

Durante la segunda mitad del siglo XX, los países más desarrollados tuvieron una acelerada evolución en sus regulaciones como respuesta a la avalancha de investigaciones que pretendían llevar al mercado nuevos tratamientos para un sinnúmero de padecimientos. Esta evolución y endurecimiento de las regulaciones dificultaron en un principio la globalización del mercado farmacéutico, y además de limitar las ganancias para las compañías farmacéuticas, limitaban el acceso de la población a los tratamientos de nueva generación.

Como respuesta en la década de los 80 se propone un proyecto de estandarización mundial y en 1990 nace la “Conferencia Internacional de Armonización de los requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano” (CIA) con el fin de unir a las autoridades regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos así como a expertos farmacéuticos de las tres regiones.

A partir de entonces y hasta la fecha existe un estándar mundial para la legislación de la investigación clínica a nivel mundial lo que ha optimizado el desarrollo y distribución global de nuevos tratamientos asegurando la calidad, seguridad y eficacia de los mismos, así como mantener un foro de diálogo constructivo entre las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica y por lo tanto contribuir a la protección de la salud pública desde una perspectiva internacional.

La CIA ha publicado numerosas guías que sin carácter obligatorio son seguidas en todo el mundo cuando se desea hacer investigación clínica de alcance internacional. Con esto se entiende que una legislación óptima en materia de investigación (para cualquier país) deberá ser consistente con estos lineamientos.

El presente trabajo compara la legislación mexicana en materia de investigación para la salud, incluyendo la Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación (Reglamento), la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia y la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 Del Expediente Clínico, contra la que podría ser la guía más importante de Armonización Internacional en materia de investigación clínica: la guía E6 Buena Práctica Clínica.

Siendo México el segundo mercado más importante de medicamentos de América Latina y el décimo más importante a nivel mundial, se esperaría que su legislación estuviera actualizada y fuera consistente con el estándar global, pero encontramos en este trabajo que la brecha legislativa que nos separa de los países armonizados es amplia y que la necesidad de una reforma en materia de investigación es, por decir lo menos, urgente.

INTRODUCCIÓN

Investigación Clínica

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Reglamento), la investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos;
- II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social;
- III. A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población;
- IV. Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en la salud;
- V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y
- VI. A la producción nacional de insumos para la salud.

Con referencia al desarrollo y producción de insumos para la salud, el camino que tiene que seguir un medicamento desde que se encuentra en un laboratorio hasta que llega a las manos de los miles o millones de pacientes que lo necesitan es largo y sin duda complicado.

El desarrollo de un nuevo fármaco responde a los requerimientos del plan de desarrollo farmacéutico de un nuevo compuesto o un grupo de compuestos de una compañía. El objetivo clave es crear un medicamento que satisfaga una necesidad no satisfecha del régimen terapéutico vigente, evaluando su efecto principal en el órgano blanco, determinando la dosis efectiva y su seguridad, y corroborando sus propiedades farmacológicas.

Para ello, el método científico es la herramienta que utilizamos, siendo necesario estructurar formalmente la idea de investigación (¿Qué nos interesa?). Hacer el

planteamiento del problema, el cual debe expresar una relación entre 2 variables y estar formulado claramente (respondiendo a ciertas preguntas como las siguientes ¿Qué...? ¿Cuándo...? ¿Cómo...? Se analizará la posibilidad de realizar una prueba empírica, observable, el planteamiento del problema, los objetivos y delinear a través de una o varias preguntas, el problema que se estudiará.

Es también necesario tener clara la justificación ¿Por qué es importante?, ¿Ayuda a resolver un problema? ¿Para qué sirve?, ¿Cuál es su trascendencia?, ¿Se llena algún hueco en el conocimiento?, ¿Se podrán generalizar los resultados?

Este camino se ha dividido en 4 etapas las cuales actúan de manera descriptiva más que propositiva, esto es, no intentan proponer como deberá ser cada fase del desarrollo de un nuevo medicamento, sino que describen una serie de etapas comunes al desarrollo de la mayoría de los medicamentos e insumos para la salud.

El desarrollo de un nuevo compuesto farmacológico es un proceso largo, costoso, y con mucha frustración dado el pobre índice de éxito. El centro Tufts para el estudio del desarrollo de fármacos considera que el desarrollo de un nuevo medicamento desde el inicio conceptual en el laboratorio, hasta su registro y posterior comercialización, tarda entre 10 a 15 años, con un costo promedio de 802 millones de dólares.

Si bien es cierto que en último decenio el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco se ha acelerado notoriamente, este fenómeno no se ha manifestado en una disminución del costo total invertido, por el contrario se ha incrementado de manera significativa.

FASE I

En términos generales los estudios fase I representan el primer paso en el desarrollo de nuevos fármacos. En esta fase se engloban los estudios diseñados para evaluar fundamentalmente:

- Seguridad
- Tolerancia

- Perfil farmacocinético
- Búsqueda de indicadores de efectos biológicos

Los estudios de fase I tienen como propósito primario determinar qué sucede con el fármaco en el cuerpo humano, incluyendo como se absorbe, se metaboliza y se excreta. Los estudios fase I también exploran seguridad y tolerancia en forma temprana, identificando los eventos adversos que ocurren conforme se incrementan los niveles de dosificación; adicionalmente estos estudios pueden dar una evidencia temprana de la eficacia del fármaco en desarrollo, no siendo este último su propósito. La fase I incluye la introducción inicial de un medicamento experimental a humanos, por lo que es fundamental que estos estudios sean monitoreados muy cuidadosamente, es por esta razón que estos estudios se llevan a cabo dentro de una clínica donde el sujeto puede ser evaluado continuamente por un equipo médico responsable; habitualmente el periodo de observación se prolonga hasta que varias vidas-medias del producto en investigación han transcurrido.

Durante la fase I se obtendrá información suficiente respecto a los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que permitan el diseño de estudios de fase 2 bien controlados y clínicamente válidos. Además se evalúa el metabolismo del fármaco, las relaciones estructura-actividad y el mecanismo de acción en humanos.

Aunque el número total de sujetos varía con respecto al medicamento, en general se maneja un rango entre 20 y 80 sujetos. Normalmente se realiza en voluntarios sanos, pero en algunas ocasiones se realiza en enfermos (por ejemplo en medicamentos antineoplásicos). Los estudios fase I normalmente incluyen estudios de hallazgo de dosis, con el objetivo de encontrar la dosis adecuada para su uso clínico, y el rango de dosis que se evalúa es generalmente una fracción de la dosis tóxica en animales.

En términos generales podemos distinguir dos clases de estudios de fase I:

- **ESTUDIOS DE DOSIS ÚNICA:** Son aquellos en los que grupos de 3 a 6 voluntarios son expuestos a una dosis baja del fármaco y son observados por un periodo determinado, si no muestran ningún tipo de evento adverso, se repite el

experimento en forma similar aunque con una dosis gradualmente mayor, continuándose así hasta que se comienzan a observar efectos adversos intolerables (punto en el que se alcanza la Dosis Máxima Tolerada DMT). Si los estudios de dosis única demuestran una tolerancia aceptable, entonces se inician los:

- ESTUDIOS DE DOSIS MÚLTIPLE: Son los que se realizan con el objetivo de entender mejor la farmacocinética/farmacodinamia del fármaco. En éstos, un grupo de pacientes recibe una dosis baja del producto en investigación, la cual se incrementa gradualmente hasta un nivel previamente determinado, tomándose muestras sanguíneas y otros líquidos corporales a diferentes intervalos, las cuales se analizan para entender cómo se procesa el fármaco dentro del cuerpo, determinar si el compuesto se acumula en los tejidos corporales evaluando los fenómenos de acumulación, para evaluar los efectos residuales y para definir mejor el nivel terapéutico probable.

Las fases 1 y 2 son aquellas en las que se evalúa la seguridad (y eficacia para la fase 2) del medicamento, se reporta cualquier anomalía o efecto no esperado.

La fase 1 suele ser el periodo de desarrollo más riesgoso para un nuevo candidato, más de la mitad no logran alcanzar una serie de factores críticos de éxito respecto a seguridad y eficacia definidos *a priori* por ejemplo baja solubilidad o baja absorción. En promedio, uno de cada 10,000 compuestos sintetizados concluirá con éxito la multitud de tamizajes y estudios necesarios para la aprobación regulatoria. Cabe mencionar que sólo 1 de 7 nuevos medicamentos aprobados será comercialmente exitoso.

Aún cuando la fase 1 debe realizarse antes que cualquier otra fase de desarrollo clínico, esta no necesariamente termina al momento que un medicamento avanza a las siguientes fases, ya que existe un segundo grupo de estudios de fase I que se engloban en el concepto del paquete biofarmacéutico, encargado de desarrollar la mejor fórmula y forma farmacéutica, los cuales habitualmente se llevan a cabo en forma paralela a la fase 2 y 3 y cuyo objetivo primordial es ampliar el conocimiento bajo los objetivos

básicos de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia, pero en condiciones diferentes que pueden incluir:

- Interacciones medicamentosas en relación al metabolismo del fármaco.
- Polimorfismo genético.
- Etnicidad.

Por último, avances recientes en diferentes disciplinas biológicas, están revolucionando el futuro del desarrollo farmacéutico; el diseño de medicamentos con base en las características individuales del paciente está replanteando el proceso de desarrollo. La fase 1 jugará un papel fundamental en identificar y caracterizar la respuesta biológica *in-vivo* mediante la identificación temprana de biomarcadores (entre otros parámetros).

FASE II

Durante esta fase se busca una evidencia temprana de eficacia de un medicamento, además, de manera prominente, se evalúa su seguridad a corto plazo. Para la evaluación de eficacia se usa como diseño principal el experimento clínico con asignación aleatoria y la introducción de grupos control, el estudio ya no se realiza en voluntarios sanos, sino en pacientes con la condición de interés. Los pacientes son incluidos bajo criterios de selección muy estrictos, que excluyen comorbilidad importante y pueden no representar en este momento la población final que será objeto del tratamiento. Los datos de eficacia que se obtienen no son suficientes para garantizar un cambio en el tratamiento a gran escala, y necesitan confirmación mediante estudios con tamaños de muestra mayores.

En estos estudios se evalúa la relación dosis-respuesta, la frecuencia de dosificación y las respuestas específicas en tipos determinados de pacientes. Se evalúan comúnmente desenlaces o variables de interés intermedios, como la disminución de niveles plasmáticos de marcadores biológicos, concentración del fármaco en los tejidos, reducción en el tamaño de una masa tumoral etc. Al tratarse de estudios piloto de eficacia y seguridad, las condiciones en las que se conducen son vigiladas de manera

estrecha y se requiere de los sujetos un cumplimiento total de las recomendaciones y esquemas terapéuticos.

En los estudios de fase II se pueden identificar dos fases:

- FASE II-A: Se trata de la fase de prueba de la evaluación inicial de eficacia y seguridad, con pacientes minuciosamente seleccionados, el tamaño de la muestra generalmente no pasa de 200.
- FASE II-B: Se evalúan la eficacia y seguridad, pero en un número superior de sujetos (varios centenares) con la condición de interés, en la búsqueda específica de la dosis más eficaz que sea tolerada. Generalmente implica varios brazos de tratamiento y un brazo control que puede incluir placebo. De estos estudios se desprende la dosis que será usada en la fase 3 del desarrollo del medicamento.

Ocasionalmente se plantean estudios de fase II que son capaces de discriminar tasas de eficacia en enfermedades de alta mortalidad, y sus resultados son capaces de llevar a las autoridades a dictaminar la necesidad de una aprobación expedita, sin pasar por los extensos estudios de fase III.

En México los estudios fase II se han vuelto más frecuentes toda vez que las compañías farmacéuticas buscan redirigir los mercados emergentes hacia fases más tempranas, dejando a los mercados mayores un peso relativamente mayor en etapas más cercanas de la comercialización.

FASE III

Dentro de las fases de desarrollo de un medicamento, la fase III es aquella con mayor volumen de pacientes participantes o voluntarios sujetos de estudio, y es donde se invierte del 50 al 55% del costo total invertido, es sin duda una de las fases de mayor

importancia y relevancia dentro de todo el proceso y es aquella que nos dará la información necesaria para el registro del producto.

La fase III del desarrollo clínico de un producto farmacológico comienza con los primeros estudios en donde el objetivo principal o primario es el de demostrar o confirmar el efecto terapéutico de dicho compuesto.

Los estudios de fase III son diseñados para confirmar la evidencia preliminar acumulada durante la fase II de desarrollo, es decir de que el compuesto es seguro y eficaz para el uso en determinada patología y población. Estos estudios de fase III están dirigidos a proveer una base de conocimientos y datos adecuados como para registrar el producto en un mercado determinado.

Estos estudios pueden ser también diseñados para explorar un poco más la relación dosis respuesta, o explorar el uso del compuesto en una población más amplia y diversa, en estados diferentes de la enfermedad, o en combinación con otros fármacos.

Para aquellos compuestos que van a requerir una exposición del paciente por tiempo prolongado, esta fase III sirve para diseñar estudios que puedan evaluar el efecto de dicho compuesto a largo plazo o por periodos de tiempo prolongados.

Los resultados de estudios llevados a cabo durante la fase III de desarrollo clínico, ofrecen la información y datos necesarios como para dar soporte al inserto del producto o información para prescribir.

Es muy importante señalar que el Reglamento en su capítulo 2, artículo 66 define los estudios de fase III como la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico.

FASE IV

La fase IV corresponde al seguimiento que se le da a un medicamento que ha sido registrado y comercializado, exponiéndolo de esta manera a una población enorme y diversa.

Es hasta la fase IV cuando se logran observar la verdadera efectividad de un nuevo medicamento al ser utilizado bajo condiciones reales las cuales incluyen medicación concomitante y enfermedades intercurrentes. Además permite observar los efectos que se presentan en proporciones de 1/5000 o más pequeñas.

Los estudios de fase IV van acompañados además de un estrecho seguimiento farmacoeconómico mediante el cual se evalúa el éxito comercial que representa un nuevo medicamento para la empresa patrocinadora.

Es común que las observaciones llevadas a cabo en la fase IV de desarrollo permitan observar nuevas indicaciones para la molécula analizada, lo cual daría paso al planteamiento de nuevas fases II o III que respalden las nuevas observaciones.

Farmacovigilancia.

La detección de las reacciones adversas se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1000$) y de inicio tardío puesto que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos. Sin embargo, la detección de estos efectos involucra una gran incertidumbre ya que las reacciones adversas de los medicamentos a menudo se confunden ya sea con la evolución natural del padecimiento o bien con patologías que también pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas.

Por otra parte la CIA propone otra clasificación de los estudios dependiendo sus objetivos, la clasificación propuesta por la CIA es la siguiente:

Estudio	Objetivos del estudio	Ejemplos del estudio
Farmacología humana	<ul style="list-style-type: none"> ○ Evaluación de tolerancia. ○ Definición y descripción de comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. ○ Exploración del metabolismo del fármaco y sus interacciones. ○ Estimar la actividad. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios de Dosis-Tolerancia. ○ Estudios de Farmacocinética y Farmacodinamia con dosis simples o múltiple ○ Estudios de interacción del fármaco.
Terapéutico Exploratorio	<ul style="list-style-type: none"> ○ Explorar el uso para la indicación esperada. ○ Estimar la dosis para estudios subsecuentes. ○ Proveer bases para el diseño, objetivos y metodologías de estudios confirmatorios. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios tempranos de corta duración usando poblaciones pequeñas y definidas con variables farmacológicas o mediciones clínicas. ○ Estudios exploratorios Dosis-respuesta
Terapéutico Confirmatorio	<ul style="list-style-type: none"> ○ Demostrar o confirmar eficacia. ○ Establecer el perfil de seguridad. ○ Proveer bases adecuadas para la evaluación de la relación riesgo/beneficio para soportar la licencia. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios adecuados y controlados para establecer la eficacia. ○ Estudio paralelos dosis-respuesta de diseño aleatorio. ○ Estudios de seguridad clínica. ○ Estudios de morbilidad o mortalidad. ○ Estudios comparativos.

De uso terapéutico.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Precisar la relación riesgo/beneficio de manera general así como en poblaciones o ambientes especiales. ○ Identificar las reacciones adversas de baja frecuencia. ○ Redefinir las dosis recomendadas. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios comparativos de efectividad. ○ Estudios de morbilidad o mortalidad. ○ Estudios con variable adicionales. ○ Estudios farmacoeconómicos.
---------------------	---	--

Tabla 1 Clasificación de los estudios farmacológicos según la guía E8 de CIA.

GENERALIDADES

El Mercado de medicamentos en México

México es el segundo mercado farmacéutico más grande de América Latina y el décimo del mundo, con ventas de 8, 679 millones de dólares durante el año de 2007 y un crecimiento del 7% respecto al año anterior.

Armonización Internacional

La **Conferencia Internacional De Armonización De Los Requerimientos Técnicos Para El Registro De Productos Farmacéuticos De Uso Humano (CIA)** es el único proyecto que ha logrado unir a las autoridades regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos así como a expertos farmacéuticos de las tres regiones para discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de productos.

Historia

La historia del registro de productos de uso médico ha seguido en muchos lugares una trayectoria similar, y la necesidad de la evaluación independiente de los productos médicos antes de permitir su comercialización se ha comprendido en diferentes épocas.

En Estados Unidos, un trágico error en la formulación de un jarabe para niños fue el detonante para la implementación de un sistema de autorización de productos por la Oficina de Alimentos y Medicamentos (OAM). En Japón las regulaciones gubernamentales comenzaron el registro de todos los productos medicinales para la venta en los años 50. En muchos países de Europa el punto de partida fue el desastre de la talidomida en los años 60 el cual demostró que la nueva generación de fármacos sintéticos que estaban revolucionando la medicina en ese tiempo tenían el mismo potencial para dañar que para curar.

En muchos países entre los años 60 y los 70 se observó un incremento en las leyes, regulaciones y lineamientos para el reporte y la evaluación de los datos de seguridad, calidad y eficacia de un nuevo producto medicinal mientras que la industria estaba siendo cada vez más internacional siguiendo las tendencias globales del mercado, quedando el registro de medicamentos como una responsabilidad nacional. Aunque diferentes sistemas regulatorios estuvieron basados en las mismas obligaciones fundamentales para evaluar la seguridad, calidad y eficacia, el detalle de los requerimientos técnicos se había diferenciado a lo largo del tiempo a tal grado que la industria tuvo la necesidad de duplicar mucho del tiempo invertido en los costosos procedimientos de prueba intentando colocar sus productos innovadores en el mercado internacional. Existía una necesidad urgente de racionalizar y armonizar la regulación empujando así las preocupaciones por encima de los costos del cuidado de la salud, escalando los costos de la investigación y desarrollo a una necesidad pública minimizando así los retrasos ocasionados por la comprobación de la seguridad y eficacia de los tratamientos que los pacientes necesitaban.

Así las cosas, la Comunidad Europea (ahora Unión Europea) fue pionera en la armonización de regulaciones y requerimientos en los años 80, esforzándose por conseguir un mercado farmacéutico único. El éxito obtenido en Europa dejó ver que la armonización era posible, dejando el camino para la negociación entre Europa, Japón y Estados Unidos con miras a la Armonización Internacional. Fue así como durante la Conferencia Internacional de Autoridades Regulatorias de Medicamentos (CIARM) que se llevó a cabo en París en 1989, un plan específico de acción comenzó a materializarse, y poco tiempo después, con la adición de iniciativas por parte de la industria que la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) fue concebida.

El nacimiento de la CIA llegó en Abril de 1990 en Brúcelas. Representantes de las agencias regulatorias así como de industrias de Japón, Estados Unidos y Europa se reunieron y planearon la Conferencia Internacional, se discutieron las implicaciones y se estableció el Comité Director de la Conferencia Internacional de Armonización.

Los objetivos de la Conferencia Internacional de Armonización quedaron establecidos desde la reunión de Octubre de 1990 llevada a cabo en Tokio, los cuales siguen vigentes al día de hoy.

- Asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que son desarrollados y registrados de la manera más eficiente y redituable posible, recordando que estas actividades persiguen el beneficio del cliente y de la salud pública, para prevenir la duplicación innecesaria de ensayos en humanos y minimizar el uso de animales de estudio sin comprometer las obligaciones regulatorias de eficacia y seguridad, buscando para esto el acercamiento trilateral con prioridades claramente definidas, procedimientos de trabajo así como recomendaciones para industria y las autoridades regulatorias.
- Para mantener un foro de diálogo constructivo entre las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica analizando las diferencias en los requerimientos técnicos para el registro en Estados Unidos, Europa y Japón, asegurando la oportuna introducción de medicamentos y su disponibilidad para los pacientes.
- Contribuir a la protección de la salud pública desde una perspectiva internacional.
- Monitorear y actualizar los requerimientos técnicos armonizados para que conduzcan a una mejor aceptación mutua de los datos de investigación y desarrollo.
- Evitar futuros requerimientos divergentes mediante la armonización estratégica en función a nuevos avances terapéuticos y el desarrollo de nuevas tecnologías para la fabricación de productos medicinales.
- Facilitar la absorción de avances técnicos, en investigación o en desarrollo que actualicen o reemplacen las prácticas actuales, cuando esto permita una optimización en el uso de recursos animales, materiales y humanos, sin comprometer la seguridad.
- Facilitar la diseminación y comunicación de la información a través de guías armonizadas y su uso para la implantación e integración de estándares comunes.

La CIA está compuesta por seis partes directamente involucradas, además de 3 observadores (miembros carentes de voto que actúan como enlace entre los países armonizados y no armonizados) además de la Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos y Asociaciones (FIFFA). Las 6 partes directamente involucradas corresponden a los miembros fundadores representando los cuerpos regulatorios así como los departamentos de investigación de la industria farmacéutica de Estados Unidos, Europa y Japón.

Los miembros son:

- Comisión Europea. Unión Europea (UE).
- Federación Europea para Industrias Farmacéuticas y Asociaciones (FEIFA).
- Ministerio de salud, laboral y de bienestar, Japón (MSLB).
- Asociación de fabricantes farmacéuticos de Japón (AFFJ).
- Oficina de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (OAM).
- Investigadores y Fabricantes Farmacéuticos de América (IFFA).

Observadores

- Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Asociación de Libre Comercio Europeo (ALCE).
- Canadá (Representado en la conferencia por Salud de Canadá [Health Canada]).

Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos y Asociaciones (IFPMA).

Contenido de las guías de Armonización Internacional

Los contenidos de Armonización Internacional están divididos en cuatro categorías a las cuales han sido asignadas letras de código cuya última revisión fue en el año de 2005.

Q

Temas de calidad (Quality). Son temas relacionados con el aseguramiento de la calidad tanto químico como farmacéutico. Por ejemplo evaluación de la estabilidad, o evaluación de impurezas.

S

Temas de seguridad (Safety). Temas relacionados a estudios preclínicos tanto *in-vivo* como *in-vitro*. Por ejemplo, evaluación de la carcinogenicidad, evaluación de la genotoxicidad.

E

Temas de eficacia (Efficacy). Aborda los temas relacionados con los ensayos clínicos en sujetos humanos. Por ejemplo, estudios dosis respuesta, Buenas Prácticas Clínicas. (Nota: La sección de seguridad clínica y manejo de datos se encuentra clasificada dentro de la categoría de eficacia)

M

Temas que no encajaron en alguna de las anteriores categorías. Por ejemplo: terminología médica, estándares electrónicos para la transmisión de información regulatoria, tiempo de los estudios preclínicos en relación con el ensayo clínico, las técnicas comunes de documentación o los datos elementales y estándares para los diccionarios de medicamentos.

Dentro del parámetro de la categoría de eficacia, que para efectos de esta tesis es el más importante, encontramos las siguientes guías:

E1: Magnitud de la exposición de la población para evaluar la seguridad clínica para fármacos proyectados para tratamientos a largo plazo en condiciones de bajo riesgo para la vida.

E2A: Manejo de datos de seguridad clínica: Definiciones y estándares para expedir reportes.

E2B (R3): Manejo de datos de seguridad clínica: Elementos de los datos para la transmisión de reportes de seguridad de casos individuales.

E2C (R1): Manejo de datos de seguridad clínica: Reportes de actualización de seguridad periódicos para medicamentos comercializados.

E2D: Manejo de datos de seguridad después de la aprobación: Definiciones y estándares para expedir reportes.

E2E: Planeación de la farmacovigilancia.

E3: Estructura y contenido de reportes de estudios clínicos.

E4: Información Dosis-Respuesta para soportar el registro de un medicamento.

E5 (R1): Factores étnicos en la aceptabilidad de datos clínicos extranjeros.

E6 (R1): Buena práctica clínica.

E7: Estudios en soporte de poblaciones especiales: Geriátricos.

E8: Consideraciones generales para ensayos clínicos.

E9: Principios estadísticos para ensayos clínicos.

E10: Elección de un grupo control y asuntos relacionados en ensayos clínicos.

E11: Investigación clínica de productos medicinales en población geriátrica.

E12: Principios para la evaluación clínica de nuevos fármacos antihipertensivos.

E14: Evaluación Clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y potencial proarrítmico para fármacos no antiarrítmicos.

E15: Terminología en farmacogenómica.

Por su parte, para entender el marco nacional tenemos que entender los siguientes conceptos.

Secretaría de Salud.

La Secretaría de Salud es la Institución responsable de garantizar la protección en materia de salud y el acceso de atención médica a la población residente en el territorio nacional, con el propósito de mejorar y elevar su calidad de vida, mediante el otorgamiento de intervenciones médicas integrales, oportunas y de calidad

COFEPRIS

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene como misión proteger a la población contra riesgos sanitarios, para lo cual integra el ejercicio de la regulación, control y fomento sanitario bajo un solo mando, dando unidad y homogeneidad a las políticas que se definan.

Ley General De Salud.

Fue publicada por el presidente constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Miguel de la Madrid Hurtado el 1° de Julio de 1984, derogando el Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

Actualmente cuenta con 472 artículos organizados en 18 títulos. La última reforma fue firmada por el Poder Ejecutivo Federal en persona del presidente constitucional de los Estados Unidos Mexicanos Vicente Fox Quesada el 12 de Septiembre del 2006 y publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de Septiembre del 2006, mismo día de su entrada en vigor.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Miguel de la Madrid Hurtado, Presidente Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos publica este Reglamento en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1984, iniciando la vigencia el 1° de Junio del mismo año, con la finalidad de reglamentar el párrafo tercero del artículo 4° constitucional.

Cuenta con 152 Artículos organizados en 9 títulos más 2 artículos transitorios, su última revisión fue el 23 de Diciembre del 1986.

Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 Del Expediente Clínico.

José Ignacio Campilla García Rubio Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización y Regulación de Fomento Sanitario publica el 7 de Diciembre de 1998 en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta Norma Oficial Mexicana. Posteriormente publica el 14 de Septiembre de 1999 esta Norma Oficial Mexicana, entrando ese mismo día en rigor.

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

Ernesto Enríquez Rubio Presidente del Comité Consultivo nacional de Normalización y Regulación de Fomento Sanitario publica el 27 de Noviembre de 2002 el anteproyecto de esta Norma Oficial Mexicana. Posteriormente, con fecha del 7 de Agosto de 2003 publica en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta Norma Oficial Mexicana (con la finalidad de que dentro de los siguientes 60 días naturales, los interesados presenten sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario).

Entra en vigor 60 días naturales después de su publicación en el Diario Oficial de la Federación el día 27 de Julio de 2004.

Manual de presentación de protocolos

Emitido por la Dirección General de Regulación de los Servicios de Salud. Dirección de Planeación e innovación para la Calidad. Subdirección de Investigación en Calidad.

OBJETIVO

Realizar un análisis comparativo entre la Legislación Nacional relativa a la Investigación para la salud y los lineamientos para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Farmacéuticos de Uso Humano, para establecer el estado actual de la Regulación Nacional en Materia de Investigación y hacer un listado de los puntos que requieren una reforma.

Objetivos Específicos

- Identificar las diferencias, carencias e inconsistencias de la Legislación Nacional en Materia de Investigación para la Salud respecto a los lineamientos para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización.
- Encontrar los puntos clave que requieren una reforma inmediata dentro de la legislación para adecuarla a los estándares internacionales.
- Proponer los cambios necesarios para realizar una reforma legislativa que proporcione un marco jurídico que estandarice la investigación que se realice dentro de nuestro territorio con los requerimientos internacionales, intentando además hacer de México un país atractivo para los estudios extranjeros.

ANÁLISIS COMPARATIVO

1 Glosario

Los lineamientos para la Buena Práctica Clínica agrupan en esta sección 61 definiciones de conceptos fundamentales para la comprensión de los mismos. En cambio, la Legislación Nacional intercala las definiciones a lo largo del Reglamento mencionando en cada tema los conceptos que aplican al mismo, estas definiciones son mencionadas en los artículos 2, 3, 17, 20, 40, 57, 65, 72 y 98 sumando en total 20 definiciones a lo largo de todo el Reglamento. Es de destacar que de las definiciones encontradas en la Ley General de Salud, solamente una aplica para el tema de investigación (precisamente la definición de investigación para la salud) misma que se encuentra repetida en el artículo 3 del Reglamento referido.

A este respecto, la Norma Oficial Mexicana para la instalación y operación de la farmacovigilancia agrega 24 definiciones más, las cuales a pesar de no corresponder exactamente a las que se encuentran en los lineamientos para la buena práctica clínica, son de importancia para el entendimiento del tema, así como para el correcto uso y aplicación de la norma. Destacan definiciones que no vienen en el Reglamento ni en los lineamientos de la CIA por ejemplo calidad de la información y valoración de la causalidad. Por otro lado en la NOM-220 Instalación y operación de la farmacovigilancia, existen las siguientes definiciones:

- Evento adverso (también llamada experiencia adversa): Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.
- Eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV): Las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica.

- Reacción adversa: Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.
- Reacción adversa inesperada: Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.
- Sospecha de reacción adversa: Cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

Mientras que los lineamientos de armonización internacional sólo muestran las siguientes definiciones:

- Evento Adverso: Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación a quién se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio) síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso del producto medicinal (o en investigación) esté o no relacionado con éste.
- Evento adverso serio: es cualquier ocurrencia médica desfavorable que a cualquier dosis:
 - Resulta en muerte.
 - Amenaza la vida.
 - Requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
 - Dé como resultado una incapacidad o invalidez persistente o significativa.
 - Es una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.

- Reacción adversa medicamentosa inesperada: es aquella reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto.

Cabe destacar que Armonización internacional cuenta además con una guía especializada cuyo nombre es: “Manejo de datos de seguridad clínica: definiciones y estándares en el reporte inmediato”.

Otra definición cuya importancia cabe resaltar en este trabajo es la definición de folleto del Investigador, que según armonización internacional es una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre un producto en investigación que es relevante para el estudio del producto en investigación en seres humanos

2 Principios

En esta sección se mencionan los 13 principios (de carácter ético) en los cuales se fundamenta la guía para la Buena Práctica Clínica, cabe destacar que estos principios se basan en la declaración de Helsinki y se presentan desde el inicio como fundamentos que dan validez moral a las recomendaciones que se dan a continuación, los 13 principios transcritos de manera literal son:

1. Los ensayos clínicos deberán ser conducidos de acuerdo a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y deberán ser consistentes con la Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios aplicables.
2. Antes de que inicie un ensayo, las inconveniencias y los riesgos previsibles deben ser sopesados contra los beneficios anticipados para el sujeto en estudio y la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos en estudio es la consideración más importante y debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

4. La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ofrecer un soporte adecuado al ensayo clínico propuesto.
5. Un ensayo clínico deberá tener carácter científico y ser descrito en un protocolo claro y detallado.
6. El ensayo debe ser conducido de acuerdo al protocolo previamente aprobado por un Comité de Ética.
7. El cuidado médico ofrecido al paciente, y las decisiones médicas hechas de parte del sujeto deben ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, cuando es apropiado, de un dentista calificado.
8. Cada individuo involucrado en la conducción de un ensayo clínico deberá ser calificado por educación, entrenamiento y experiencia para llevar a cabo su respectiva tarea.
9. El consentimiento libre e informado debe ser obtenido de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de manera que permita su reporte, interpretación y verificación exacta.
11. La confidencialidad de los registros que identifican a los sujetos deberá protegerse, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.
12. Los productos en investigación deberán ser manufacturados, manejados y almacenados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura aplicables. Éstos deben ser usados de acuerdo al protocolo aprobado.
13. Deben implementarse sistemas con procedimientos de aseguramiento de calidad para cada aspecto del estudio.

La Legislación Nacional dentro del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación defiende varios de estos principios pero sin referencia a ningún código ético. Los artículos de los cuales podemos rescatar el apego a los principios de la buena práctica clínica son:

13 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.

14 La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
- II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
- IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;
- V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;
- VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una Institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;
- VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y
- VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la Institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría.

28 Las investigaciones referidas a la salud humana en comunidades serán admisibles cuando el beneficio esperado para ésta sea razonablemente asegurado y cuando los estudios efectuados en pequeña escala no hayan producido resultados concluyentes.

35 Cuando se pretenda realizar investigaciones en menores de edad, se deberá asegurar que previamente se han hecho estudios semejantes en personas mayores de edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades.

44 Las investigaciones que se realicen en mujeres embarazadas deberán estar precedidas de estudios realizados en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de estudios específicos que requieran de dicha condición.

67 Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requerirán estudios mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

70 Los estudios de farmacología clínica fase I, de medicamentos nuevos antineoplásicos y de otros con índice terapéutico muy reducido, serán permitidos, cuando:

- I. Estén fundamentados en estudios preclínicos que demuestren la actividad farmacológica del medicamento e indiquen con claridad las características de su toxicidad;
- II. Se realicen solamente en sujetos voluntarios con la enfermedad específica avanzada confirmada por medios de diagnóstico adicionales, que no hayan presentado respuesta terapéutica a ningún otro tratamiento disponible y en quienes el medicamento nuevo pudiera ofrecer un beneficio terapéutico, y
- III. No ocasionen gastos al paciente.

Una vez más la Ley General de Salud no aporta información nueva pues la única mención que hace sobre principios éticos para conducir la investigación clínica

corresponde exactamente con el artículo 14 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Es también destacable que los artículos 35, 44, 67 y parte del 70 se pueden resumir de manera entendible en el principio número 4 de Armonización Internacional.

3 Comité de Ética

3.1 Responsabilidades.

Esta sección describe los compromisos que debe cumplir un Comité de Ética, comenzando por la responsabilidad de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de estudio. Enlista además los documentos que deberá revisar para un estudio, como la forma de consentimiento informado escrito, el protocolo, el folleto del Investigador, los procedimientos para reclutar pacientes y toda la información escrita que se les proporciona; junto con esto describe las cuatro posibles respuestas que puede dar el Comité a cada uno de estos sometimientos.

Además de los documentos, las guías mencionan otros aspectos que pueden quedar a consideración del Comité como son: la competencia del Investigador para conducir el estudio clínico o la información referente al pago a los sujetos; así mismo sugiere una revisión periódica de cada estudio en proceso y menciona la forma de actuar en algunos casos especiales como los protocolos donde el consentimiento informado previo del sujeto o su representante no es posible.

Por su parte el Reglamento en materia de investigación para la salud dedica su título quinto (llamado “De las comisiones internas en las instituciones de salud”) a los Comités que según el artículo 99 podrán ser de:

- Investigación de manera obligatoria en cada Institución donde se realice investigación.
- Ética cuando la investigación se realice en humanos.

- Bioseguridad cuando la investigación implique el uso de microorganismos patógenos, radiación ionizante o electromagnética, o ácidos nucleicos recombinantes.

Y en el artículo 100 define las finalidades principales de las comisiones mencionadas:

- I. Proporcionar asesoría a los titulares o responsables de la Institución, que apoye la decisión sobre la autorización para el desarrollo de Investigadores;
- II. Auxiliar a los Investigadores para la realización óptima de sus estudios, y
- III. Vigilar la aplicación de este Reglamento y demás disposiciones aplicables.

No obstante, el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud, describe a través de los artículos 22, 23,25, 30, 48, 71 y 78, las responsabilidades de las Comisiones de Ética, Investigación y/o Bioseguridad. Entre las responsabilidades son mencionadas:

- Aprobar el uso de un medicamento en investigación o un medicamento conocido empleando indicaciones, dosis o vías de administración diferentes a las establecidas, bajo condiciones de urgencia o amenaza a la vida incluso sin consentimiento informado cuando las condiciones del sujeto le incapacite o le impida otorgarlo.
- Aprobar la forma escrita del consentimiento informado, así como aprobar el consentimiento informado no escrito para investigaciones de riesgo mínimo.
- Aprobar los parámetros para evaluar la capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica de los sujetos en investigación.
- Autorizar la modificación del método para terminar el embarazo con propósitos de investigación cuando implique un riesgo mínimo para la madre y no ponga en peligro la supervivencia del feto.
- Autorizar investigaciones que hagan uso de microorganismos, para el caso de las comisiones de bioseguridad.

3.2 Composición, funciones y operaciones.

El primer punto de esta sección es sumamente importante ya que menciona los requisitos mínimos indispensables para conformar un Comité de Ética, los cuales son: que tenga al menos 5 miembros, que tenga al menos un miembro cuya área de de interés primario sea científica, y al menos uno cuya área primaria de interés sea no científica.

Además de estos requisitos estructurales, hace unas recomendaciones operativas entre las que destacan: que sea independiente del Investigador, que trabaje según procedimientos por escrito y que tome sus decisiones en juntas programadas con un quórum mínimo previamente estipulado. Es importante resaltar que permite la participación de Investigador o especialistas en las reuniones con el fin de aclarar los detalles del estudio, pero éstos junto con los miembros del Comité que no hayan participado en la discusión no podrán votar.

Como un caso especial, cuando los sujetos de investigación sean parte de algún grupo subordinado, el Reglamento exige en su artículo 58 que en la Comisión de Ética participe uno o más miembros de la población en estudio.

A este respecto el Reglamento incluye dentro de los artículos 58, 99, 103, 104 y 108 las siguientes disposiciones, además de la constitución de los tres tipos de comisiones mencionadas anteriormente.

- Que las comisiones serán integradas por al menos tres científicos cada una incluyendo un experto en la materia de investigación.
- Que en el caso de las comisiones de ética, deberán incluirse miembros de ambos sexos, además es recomendable que al menos un miembro no pertenezca a la Institución.
- Que en caso de investigación en grupos subordinados, uno o más miembros de la población en estudio deberán participar en la Comisión de Ética.

3.3 Procedimientos

Esta sección reitera que un Comité de Ética debe documentar por escrito sus procedimientos dando algunos requisitos mínimos como son: determinar su composición, programar y notificar sus juntas, la revisión inicial y periódica de los estudios. También se sugiere incluir en sus procedimientos especificaciones que hagan cumplir las guías para la buena práctica clínica como no admitir ningún paciente en un estudio que no haya sido aprobado o evitar realizar desviaciones al protocolo aprobado sin previa autorización.

Como procedimientos el Reglamento incluye en los artículos 64, 83, 101 y 119:

- Que la Comisión de ética será informada de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación.
- Que la Comisión de bioseguridad será informada de la ocurrencia de enfermedades entre el personal participante de la investigación.
- Que cada Comisión dictaminará las características y periodicidad de sus reportes.
- Y que cada Comisión recibirá un informe técnico al término de la investigación.

3.4 Registros

Se sugiere al Comité que conserve los documentos importantes (procedimientos escritos, lista de miembros, afiliaciones y ocupaciones de sus miembros, minutas de sus juntas y correspondencia) por un lapso de 3 años después de terminar el estudio. Esta sección menciona que esta documentación deberá hacerse disponible al momento que la solicite la autoridad regulatoria.

Por su parte el Reglamento menciona en su artículo 112 que tanto las comisiones como las autoridades mantendrán la confidencialidad de los reportes que reciban, principalmente si las investigaciones están relacionadas con el desarrollo de insumos, tecnología y otros aspectos susceptibles de patente y desarrollo comercial.

4 Investigador

4.1 Competencia del Investigador y acuerdos

Como requisitos mínimos un Investigador deberá ser apto –por su formación académica, adiestramiento y experiencia- para asumir la responsabilidad de un estudio clínico, así como estar familiarizado con el uso apropiado de producto en investigación y por supuesto conocer y cumplir los lineamientos de la buena práctica clínica, así como permitir que se lleven a cabo las inspecciones, monitoreos y auditorías necesarias.

Al respecto, la Legislación Nacional menciona en el Reglamento que deberá ser realizada por profesionales de la salud (aquellas personas cuyas actividades relacionadas con la medicina, odontología, veterinaria, biología, bacteriología, enfermería, trabajo social, química, psicología, ingeniería sanitaria, nutrición, dietología, patología y sus ramas y las demás que establezcan disposiciones legales aplicables), con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una Institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, y aunque no se mencione, se espera que la Institución cumpla con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.

De manera adicional encontramos que el Reglamento menciona en su artículo 63 que deberán establecerse las medidas necesarias para evitar que éstos originen conflictos de interés al Investigador principal en la protección de los derechos de los sujetos de investigación.

4.2 Recursos adecuados

Como recursos mínimos, el Investigador deberá demostrar que tiene el tiempo suficiente, el personal e instalaciones suficientes y calificadas así como el acceso al número potencial de pacientes. Además deberá asegurarse que su personal esté adecuadamente informado sobre el protocolo.

Según la Legislación Nacional, se requiere para registrar un nuevo protocolo de investigación, una carta del director de la Institución avalando que está enterado y que acepta el estudio, además de cartas que detallen los recursos materiales y humanos del departamento donde se llevará a cabo la investigación al igual que del área de urgencias, cumpliendo así con este lineamiento.

4.3 Atención médica a los sujetos en estudio

Siendo esta una sección sumamente controvertida por las implicaciones financieras que puede llegar a tener, lo que los lineamientos mencionan es que un médico calificado (o en su caso un dentista) que sea Investigador o sub-Investigador del estudio debe ser responsable de todas las decisiones médicas referentes al estudio. Además, el Investigador/Institución debe(n) asegurarse que se proporcione atención médica adecuada a un sujeto en caso de algún evento adverso. Además recomienda avisar al médico de cabecera sobre la participación del sujeto en un estudio de investigación así como averiguar los motivos que conduzcan a un sujeto a retirarse prematuramente de un estudio, reiterando que el sujeto no está obligado a dar razones para retirarse.

Dentro del marco legal de México el artículo 19 del Reglamento especifica que la Institución de atención a la salud posee la responsabilidad de proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda, además se solicita una carta del que será Investigador principal haciéndose responsable del cuidado de los sujetos y apego al protocolo.

4.4 Comunicación con el Comité de Ética

Esta sección reitera que no podrá iniciarse un estudio sin la aprobación por escrito del Comité de Ética. Además menciona la obligación del Investigador de proporcionar los documentos requeridos por el Comité antes y durante el estudio.

4.5 Cumplimiento con el protocolo

En primera instancia menciona la obligación del Investigador de conducir el estudio de acuerdo al protocolo aprobado por escrito, así como la imposibilidad de implementar desviaciones o cambios sin previo acuerdo con el patrocinador y previa aprobación documentada del Comité de Ética. De cualquier forma los lineamientos en previsión de posibles desviaciones aclaran que éstas deben ser documentadas y explicadas. Según las guías, el único caso bajo el cual el Investigador puede llevar a cabo una desviación sin previa autorización es para prevenir un peligro inmediato a algún sujeto de estudio. Por su parte el artículo 115 del Reglamento exige que las investigaciones realizadas se lleven a cabo siguiendo un protocolo que deberá ser elaborado siguiendo la norma técnica que emitirá la Secretaría, lamentablemente no hay aún norma técnica publicada al respecto.

4.6 Productos en investigación

Describe como responsabilidades del Investigador el llevar a cabo la contabilidad del medicamento, lo que implica llevar registro de la recepción del producto en investigación, inventario del mismo en el sitio, el uso de cada sujeto y la devolución al patrocinador (o su disposición final) del medicamento sin usar. Estos registros deberán incluir: fechas, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad y números de código único. Además, el Investigador es responsable de que el producto en investigación se use de acuerdo al protocolo, verificando en intervalos apropiados que cada sujeto este siguiendo las instrucciones en forma apropiada. Siguiendo los lineamientos se espera que al final del estudio se pueda hacer la conciliación del 100 % del medicamento en cada sitio de investigación.

Por su parte nuestro Reglamento no menciona cómo deberá usarse el producto en investigación ni exige la contabilidad del mismo.

4.7 Procedimientos de asignación aleatoria y rompimiento del cegamiento

Se recomienda seguir los procedimientos de asignación aleatoria si los hubiera, así como asegurarse que el código ciego solamente se abrirá en conformidad con el

protocolo. En caso que el código ciego sea roto (accidental o intencionalmente) es responsabilidad del Investigador explicarlo y documentarlo.

En apego a esta sección, en el Reglamento encontramos que el artículo 15 menciona que cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo. No se menciona que la posibilidad de la ruptura del código ciego de manera accidental u obligada.

4.8 Consentimiento informado de los sujetos en estudio

En esta importante sección, los lineamientos para la buena práctica clínica recuerdan la observancia de la declaración de Helsinki, mencionando como recomendaciones adicionales, el hacer uso de la forma de consentimiento informado escrito aprobada por el Comité de Ética, la cual deberá ser revisada cada que surja nueva información que pueda ser relevante en el deseo del sujeto de participar en el estudio. Estas guías mencionan también la imposibilidad de ejercer cualquier tipo de presión, coerción o engaño que no permita al sujeto dar su opinión de manera libre e informada, para lo cual también se estipula que se deberá dar información clara y completa al sujeto, además de tiempo suficiente para comprenderla, analizarla y despejar todas las dudas. Además describe recomendaciones claras para documentar este proceso, necesiándose la firma y fecha manuscrita del sujeto o su representante así como la del Investigador.

En previsión de casos especiales, los lineamientos mencionan qué hacer en caso de:

- Que el sujeto y/o su representante no sepan leer.
- Pacientes que necesitan un representante (p. ej. niños o pacientes con demencia severa).
- Cuando se trata de un estudio no terapéutico.
- En situaciones de emergencia donde no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto.

Además de eso, es detallada la información que deberá incluir la discusión del y la forma escrita del consentimiento informado:

- Mencionar que el estudio implica investigación.
- El objetivo del estudio.
- Tratamiento(s) del estudio y la posibilidad de ser asignado a cada uno.
- Las responsabilidades del sujeto.
- Los aspectos del estudio que sean experimentales.
- Los riesgos o inconvenientes razonablemente previsibles.
- Los beneficios razonablemente esperados (o la ausencia de beneficios esperados).
- Información completa sobre procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto.
- La compensación y/o tratamiento disponible en caso de una lesión relacionada con el estudio.
- Los pagos (si los hubiera)
- Que la participación del sujeto es voluntaria, y su derecho de rehusarse o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalizaciones ni pérdida de derechos.
- Que sus registros serán mantenidos de manera confidencial hasta donde lo permitan las regulaciones aplicables.
- Que se le permitirá el acceso directo a monitores, auditores, Comité de Ética y autoridades regulatorias a los registros médicos originales sin violar la confidencialidad del sujeto.
- Que el sujeto o su representante serán avisados oportunamente si surgiera una información que pudiera ser relevante sobre el deseo del sujeto de participar en el estudio.
- Las personas a contactar para mayor información en referencia al estudio o a los derechos del paciente.
- Las condiciones bajo las cuales se puede dar por terminada la participación de un sujeto en el estudio.
- La duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
- El número aproximado de sujetos involucrados en el estudio.

Por su parte, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación se define al Consentimiento Informado (llamado consentimiento bajo información por la

NOM-168) como el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

El Reglamento obliga en su artículo 21 a que la forma escrita del Consentimiento Informado contenga como mínimo:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación;
- II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;
- III. Las molestias o los riesgos esperados;
- IV. Los beneficios que puedan observarse;
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;
- VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;
- VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad;
- IX. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando;
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la Institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y
- XI. Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Además el Reglamento menciona qué hacer en los siguientes casos especiales:

- Investigaciones con riesgo mínimo (Artículo 23).

- Cuando exista dependencia, ascendencia o subordinación del sujeto entre estudio y el Investigador (Artículo 24).
- Cuando se presuma que la capacidad del sujeto no permita la comprensión y razonamiento del estudio (Artículo 25).
- Cuando un sujeto haya firmado un consentimiento y se presuma que su capacidad mental ha variado durante el tiempo (Artículo 26).
- En caso de enfermos psiquiátricos (Artículo 27).
- Para la investigación en comunidades (Artículo 30).
- En menores de edad o incapaces (Artículo 26 y 27). En este último surge una figura de la Legislación Nacional llamada “Asentimiento Informado”, cuando es firmado un Consentimiento por parte del representante y el menor o incapaz tienen la capacidad para firmar por separado su aceptación (asentimiento) para ser sujeto de investigación, no obstante no se definen los detalles y características que debe cumplir el asentimiento.
- Para la investigación en mujeres embarazadas (investigaciones relacionadas y no relacionadas con el embarazo), durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia; en nacimientos vivos o muertos; de utilización de embriones, óbitos o fetos; y para la fertilización asistida (Artículo 43).
- En la investigación en grupos subordinados, por ejemplo estudiantes, trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados, miembros de las fuerzas armadas, internos en reclusorios o centros de readaptación social (Artículo 58).
- Casos de urgencia donde la condición del sujeto lo incapacite o impida el otorgamiento del consentimiento (Artículo 71).

4.9 Registros y reportes

Esta sección recuerda la responsabilidad del Investigador sobre la integridad, precisión, legibilidad y actualización de los datos reportados en las Formas de Reporte de Caso (CRF), los cuales deberán conservarse junto con los documentos fuente por al menos 2 años después del final del estudio, asegurándose de prevenir la destrucción de esta documentación. De igual manera explica muy detalladamente la forma correcta de realizar una corrección en estas CRF. Se menciona de manera somera la forma de

documentar los aspectos financieros del estudio, estipulando que los detalles se especificarán en un acuerdo entre el Investigador y el patrocinador.

Aunque la legislación Nacional no menciona las CRF, es posible cubrir este apartado observando las Norma Oficial Mexicana para el expediente clínico la cual obliga a mantener los documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, durante un periodo mínimo de 5 años a partir del último acto médico. Esta disposición aplica también a los documentos referentes a los actos médicos pertenecientes a un protocolo de investigación, de los cuales esta Norma no hace ninguna distinción respecto a los documentos generados de manera habitual.

Como complemento, la Norma menciona la cantidad mínima de información que debe contener cada documento generado por el personal médico, la cual deberá ser escrita en lenguaje técnico médico, sin abreviaturas, con letra legible, sin enmendaduras ni tachaduras y conservarse en buen estado, además deberá manejarse de manera discreta y confidencial siguiendo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica. Además obliga a todo el personal médico a conservar la copia impresa de cada documento en virtud de que el empleo de medios magnéticos, electromagnéticos y de telecomunicación son considerados exclusivamente de carácter auxiliar para el expediente clínico.

4.10 Informe del avance

Los lineamientos para la Buena Práctica Clínica mencionan que el Investigador deberá presentar un informe escrito del estatus del estudio de forma anual o con mayor frecuencia al Comité de Ética. Además deberá de entregar al Comité informes inmediatos y por escrito sobre cualquier cambio significativo que afecte la conducción del estudio o la seguridad de los pacientes.

En el Reglamento no existe mención de informes periódicos del avance de los estudios.

4.11 Informe de seguridad

Además de los informes al Comité, se hace mención de los reportes que deben hacerse inmediatamente al patrocinador cuando surge un Evento Adverso Serio (EAS), excepto

aquellos que el protocolo u otro documento (por ejemplo el folleto del Investigador) identifican como que no necesitan reporte inmediato. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos por informes escritos detallados. Los lineamientos recomiendan los datos necesarios para identificar al sujeto que sufrió el evento sin violar su confidencialidad.

De manera adicional, se aclara que los valores de laboratorio identificados por el protocolo como críticos también serán considerados como Eventos Adversos Serios, así como los fallecimientos para los cuales el Investigador deberá proporcionar toda la información adicional que el patrocinador requiera, por ejemplo autopsias.

Para este apartado, la Legislación Nacional cuenta con la NOM-220-SSA1-2002 Instalación y operación de la farmacovigilancia donde se especifica que todas las reacciones adversas a medicamentos deberán ser reportadas por los profesionales de la salud, y en donde el apartado 5.3 detalla de manera específica el reporte de los eventos adversos que se presenten en un estudio de investigación, responsabilidad que (según la Legislación Nacional) recae al mismo tiempo y de la misma manera sobre la industria farmacéutica que patrocina el estudio y el médico encargado de dirigir el estudio en la Institución.

Además de esto, ofrece una útil guía para la clasificación de los eventos adversos en función de la calidad de la información, de la valoración de su causalidad y de acuerdo con la intensidad (severidad) de la manifestación clínica.

Siguiendo estas clasificaciones, la Norma Oficial Mexicana establece los procedimientos y tiempos que debe seguir el reporte de cada evento adverso que se presente en una investigación clínica, siguiendo las siguientes instrucciones:

- Las reacciones adversas graves (serias) o letales que ocurran en investigaciones clínicas deben ser reportadas inmediatamente. Las autoridades regulatorias deben ser notificadas por escrito (incluso por fax o correo electrónico) tan pronto sea posible durante los siete días naturales después del primer conocimiento por parte del patrocinador, seguido de un informe tan completo como sea posible durante ocho días naturales adicionales.
- Las reacciones adversas leves o moderadas esperadas e inesperadas, deberán notificarse con el resumen final del estudio que incluye a todos los sitios de investigación.

- Reportes de seguridad internacionales de estudios clínicos deberán enviarse al Centro Nacional de Farmacovigilancia con el producto en investigación a partir del momento de la aprobación del centro de investigación y hasta el cierre del estudio en México cada 6 meses.

Adicionalmente, se estipulan los requisitos para el informe de los eventos adversos presentados después del registro del medicamento, detallados en el punto 6.1.4 de la Norma.

4.12 Suspensión o terminación temprana de un estudio

Sin definir las posibles causas que puedan justificar una suspensión prematura, se menciona que en caso de esta o de terminación, el Investigador debe asegurarse de informar rápidamente a los sujetos en estudio, así como de ofrecer tratamiento y seguimiento apropiado cuando lo estipule un requerimiento regulatorio, así como de informar a las autoridades correspondientes.

Además de esto, se contemplan los casos en los que:

- El Investigador termina o suspende el estudio sin previo acuerdo con el patrocinador, en tal caso deberá informar y esta a su vez deberá informar inmediatamente al patrocinador y al Comité, proporcionando a su vez explicación detallada por escrito de esta determinación.
- Cuando el patrocinador termina o suspende el estudio, deberá informar al Investigador, y este es quien debe informar al Comité, entregándole una explicación detallada por escrito de esta determinación.,
- Cuando en Comité termina o retira su aprobación de un estudio el Investigador debe notificar a la Institución, y esta a su vez a de inmediato al patrocinador, entregando una explicación detallada por escrito.

Por su parte encontramos que en el Reglamento se menciona que el Investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación.

4.13 Informe final del Investigador

Al terminar el estudio, el Investigador, debe proporcionar al Comité un resumen del resultado del estudio, así como a las autoridades regulatorias y si aplica a la Institución. El Reglamento solamente exige el informe a la Secretaría al finalizar el estudio.

5 Patrocinador

5.1 Aseguramiento y Control de la Calidad

Se menciona que es responsabilidad del patrocinador implementar y mantener sistemas de aseguramiento y control de la calidad con procedimientos normalizados de operación los cuales se aplicaran en cada etapa del proceso. Complementando la instauración de sistemas de calidad, el patrocinador deberá asegurarse de lograr un acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo a todos los sitios relacionados con el estudio, datos, documentos fuente e informes, con el objeto de de que se pueda realizar el monitoreo y auditoria, este y todos los acuerdos realizados entre el patrocinador y el Investigador deberán estar por escrito en el protocolo o en un documentos separado.

El Reglamento no menciona nada sobre la calidad y su control durante la investigación.

5.2 OIC (Organización de Investigación por contrato)

Se menciona que el patrocinador tiene la posibilidad de transferir cualquiera o todas sus funciones relacionadas con el estudio a una Organización de Investigación por contrato, dejando claro que la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre recae en el patrocinador. Para que esto sea posible, se debe especificar por escrito todas las tareas y funciones que son transferidas y asumidas por una OIC, entendiendo que toda tarea o función que no sea específicamente transferida y asumida a una OIC será retenida por el patrocinador.

Para una OIC, menciona que todas las referencias que se hacen a “el patrocinador” en estos lineamientos aplican también para una OIC.

La Legislación Nacional no menciona en ningún caso la posibilidad de que participe una Organización de Investigación por contrato a pesar de ser comunes y estar operando actualmente en México.

5.3 Expertos Médicos

El patrocinador deberá designar apropiadamente personal médico calificado que esté disponible para dar asesoría en cuanto a las preguntas y problemas médicos relacionados con el estudio. Si fuera necesario se podrán designar consultores externos para este propósito.

5.4 Diseño del estudio

El patrocinador deberá emplear individuos calificados, en todas las etapas del proceso del estudio desde el diseño del protocolo y CRF y la planeación del análisis, hasta el análisis y la preparación del informe. En este aspecto, la Conferencia Internacional de Armonización ha emitido lineamientos especiales.

5.5 Administración del estudio, manejo de datos y custodia de registros.

El patrocinador puede considerar el establecer un Comité independiente de monitoreo de datos, para evaluar en intervalos el progreso de un estudio clínico, incluyendo los datos de seguridad y los puntos críticos, para poder recomendar al patrocinador si continua, modifica o detiene el estudio.

Existe además una sección donde se establecen las condiciones mínimas necesarias para el correcto manejo de los datos de un estudio, incluyendo los casos del manejo electrónico de los datos, el uso de sistemas electrónicos remotos y cuando los datos son cambiados durante su manejo.

El patrocinador deberá conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador, pertenecientes al estudio. Además, si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación deberá conservar todos los documentos clínicos esenciales específicos del patrocinador durante dos años después de la suspensión formal. Además deberá notificarlo a todos los Investigadores y a las autoridades regulatorias. Así como cualquier transferencia de la propiedad de los datos.

Según la Norma Oficial Mexicana del Expediente clínico se deberá mantener los documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, durante un

periodo mínimo de 5 años a partir del último acto médico. Esta disposición aplica a los documentos referentes a los actos médicos pertenecientes a un protocolo de investigación, de los cuales esta Norma no hace ninguna distinción respecto a los documentos generados fuera de un protocolo de investigación. Hay que recordar que la Legislación Nacional hace responsable del resguardo de toda la documentación al Investigador o a la Institución en la que se lleva a cabo el estudio.

5.6 Selección de Investigadores

El patrocinador es responsable de seleccionar a los Investigadores/instituciones. Cada Investigador deberá ser calificado por su adiestramiento y experiencia y deberá contar con recursos adecuados para conducir adecuadamente el estudio para el que fue seleccionado.

Antes de llegar a un acuerdo con el Investigador para conducir el estudio, el patrocinador deberá proporcionar al Investigador el protocolo y un ejemplar del folleto del Investigador actualizado, además de darle suficiente tiempo para revisar la información proporcionada.

El patrocinador deberá obtener un acuerdo con el Investigador para:

- Conducir el estudio de conformidad con la Buena Práctica Clínica, los requerimientos regulatorios aplicables y con el protocolo aprobado por el Comité.
- Cumplir con los procedimientos de registro-reporte de datos.
- Permitir el monitoreo, auditoría e inspección.
- Conservar los documentos esenciales relacionados con el estudio.

Respecto a los Investigadores, el Reglamento menciona en su artículo 14 que la investigación deberá ser realizada por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una Institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

Además recordamos que según el artículo 113 del Reglamento la conducción de la investigación estará a cargo de un Investigador principal, quien deberá ser un profesional de la salud y tener la formación académica y experiencia adecuada para la dirección del trabajo a realizar, además de ser miembros de la Institución de atención a la salud.

Como complemento en el artículo 114 el Reglamento define a los profesionales de la salud todos aquellos cuyas actividades relacionadas con la medicina, odontología, veterinaria, biología, bacteriología, enfermería, trabajo social, química, psicología, ingeniería sanitaria, nutrición, dietología, patología y sus ramas, además requieren de título profesional o certificado de especialización legalmente expedido y registrado por las autoridades educativas competentes. No queda claro en el Reglamento quien es responsable de asegurarse que esto se cumpla.

5.7 Asignación de responsabilidades

Antes de iniciar un estudio, el patrocinador deberá definir, establecer y asignar, todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio.

5.8 Compensaciones a los sujetos en estudio e Investigadores

Si así lo estipularan los requerimientos regulatorios aplicables, el patrocinador deberá dar un seguro o deberá indemnizar (cobertura legal y financiera) al Investigador contra demandas que surjan del estudio, excepto por demandas que surjan por mala práctica o negligencia. Las políticas y procedimientos del patrocinador deberán contemplar los costos del tratamiento de los sujetos del estudio en el caso de daños relacionados con el mismo. En el Reglamento no se maneja la posibilidad de una indemnización para los Investigadores.

En el caso de las indemnizaciones a los sujetos de estudio ambas regulaciones son prudentes en sus alcances debido a la delicadeza del punto, mientras Armonización Internacional se limita a sugerir que las políticas y procedimientos de los patrocinadores deberán contemplar los costos (contemplar los costos, no hacerse cargo del costo) del tratamiento de los sujetos del estudio en caso de daños relacionados con el mismo,

además de que en caso de que el sujeto reciba una indemnización está deberá cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables. El Reglamento Nacional es confuso al mencionar en los artículos 19 (responsabilidad de la Institución por brindar atención médica), 21 (consentimiento informado) y 58 (investigación en grupos subordinados) la frase “la indemnización que legalmente les corresponda (a los sujetos del estudio)” sin señalar cuál es esta indemnización legal o a donde referirse para encontrarla.

5.9 Financiamiento

La CIA simplemente sugiere que los aspectos financieros del estudio sean estar documentados en un acuerdo entre el patrocinador y el Investigador. El Reglamento no lo toma en cuenta.

5.10 Notificación/sometimiento ante autoridades regulatorias

Antes de iniciar un estudio clínico, el patrocinador y/o el Investigador deberán presentar cualquier solicitud necesaria a las autoridades necesarias para la revisión, aceptación y/o permiso para iniciar el estudio. Cualquier notificación/sometimiento debe estar fechado y debe incluir la información suficiente para identificar el protocolo.

El Reglamento define en el artículo 62 los documentos necesarios para obtener la autorización de la Secretaría, los cuales son:

- I.- Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos, involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto;
- II.- Carta de aceptación del titular de la Institución donde se efectuaría la investigación;
- III.- Dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y, en su caso, de bioseguridad;
- IV.- Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorios y gabinetes;

V.- Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas,

VI.- Historial profesional del Investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta;

VII.- Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participaran en las actividades de la investigación;

VIII.- Los requisitos señalados en los artículos 69 y 73 (información obtenida previamente) de este Reglamento, en su caso, y

IX.- Las demás que señalen las normas técnicas que al efecto emita la Secretaría (no existen Normas Técnicas a este respecto)

5.11 Confirmación de revisión del Comité de Ética

En esta sección, se define la responsabilidad del patrocinador por obtener del Investigador:

- El nombre y la dirección del Comité de Ética.
- La declaración de que el Comité opera siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas
- Aprobación documentada, del protocolo, consentimiento informado y toda la información escrita que se le proporciona a los sujetos.

Se menciona además cómo proceder en caso de que le Comité condicione su aprobación a la realización de cambios en cualquier aspecto del estudio, definiendo claramente las 4 posibles respuestas que puede emitir el Comité.

En el caso de la legislación mexicana, únicamente se menciona en el artículo 14 que la investigación en humanos contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, destacando en el artículo número 22 la necesidad de someter la forma de consentimiento informado escrito ante al Comité. A este respecto, la ley nacional no deja en claro la manera de llevar a cabo el proceso de sometimiento-revisión-aprobación, ni las características del documento final que emitirá el Comité ni las opciones de respuestas que pueden generar.

5.12 Información del producto en investigación

Desde el momento de planear un estudio, el patrocinador debe asegurarse de que exista la información de seguridad y eficacia de estudios clínicos y no clínicos para sustentar la administración del producto en investigación en humanos, misma información que deberá actualizarse en cuanto surja información nueva significativa.

El Reglamento exige en general y para cada caso particular mencionado que se requerirá que la información previa justifique los objetivos del estudio.

5.13 Manufactura, empaque, etiquetado y codificación del Productos en investigación

En esta sección se menciona que el producto en investigación deberá ser fabricado, identificado y almacenando siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura, permitiendo identificar el medicamento en su etapa de desarrollo. Además menciona como responsabilidad del patrocinador determinar las temperaturas, condiciones y tiempos de almacenamiento aceptables para el producto en investigación.

Menciona además que en caso de un estudio ciego, la codificación del producto deberá incluir un mecanismo que permita una rápida identificación del producto en caso de emergencia clínica, pero sin permitir el rompimiento del ciego no detectables.

Se menciona las formas de validar los cambios importantes en la formulación que pudiera sufrir el medicamento en investigación durante el ensayo.

El Reglamento no hace mención al manejo que debe darse al producto en investigación, incluyendo su fabricación, etiquetado, resguardo y prescripción, es posible hacer referencia para esto a la Norma 059-Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmoquímica y Farmacéutica.

5.14 Suplemento y manejo de IP

Menciona la responsabilidad del patrocinador por proporcionar de manera oportuna y suficiente el producto en investigación a los Investigadores, pero solamente cuando se haya obtenido la documentación regulatoria requerida. Además, junto con el producto en investigación, el patrocinador debe proporcionar procedimientos escritos que incluyan instrucciones que el Investigador debe seguir para el manejo y almacenamiento del producto en investigación así como su documentación.

Así también se menciona como responsabilidad del patrocinador el llevar un registro que documente el envío, recepción, disposición, devolución y destrucción del medicamento en investigación, tomando las medidas necesarias para asegurar la estabilidad del medicamento durante su periodo de uso.

Una vez más el Reglamento en materia de Investigación no menciona nada pero podría hacerse referencia a la Norma 059-Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmoquímica y Farmacéutica. No se menciona nada sobre el suministro completo del medicamento de estudio además de todos los demás insumos que se requieran para el mismo.

5.15 Acceso a registros

El patrocinador debe asegurarse que exista algún acuerdo escrito en donde se garantice el acceso directo a los datos y documentos fuente para el monitoreo, auditoria, revisión por parte del Comité e inspección regulatoria relativa al estudio. Además se menciona la obligación del patrocinador de verificar que cada sujeto haya dado su consentimiento por escrito.

Dentro de la Legislación Nacional el aspecto de confidencialidad es mencionado en el Reglamento en Materia de Investigación en su capítulo 21 aclarando que el consentimiento sólo es válido si ofrece la seguridad de que la confidencialidad del paciente será protegida. La confidencialidad y la obligación de las comisiones y autoridades por resguardarla es mencionada en el artículo 112 y la obligación del Investigador por mantenerla se encuentra en el capítulo 120. Por su parte la Norma 160 del Expediente Clínico menciona en su punto 5.6 que toda la información de un expediente clínico es de carácter confidencial.

5.16 Información de seguridad.

Es responsabilidad del patrocinador la evaluación de la seguridad del producto en investigación, teniendo la responsabilidad de notificar de manera inmediata todo hallazgo que pudiera afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos.

5.17 Reporte de Reacciones adversas al medicamento

El patrocinador debe reportar las reacciones adversas medicamentosas que sean serias e inesperadas, enviando a las autoridades todas las actualizaciones y reportes periódicos.

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia obliga a los profesionales de la salud dentro de México a reportar todas las reacciones adversas medicamentosas aunque sean o no serias e inesperadas, Además, en el artículo 64 del Reglamento se menciona que el Investigador principal informará a la Comisión de Ética de toda reacción adversa probable o directamente relacionado con la investigación.

5.18 Monitoreo

En esta sección se describen los objetivos del monitoreo, así como la necesidad de seleccionar y capacitar a los Monitores, lo cual corre por cuenta del patrocinador. Es destacable que en esta sección se menciona al monitoreo adecuado (definiendo su naturaleza y alcance) es obligación y no derechos del patrocinador.

Además de esto, en la presente sección se enumeran las responsabilidades del monitor, que en conformidad con los requerimientos del patrocinador debe asegurarse de que el estudio se conduzca y documente apropiadamente, siguiendo los lineamientos para la buena práctica clínica y los procedimientos escritos establecidos del patrocinador. Además de eso, en esta sección es pormenorizado el informe escrito que el monitor deberá presentar al patrocinador después de cada visita.

Dentro de la Legislación Nacional no se contempla, ni de manera opcional, el monitoreo de los estudios clínicos por parte de expertos en esta labor, ni como derecho ni como obligación por parte de los patrocinadores.

5.19 Auditoria

En ninguna parte de esta sección se menciona que la auditoria sea obligatoria para llevar a cabo un protocolo de investigación, pero en caso de que se realicen, los

lineamientos hacen las recomendaciones para llevarlas a cabo, mencionando como únicos objetivo posibles para una auditoria la evaluación de la conducción de un estudio y el cumplimiento con el protocolo, procedimientos escritos, buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

En caso de realizar alguna auditoria para un ensayo clínico, deberán seguirse estas guías que mencionan puntos importantes como: la selección y aptitudes de los auditores, los procedimientos de la auditoria, y la planeación de la misma y aunque se menciona la posible existencia de un certificado de auditoria, no se detalla el contenido del mismo ni del reporte que debe generarse.

Dentro del Reglamento no menciona la posibilidad de auditar un estudio clínico ni siquiera por parte de la Secretaría.

5.20 Incumplimiento

Todo incumplimiento con el protocolo, los procedimientos escritos, las Buenas Prácticas Clínicas o los requerimientos regulatorios aplicables deberá conducir a una acción inmediata por parte del patrocinador para asegurar el cumplimiento, tomando las medidas adecuadas para ello las cuales pueden llegar hasta la terminación de la participación de una Institución en el estudio en caso de un incumplimiento serio y/o persistente. Todo incumplimiento deberá ser documentado.

Dentro de nuestro Reglamento de Investigación no se menciona la posibilidad del incumplimiento al protocolo. Sin embargo los artículos 129, 130, 131 y 132 hacen referencia a la observancia obligatoria del Reglamento por parte de las autoridades sanitarias, el riesgo de sanción en caso de incumplimiento (no específica qué tipo de sanción), la revocación de autorizaciones sanitarias y el recurso de inconformidad como defensa contra actos y resoluciones de las autoridades sanitarias.

5.21 Suspensión o terminación prematura de un ensayo

Sin detallar cuales son las causas que pueden derivar en la suspensión o terminación prematura de un ensayo, los lineamientos son enfáticos en la notificación oportuna al

Investigador principal, la Institución, las autoridades regulatorias así como el Comité de Ética.

En México sólo se pide que la Institución de atención a la salud rinda a la Secretaría un informe dentro de los 15 días hábiles siguientes a aquél en que se haya acordado la suspensión o cancelación del estudio, que especifique el efecto advertido, las medidas adoptadas y secuelas producidas.

5.22 Reportes del estudio clínico

Es responsabilidad del patrocinador verificar que se generen los informes relativos al estudio y que éstos cumplan con las regulaciones aplicables así como de que se proporcionen a las agencias regulatorias. Se recomienda que los informes sigan la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para la estructura y contenido de los Informes de Estudios Clínicos (**E3**: Estructura y contenido de reportes de estudios clínicos).

No existen requerimientos regulatorios para la elaboración de reportes en México.

5.23 Estudios multicéntricos

Las recomendaciones para este tipo de estudios tienden a asegurar la uniformidad de la conducción del estudio a lo largo de los diversos centros, lo cual se logra asegurando que todos los centros conduzcan el estudio en cumplimiento con el mismo protocolo, que las CRF estén diseñadas para registrar los datos requeridos de todos los sitios, que las responsabilidades de los Investigadores principales, sub-Investigadores y coordinadores de estudio sean documentadas antes de iniciar el estudio, que todos los Investigadores hayan recibido entrenamiento para el seguimiento del protocolo, recomendando además el conocimiento entre Investigadores.

6 Protocolo y enmiendas

Dada la importancia que tiene el protocolo dentro de una investigación, es de gran utilidad contar con una guía que proporcione los requerimientos mínimos para generar este trascendental documento. Dentro de los lineamientos, encontramos:

A Información general

- Título del Protocolo
- Nombre y dirección del patrocinador y monitor (en caso de que este último sea diferente al patrocinador).
- Nombre y título de la persona autorizada para firmar el protocolo, incluyendo datos de contacto completos de él y del sitio donde se realizará la investigación.
- Datos completos de identificación y contacto del experto médico del patrocinador para el estudio.
- Nombre y título del Investigador(es) responsable de conducir el estudio.
- Datos completos de identificación y contacto de los responsables de las decisiones médicas.
- Datos de contacto del laboratorio de estudios clínicos y otros departamentos clínicos y técnicos.

B Información de respaldo

- Nombre y descripción del producto en investigación.
- Resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos previos.
- Resumen de riesgos y beneficios
- Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, esquema de dosis y periodo del tratamiento.
- Una declaración de que el estudio será conducido según el protocolo, la buena práctica clínica y los requerimientos regulatorios aplicables.
- Descripción de la población que se va a estudiar.
- Referencias en la literatura y datos que sean relevantes y que proporcionen antecedentes para el estudio.

El Reglamento destaca que el protocolo diseñado se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos, en acuerdo con el cuarto principio de CIA.

C Propósitos y objetivos del ensayo

- Una descripción detallada de los objetivos y propósitos del estudio.

D Diseño del Estudio

- Exposición de los puntos de evaluación (primarios y secundarios) que serán medidos.
- Descripción del diseño del estudio que se va a seguir.
- Descripción de las medidas tomadas para disminuir el sesgo, incluyendo:
 - Asignación aleatoria.
 - Cegamiento.
- Una descripción del tratamiento del estudio.
- La duración esperada de la participación de los sujetos en el estudio.
- Una descripción de las reglas para suspender o los criterios para discontinuar sujetos individualmente, partes del estudio o el estudio completo.
- Procedimientos contables para el producto en investigación.
- Mantenimiento de los códigos de asignación aleatoria.
- La identificación de cualquier dato que se registre directamente en las CRFs y que se considerará como dato fuente.

E Selección y retiro de sujetos

- Criterios de inclusión.
- Criterios de exclusión.
- Criterios y procedimientos para el retiro de los sujetos especificando cuando.
 - Cuando y como retirar sujetos del estudio.
 - Tipo de datos que se recolectarán de los sujetos retirados.
 - Si los sujetos se reemplazarán y cómo.
 - El seguimiento de los sujetos retirados.

F Tratamiento de sujetos

- Descripción detallada de los tratamientos que se administrarán.
- Medicamentos y tratamientos permitidos y no permitidos.
- Procedimientos para monitorear el cumplimiento del sujeto.

G Evaluación de la eficacia

- Especificación de los criterios de eficacia.
- Métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de eficacia.

H Evaluación de seguridad

- Especificación de los criterios de seguridad.
- Métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de seguridad.
- Procedimientos para elaborar informes registros y reportes de eventos adversos, y enfermedades intercurrentes.
- El tiempo y la duración del seguimiento de los sujetos después de que ocurra un evento adverso.

I Estadística

- Descripción del método estadístico que se empleará.
- El número de sujetos que se planea incluir (describiendo el número de pacientes por sitio), justificación del tamaño de muestra y justificación clínica.
- Nivel de significancia.
- Procedimientos para justificar datos faltantes, falsos y sin usar.
- Los procedimientos para reportar cualquier desviación.
- La selección de sujetos que se incluirán en el análisis.

J Acceso directo a datos/documentos fuente

- El patrocinador deberá asegurarse de que esté especificado en el protocolo o en algún otro acuerdo por escrito que el Investigador y la Institución permitirán el acceso directo a los documentos fuente a monitores, auditores, miembros del Comité de Ética, e inspectores regulatorios.

K Aseguramiento y control de la calidad

L Ética

- Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el estudio.

M Manejo de datos y retención de registros

N Financiamiento y Seguro

- Esto puede ser especificado en algún acuerdo por separado.

O Política de publicación

- Esto puede ser especificado en algún acuerdo por separado.

P Suplementos

Por su parte, México cuenta con el Manual de Presentación de Protocolos, el cual carece de observancia obligatoria cumpliendo una función de guía interna para la revisión de protocolos. Este manual describe los procedimientos de sometimiento de Protocolos incluyendo los documentos y características de los mismos que deben acompañar a un sometimiento al momento de ser sometido. Menciona los tiempos para emitir una respuesta.

Dentro de la sección de requisitos que debe incluir el protocolo de investigación se mencionan las siguientes:

- Título
- Definición del problema
- Marco teórico
- Justificación
- Hipótesis
- Objetivo general
- Tipo de estudio
- Diseño
 - Definición del universo
 - Criterios

- Métodos de selección de la muestra
- Definición de la variable
- Material y Métodos
- Procesamiento y presentación de la información
- Carta de consentimiento informado
- Recursos y logística
- Referencias bibliográficas
- Reporte final

7 Folleto del Investigador

El folleto del Investigador es una compilación de los datos clínicos y no clínicos del producto en investigación que son relevantes para el estudio del producto en humanos. Su objetivo es proporcionar la información para facilitar el entendimiento del fundamento y el cumplimiento de varias características importantes del protocolo como la dosis, métodos de administración y los procedimientos de monitoreo y seguridad. Se espera que el folleto del Investigador presente la información de manera, concisa, simple, objetiva, balanceada y no promocional, de manera que permita que un experto clínico la comprenda y que elabore un juicio propio y no sesgado de la relación riesgo-beneficio y a su vez de lo apropiado del estudio propuesto.

Esperando cumplir con estos requerimientos, los lineamientos de la CIA sugieren que un folleto del Investigador tenga como mínimo:

- Hoja de título.
- Declaración de confidencialidad.
- Tabla de Contenido.
- Resumen
- Introducción.
- Propiedades físicas, químicas y farmacéuticas.
- Estudios no Clínicos
 - Especies probadas
 - Número y sexo de los animales en cada grupo

- Dosis unitaria
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Duración de la dosis
- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento después de la exposición
- Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos.
- Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos.
- Tiempo para la aparición/ocurrencia de los efectos.
- Reversibilidad de los efectos.
- Duración de los efectos.
- Respuesta a la dosis.
- Farmacología no clínica
- Farmacocinética y metabolismo del producto en animales
- Toxicología
 - Dosis única
 - Dosis múltiple
 - Carcinogenicidad
 - Estudios especiales
 - Toxicidad reproductiva
 - Genotoxicidad (mutagenicidad)
- Efectos en humanos
- Farmacocinética y metabolismo del producto en humanos
- Seguridad y eficacia
- Experiencia de comercialización
- Resumen de datos y Guía del Investigador

Lamentablemente dentro de la legislación mexicana no existe siquiera la definición de folleto del Investigador, lo más cercano al concepto encontramos el artículo 69 del Reglamento en materia de investigación que menciona que el empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica, se hará con la autorización de la

Secretaría. Al efecto, las instituciones deberán presentar la documentación que indica el artículo 62 de ese Reglamento, además de la siguiente:

- La información farmacológicas básica y preclínica del medicamento, y
- La información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en casos de las fases II, III y IV y pruebas de disponibilidad cuando se requieran

8 Documentos esenciales para la conducción de un ensayo clínico

A manera de listado describe los documentos mínimos indispensables que deben generarse y resguardarse para poder evaluar y conducir un ensayo clínico en sus diferentes etapas.

8.1 Introducción.

8.2 Antes de que la fase clínica de un ensayo comience

8.3 Durante la conducción clínica del ensayo

8.4 Después de la completación o terminación de un ensayo

Sirve además como guía para el correcto archivo de los documentos definiendo quien tiene la obligación de resguardarlos (el Investigador o el patrocinador) además ayuda a conocer los documentos que normalmente son auditados.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el entendido de que la implementación de políticas que busquen el fortalecimiento de la industria teniendo como eje central el impulso a la investigación para la identificación y desarrollo de medicamentos innovadores, contribuirá tanto al desarrollo económico como al de salud, queda claro que es un deber nacional el apoyo a la investigación y desarrollo, incluyendo además de estímulos, recursos y facilidades administrativas, un marco regulatorio armonizado e internacionalmente competente.

A este respecto y enfocándonos a la Legislación Nacional en materia de investigación clínica, son diversos los campos de oportunidad para mejorar nuestra legislación. A continuación se mencionarán las recomendaciones generadas a lo largo de este trabajo de investigación, recomendaciones que serán ordenadas temáticamente.

DEFINICIONES:

Siendo la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación la principal prioridad dentro de un estudio clínico es fundamental para el marco normativo nacional adaptar las definiciones de reacción adversa y evento adverso con el estándar internacional, además de incluir el concepto de folleto del Investigador, conceptos que son vitales para asegurar la seguridad de los humanos que son sujetos a una investigación.

COMITÉ DE ÉTICA

- De acuerdo a los códigos internacionales de ética será necesario redefinir las responsabilidades de los Comités nacionales de ética (comisiones de bioética e investigación), resaltando la protección a la dignidad y bienestar humano, llegando incluso a la elaboración de un código nacional de ética e investigación.

Definidas las responsabilidades de los Comités de ética, será necesario estandarizar sus procedimientos de operación, buscando que la calidad y competitividad de los mismos sea homogénea, para esto se propone:

- Homogenizar las posibles respuestas de los Comités de ética a los sometimientos realizados, en apego a los lineamientos de la CIA (E6, sección 3.1.2) las respuestas posibles son:
 - Aprobado.
 - Solicitud de modificaciones antes de la aprobación.
 - No aprobado.
 - Suspensión de una aprobación previa.

- Para hacer válida una reunión de un Comité de ética en la cual sean aprobados protocolos o documentos de los mismos es necesario que exista un quórum mínimo de miembros oficialmente afiliados al Comité de Ética. Si en una reunión asistieran menos de 5 miembros, no debería ser posible emitir ninguna respuesta a los sometimientos pendientes aunque estos puedan ser revisados durante la reunión.

- Es necesario reglamentar la participación de miembros no afiliados al Comité durante las reuniones de revisión, permitiendo la participación de expertos en los padecimientos relacionados con el protocolo, incluso la participación de los Investigadores involucrados en el protocolo, con la finalidad de explicar el mismo y aclarar las posibles dudas. Así mismo deberá reglamentarse si estos miembros externos pueden o no votar en la reunión, por supuesto el voto deberá ser negado a los miembros del equipo de investigación participantes en el protocolo aún y cuando sean miembros oficialmente registrados en el Comité.

- Complementando esto, deberá haber una cantidad mínima de información que se muestre en la respuesta por escrito que genera el Comité, se recomienda que incluya como mínimo, Fecha de la reunión de discusión, fecha de aprobación, número de asistentes a la reunión de discusión, firma del presidente del Comité, sello u hoja membretada del Comité que incluya datos de contacto, y en caso de ser una no aprobación o solicitud de cambios, una descripción de las consideraciones que llevaron a tomar esa decisión.

- Como parte trascendental involucrada en la investigación, el Comité deberá tener la obligación de resguardar los documentos de un estudio por lo menos 3 años (en apego a los lineamientos de la CIA) después de la terminación del mismo, así como de facilitarlos a los Investigadores, patrocinadores o autoridades competentes.
- Aunque los lineamientos de la buena práctica clínica piden que los Comités de ética cuenten con procedimientos estandarizados de operación de los cuáles puede solicitar una copia el patrocinador, Investigador o las autoridades regulatorias competentes, para fines de esta tesis este punto se dejará abierto a una discusión más profunda para encontrar la manera adecuada de lograr que este requerimiento ayude a un mejor desempeño de los Comités nacionales de ética y no se convierta en un obstáculo administrativo.

Para cubrir esas recomendaciones sería adecuado crear una Norma Oficial Mexicana para la instauración de Comisiones de Bioética para la aprobación de investigaciones en humanos dentro del territorio nacional, así como de un Código Nacional de Bioética que deje claros los principios que regirán las decisiones tomadas por los Comités.

Ya con un marco establecido, la Secretaria podría generar un listado de las comisiones institucionales e independientes, las cuales sólo podrían recibir el registro si cumplen con los requerimientos establecidos.

INVESTIGADORES

- Igual que con los Comités de ética, las responsabilidades de los Investigadores deberán quedar definidas por escrito dentro de una norma de observancia obligatoria o bien ampliando los artículos artículo 83, 113 y 116 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.
- Al respecto de las responsabilidades, es de vital importancia definir también las responsabilidades de la Institución donde se lleve a cabo la investigación,

diferenciándolas (cuando sea necesario) de las responsabilidades del Investigador principal.

- Es necesario que se tomen medidas regulatorias para evitar el hipotético caso de que existiera algún conflicto de intereses entre el Investigador principal y el patrocinador, tal vez firmando una declaración donde el Investigador y los miembros de su staff se deslinden de posibles beneficios que dependan del éxito o fracaso del estudio o en su defecto transparentar los intereses existentes.
- Siendo un tema difícil y que muchas veces se maneja a nivel de contrato, la legislación deberá dejar claro que la atención médica del sujeto de estudio deberá ser cubierta por alguna de las siguientes partes: Patrocinador, Institución o Investigador Principal.
- Deberá ampliarse el artículo 115 del Reglamento recordando la obligación de los Investigadores de apegarse al protocolo y sus enmiendas aprobadas, además de definir las acciones para el manejo de las desviaciones que llegaran a detectarse, haciendo obligatorio que las desviaciones sean notificadas al Comité de Ética quién para que pueda evaluarlas y definir sin han influido en la seguridad de los pacientes o en la validez de los datos.
- En el entendido de que muchos de los medicamentos evaluados son innovadores y continúan en etapa de investigación deberá definirse un procedimiento especial para el manejo, resguardo y conciliación de estos medicamentos, responsabilidad que deberá ser compartida pero diferenciada entre el Investigador y la Institución. Así mismo es necesario recordar la importancia del estricto seguimiento que debe darse al apego al esquema del tratamiento recomendado.
- Además de lo que mencione particularmente cada protocolo, deberá establecerse un procedimiento general para las rupturas accidentales y obligadas del código ciego.

Se considera que todas estas adecuaciones podrán ser incluidas en una reforma del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud.

Además dentro de la sección del Investigador se habla sobre el consentimiento Informado donde la Legislación nacional no es muy detallada en la descripción del procedimiento idóneo para llevar a cabo el consentimiento informado del paciente, no obstante nuestra legislación abarca muchos casos especiales, incluso muchos no contemplados en los lineamientos de la buena práctica clínica, éstos son:

- Investigaciones con riesgo mínimo.
- Investigaciones en grupos subordinados.
- Grupos sin capacidad suficiente de razonamiento o entendimiento.
- Enfermos psiquiátricos.
- Comunidades.
- Menores de edad, incapaces.
- Casos de emergencia.

De cualquier manera, falta incluir un caso especial que si es mencionado en las guías de Armonización Internacional, cómo manejar estudios no terapéuticos, para los cuáles habrá que dejar claro en la forma escrita del Consentimiento Informado que se trata de un estudio que no persigue beneficios potenciales a los sujetos de estudio, por ejemplo en la evaluación de medios de contraste.

Respecto a la forma escrita del consentimiento informado, es necesario incluir las siguientes características para apegarlo al 100% al formato de Armonización Internacional.

- Mencionar los tratamientos que pueden ser asignados al sujeto (Producto en investigación, placebo, estándar) y la probabilidad de ser asignado a cada brazo del estudio.
- Aclarar por escrito las responsabilidades del sujeto.

- Detallar los aspectos que sean experimentales (terapias, procedimientos, dosificaciones).
- Debe quedar por escrito en el Consentimiento que monitores, auditores, Comité de ética y autoridades tendrán acceso a la información del paciente.
- Incluir datos de algún contacto donde el sujeto pueda acudir para conseguir más información.
- Dejar claras las condiciones bajo las cuales se retirará al sujeto del estudio.
- Mencionar la duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
- Mencionar el número esperado de sujetos que participarán.

Como medida para corregir este bache legislativo se sugiere corregir el artículo 21 del Reglamento en materia de investigación, incluyendo las características no mencionadas para la forma escrita del consentimiento informado.

Otro elemento de trascendental importancia en la investigación clínica son las formas de reporte de casos (CRF), las cuáles no aparecen y deberían ser incluidas en la Norma Oficial del Expediente Clínico, obligando a seguir las buenas prácticas de documentación al momento de su llenado, previniendo su resguardo al finalizar del estudio y asegurando su manejo como registro de información confidencial, tendrá que ser a través de la modificación de la NOM-168. De igual manera podría evaluarse y definir cómo será el manejo de las formas electrónicas de reporte de caso.

Dentro de la Norma del Expediente Clínico es necesario también abordar de manera más práctica el concepto, manejo e implicaciones de la confidencialidad de la información, estableciendo de manera clara cual es la información que será considerada confidencial, y los diferentes niveles de acceso a la misma.

Como elemento adicional podría incluirse un artículo que ayude al manejo de las terminaciones tempranas de los sujetos del estudio, asegurando que se sigan los procedimientos incluidos en el protocolo aprobado, y garantizando la protección de los derechos de los sujetos de estudio.

PATROCINADOR

Dentro de los arreglos que habrá que hacer destacan los siguientes:

- Es necesario aclarar en la legislación la obligación de los patrocinadores de estudios de garantizar la calidad de éstos en cada una de las etapas, desde el diseño del estudio, su realización y el manejo final de datos, incluyendo la definición de monitoreo , mismo que deberá ser obligatorio en cada investigación que
- La obligación de los patrocinadores de incluir un equipo de expertos médicos responsables de las decisiones médicas referentes al estudio.
- Definir la figura de las Organizaciones de investigación por Contrato (OIC) así como las responsabilidades que pueden adquirir de un patrocinador.
- Mencionar la necesidad de que expertos de varias áreas participen en el diseño de los estudio buscando que en cada caso se cumplan los requerimientos mínimos para los mismos.
- Definir claramente la documentación que debe ser generada y resguardada por parte del patrocinador intentando conservar evidencia del cumplimiento de los requerimientos éticos y regulatorios, la protección continua de los derechos de los sujetos del estudio así como la validez de los datos arrojados.
- Ofrecer una guía para la selección de los Investigadores encargados de llevar a cabo los estudios dentro de las instituciones de salud logrando que la seguridad de los pacientes quede siempre en manos de expertos.

GENERALIDADES

- Dentro de la Norma del Expediente Clínico deberá aclararse que la documentación generada durante un proyecto de investigación pertenece al patrocinador del mismo, por lo cual se garantizará el acceso a esta documentación al patrocinador y sus representantes (OIC), a los miembros del Comité de ética y a las autoridades regulatorias competentes, asegurando siempre el respeto a la confidencialidad de los sujetos del estudio.
- El Manual de presentación de protocolos deberá ser revisado para ser consistente con la sección 6 (protocolo y enmiendas) de los lineamientos de la

buena práctica clínica. Ya revisado, deberá ser publicado como Norma Oficial Mexicana, buscando consistencia entre los protocolos aprobados dentro del territorio nacional. Además se debe permitir la revisión de los mismos por terceros autorizados, agilizando y estandarizando los trámites de aprobación ofreciéndonos así competitividad.

Como complemento a la reforma legislativa en materia de investigación y para la salud, y quizá antes de pensar en un reforma, es indispensable instaurar procedimientos que aseguren el cumplimiento de las leyes emitidas por ejemplo con un plan nacional de auditorias donde los sitios registrados ante Secretaría de Salud como centros de investigación en humanos puedan llegar a ser auditados por autoridades locales. Es probable que pueda llegar a ser una traba, o que influya de manera negativa en los posibles Investigadores al momento de decidir si aceptan un protocolo o no, pero a final de cuentas es la única forma en la cual nuestras autoridades podrán confirmar que los derechos de los mexicanos que han accedido a ser sujetos de investigación (para beneficio de iniciativas extranjeras) estén siendo respetados.

Los cambios propuestos anteriormente, son los que encontramos al comparar las legislaciones, pero sin duda alguna se necesita un análisis exhaustivo e integral para lograr explotar el potencial de México primero recibiendo protocolos de industrias extranjeras y posteriormente empujando a la industria nacional para que logre coronar su esfuerzo con medicamentos innovadores en el mercado.

Desde esta perspectiva integral, pueden destacarse los puntos más importantes que, además de la legislación, presentan un excelente campo de oportunidad en lo que a investigación para la salud se trata.

- Tomando en cuenta que la mayor parte de la población es atendida en instituciones públicas de salud deberá evaluarse la situación actual y tomar medidas que optimicen el uso de las instalaciones, infraestructura y población para protocolos de investigación, por ejemplo reduciendo las trabas burocráticas

que hacen muy difícil que protocolos patrocinados sean llevados a cabo en instalaciones de IMSS o el ISSSTE.

- Fomentar la formación de profesionales de la salud competentes que cumplan las expectativas y requerimientos de la investigación en humanos, cuya preparación les permita desempeñarse en estricto apego a la ética, la ciencia y a la normatividad aplicable.
- Lograr un vínculo entre la investigación básica generada en las universidades e institutos y la investigación aplicada llevada a cabo generalmente en industrias de iniciativa privada. Un buen comienzo sería dejar de gratificar las publicaciones de los Investigadores a cambio de gratificar el número de patentes alcanzadas.
- Efectuar una revisión de los planes de estudio buscando que los futuros profesionales de la Salud tengan una idea más clara y realista de cómo se lleva a cabo la investigación en humanos y las innumerables implicaciones que conlleva. Sin duda esto mejoraría la competitividad de Investigadores, Monitores, Comités, Instituciones y Autoridades en materia de Salud.

En conclusión y sin lugar a dudas gracias a su población y su infraestructura en servicios de salud (públicos y privados), México tiene un enorme potencial como país clave en la investigación clínica a nivel mundial, y destacadamente en el área de Latinoamérica. No obstante, se han encontrado carencias en la legislación vigente, carencias importantes aunque no graves.

El éxito de la estandarización de los países desarrollados mediante la formación de la Conferencia Internacional de Armonización nos deja claro que adecuarse a un modelo global ofrece más ventajas que desventajas, así que México deberá comenzar a evolucionar su legislación hacía el estándar global buscando explotar el total de su potencial.

No obstante, ha habido intentos de reformas que buscan mejorar el panorama general del marco regulatorio nacional, por ejemplo:

- La iniciativa con proyecto de decreto que reforma el artículo 100 y adiciona el 104 BIS a la Ley General de Salud para asegurar los derechos de los participantes de Investigación en seres humanos y favorecer la investigación en salud. Propuesta por Ector Jaime Ramírez Barba, Margarita Arenas Guzmán Dip Efraín Arizmendi Uribe, Dip. Antonio Muñoz Serrano y Dip. Adriana Vieyra Olivares del Partido Acción Nacional.
- Proyecto de Norma Oficial Mexicana en Materia de Comisiones de Ética para su fortalecimiento. Realizada por César Francisco Lara Álvarez.

BIBLIOGRAFÍA

- **Ley general de salud.** 1° de Julio de 1984. Última reforma 12 de Septiembre del 2006, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de Septiembre del 2006, mismo día de su entrada en vigor.
- **Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.** 4 de febrero de 1984, iniciando la vigencia el 1° de Junio del mismo año,
- **Norma oficial mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.** Entra en vigor el de Julio de 2004.
- **Norma oficial mexicana NOM-168-SSA1-1998 Del expediente clínico.** 14 de Septiembre de 1999.
- **Principles and practices of clinical research.** *Gallin, John I.* Edit. Academic Press. Estados Unidos, 2002
- **Hacia una política farmacéutica integral para México.** *Rubio, Ernesto E; Frati Munari, Alberto C.; González Pier, Eduardo.* Edit. Secretaría de Salud México 2005.
- **Guías prácticas en medicina farmacéutica.** *Llorens, Fabián; Martínez, Píndaro; Novoa, Germán.* Ediciones Copilco S. A. de C. V. México 2001.
- **La comprobación científica.** *Rivera Márquez, Melesio.* Edit. Trillas. México 1998
- **El proceso de la investigación científica,** *Tamayo y Tamayo, Mario.* Grupo Noriega Editores. México 2000.
- **www.ich.org** Sitio oficial de la *International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* consultado en Enero-2007

- **www.who.org** Sitio oficial de la *World Health Organization* consultado en Enero 2007

- **www.cofepris.gob.mx** Sitio oficial de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consultado en Febrero 2008

- **www.salud.gob.mx** Sitio oficial de la Secretaría de Salud consultado en Enero 2007

- **www.acrpnet.org** Sitio oficial de la *Association of Clinical Research Professionals* consultado en Abril 2007