



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Guía básica para la realización de Investigación Clínica en México**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**JOB ISAÍAS REYNOSO ROSAS**



**MÉXICO, D. F.**

**2011**



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. Francisco García Olivares  
VOCAL: Profra. Liliana Aguilar Contreras  
SECRETARIO: Profra. Ernestina Hernández García  
PRIMER SUPLENTE: Prof. Raúl Lugo Villegas  
SEGUNDO SUPLENTE: Prof. Iván Alejandro Franco Morales

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

**Asesor del tema:** M. en F. Ernestina Hernández García \_\_\_\_\_

**Sustentante:** Job Isaías Reynoso Rosas \_\_\_\_\_

## **DEDICATORIA**

Al pueblo de México por sustentar con su esfuerzo, sudor y lágrimas mi educación y la de todos los universitarios.

A mis padres Juan Ramón y Araceli Elizabeth por haberme dado todo el apoyo en las buenas, en las malas y en las peores.

A mis hermanos Isaac, Juan y Columba por su guía, cariño y por su ejemplo.

A mi asesora Ernestina Hernández a quien le agradezco su apoyo, paciencia y amistad y por hacer posible este gran paso en mi vida profesional.

A Liliana Aguilar y Francisco García por su valiosa cooperación y tiempo.

A la UNAM por ser parte de ella, por todo lo que ofrece, y por regalarme los mejores años de mi vida.

A Diana Romero y a su familia.

A mis amigos Omar Saavedra, Ariel Baltazar, Isaac Burgos, Arturo Pérez, Omar Segovia, Ale Quijano, Ernesto Flores, Pedro Navarro, Ricardo Martínez, Eli Fernández, Antonio Rechy, Cristina Uribe, Joel Sosa, Odi Teutli, Cesar Almora, Julio, Chava, y todos los que faltan...

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	3
Metodología.....	5
CAPÍTULO I	7
INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
CAPÍTULO II	9
IMPORTANCIA Y REGULACIÓN EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
CAPÍTULO III	13
FASES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MÉXICO	
Fase preclínica	14
Etapa 1 toxicidad aguda.....	14
Etapa 2 toxicidad sub-aguda.....	15
Etapa 3 Toxicidad sub-crónica.....	15
Etapa 4 Toxicidad crónica.....	15
Fase clínica	17
Fase I.....	17
Fase II.....	17
Fase III.....	17
Fase IV.....	18
CAPÍTULO IV	19
BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS	
El Informe Belmont.....	20
Normas de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).....	21
CAPÍTULO V	24
REGULACIÓN SANITARIA EN MÉXICO	
Ley General de Salud (LGS).....	25
Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.....	26
Reglamento de Insumos para la Salud.....	27

CAPÍTULO VI	28
DERECHOS DEL PACIENTE	
Atención médica.....	29
CAPÍTULO VII	32
ACTIVIDADES DEL PROMOTOR E INVESTIGADOR RESPONSABLE (ICH)	
Informes de Seguridad.....	34
Terminación prematura o Suspensión de un estudio.....	34
CAPÍTULO VIII	35
ACTIVIDADES DEL MONITOR CLÍNICO	
El Alcance del Monitoreo.....	36
Responsabilidades del monitor.....	36
CAPÍTULO IX	39
DISEÑO Y EJECUCIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO	
Tipos de Estudios Clínicos.....	40
Estudios Experimentales.....	41
Elección de la población de estudio.....	41
Selección del grupo control.....	41
Asignación de pacientes en grupos.....	42
Enmascaramiento.....	42
Diseño de un estudio clínico.....	43
Implementación de un estudio clínico.....	44
Protocolo.....	44
Trámites de aprobación del protocolo.....	44
Guía básica para la realización de Investigación Clínica en México	46
RESULTADOS	51
CONCLUSIONES	52
APÉNDICE A Guía de autorizaciones de COFEPRIS	53
APÉNDICE B DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL	56
APÉNDICE C CONSENTIMIENTO INFORMADO	61
REFERENCIAS	62

## Introducción

El presente trabajo proporciona una guía que está basada en los estándares nacionales e internacionales concernientes a las Buenas Prácticas Clínicas, para el desarrollo y el entendimiento del proceso de investigación clínica.

Uno de los principales propósitos es informar acerca de la evolución que la investigación clínica ha tenido a través de las últimas décadas, que permite del análisis de experiencias trágicas el aprovechamiento de los logros conseguidos por parte de los organismos internacionales para ponerla en práctica y desarrollarla dentro de un marco legal, y ético. Esta guía está dirigida a los profesionales de la salud para fomentar un interés en el desarrollo de la investigación clínica en México, puesto que hace falta promover esta actividad para resolver los problemas de salud y beneficiar a la población en general.

Contiene de manera general los requisitos en materia de regulación necesarios para llevar a cabo las etapas de la fase clínica, así como los organismos nacionales, internacionales, autoridades reguladoras y comités involucrados en la aprobación del estudio clínico.

También se describen las labores de las partes involucradas, como son: responsabilidades, obligaciones y derechos que tienen que cumplir los investigadores responsables, patrocinadores y sujetos de estudio respectivamente.

Por tal motivo se propone una guía que contempla los factores regulatorios de los que depende el desarrollo de la investigación como son los permisos y autorizaciones que otorgan las Instituciones de Salud, así como los aspectos éticos a los que tiene que someterse la investigación.

## Objetivos

- Elaborar una guía para realizar investigación clínica en México, con base en la regulación mexicana y estándares internacionales, para orientar a las nuevas generaciones de profesionales de la salud y resaltar la importancia de desarrollar este campo.
- Mencionar el papel que tienen las autoridades reguladoras, el investigador y el patrocinador en la conducción de la investigación clínica para mantener el bienestar de los participantes en todo momento y el estudio apegado a la regulación mexicana.
- Informar acerca de los riesgos involucrados en la conducción de una investigación clínica a los profesionales de la salud mediante la revisión del proceso de investigación clínica, para prevenir accidentes.

## **Metodología**

Buscar y recabar información relevante y actualizada del desarrollo de Investigación Clínica en México, mediante la revisión de revistas de medicina, sitios de internet de las autoridades reguladoras, la asistencia a seminarios y congresos realizados en Instituciones de Educación Superior, por ejemplo: Facultad de Química, Conjunto E, UNAM y Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM; tales eventos impartidos por investigadores, académicos y personal de empresas farmacéuticas vinculados con procesos de Investigación Clínica en Institutos de Salud y hospitales privados.

Analizar la información y documentar aquella que sea considerada como requisito por los estándares internacionales científicos y éticos para proponer una guía sencilla que facilite la comprensión y realización del proceso de investigación clínica apegado a la regulación mexicana.

# **CAPÍTULO I**

## **INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Hasta hace algunos años los estudios clínicos completos se concentraban en países donde existe industria de investigación y desarrollo, en América Latina se realizaban estudios fase IV y los de carácter promocional; actualmente se observa un incremento en la realización de estudios fase II y III. Sin embargo, la falta de recursos humanos capacitados dentro de las autoridades reguladoras y en las instituciones que realizan investigaciones, limitan el desarrollo en esta área. A la fecha, la mayoría de los países no cuentan con programas de inspección en la ejecución de ensayos clínicos, limitándose a la autorización de protocolos.<sup>1</sup>

En México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es el organismo encargado de autorizar los protocolos de investigación, así como de realizar las visitas en los establecimientos dedicados a la investigación o ejecución del protocolo como son los institutos y las organizaciones de investigación clínica (CRO por sus siglas en inglés). También pone a disposición las solicitudes, los requisitos y formatos necesarios para poder realizar las investigaciones apegadas a la ley (apéndice A).

En 1995 la OMS elaboró la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) para investigaciones de productos farmacéuticos, cuyo propósito es el de contar con estándares aplicables a nivel mundial para la conducción de investigaciones biomédicas en humanos. La guía se basó en reglamentaciones promulgadas por países en desarrollo.<sup>2</sup>

La investigación clínica cuenta con varias ventajas para su desarrollo como son: muchos pacientes dispuestos a participar, bajos costos en las pruebas que se usan para cumplir los criterios de inclusión. La adopción de principios éticos y regulaciones de países desarrollados permiten evaluar los fármacos de manera que haya homogeneidad en los resultados, las pruebas de evaluación para fármacos independientemente de su naturaleza (natural, sintética o biotecnológica) siguen los procedimientos para cumplir con las características de seguridad y eficacia así como de pureza y calidad (procedimientos descritos en normas y farmacopeas). De esta manera, cuando en el país no se tenga conocimiento de nuevos procedimientos de evaluación de ciertos fármacos, se pueden revisar las monografías y los estándares de calidad internacional. (Farmacopeas de EUA, Reino Unido, Japón, etc.).

Se pueden aprovechar también los estándares como guías para poder realizar investigación clínica en cualquier instituto dentro del territorio nacional y favorecer la descentralización del conocimiento y pruebas clínicas.

**CAPÍTULO II**

**IMPORTANCIA Y REGULACIÓN EN MATERIA DE**

**INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Por muchos años la ciencia, la investigación y la tecnología intentaron desarrollarse en escenarios sin control ético. La toma de decisiones, la planificación de políticas y la creación e implementación de reglamentaciones no eran el resultado de procesos democráticos. Se debe tener presente que en la investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de éstos siempre debe tener primacía por sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.<sup>3</sup> Algunos de los eventos más representativos en la historia que cambiaron la Farmacología fueron:

El caso del estudio de la sífilis no tratada en Tuskegee Alabama (Estados Unidos), en donde 623 hombres afroamericanos de bajos recursos participaron en un estudio de 1932 hasta 1972 cuando salió a la luz; más de la mitad de ellos tenían la enfermedad, se estudiaron los efectos de la sífilis sin tratamiento, es decir, la enfermedad progresiva, hasta que más de la mitad de la población murió por las complicaciones de la misma (ver fig. 1).<sup>4</sup> Los participantes no tuvieron oportunidad de firmar un consentimiento informado y se les engañó con falsos beneficios y atención médica.



Figura No 1 Paciente con sífilis.

Tomado de <http://www.yeastinfectionvinegar.com/untreated-syphilis/>

Otro episodio trágico en la historia de la farmacología por el cual se creó la Food and Drug Administration (FDA) y que ocurrió en Estados Unidos en 1937 fue cuando un fabricante de elixir con sulfanilamida agregó a la formulación dietilenglicol para facilitar la solubilidad sin conocer la toxicidad de éste, en consecuencia, ocurrió la muerte de más de 100 niños.<sup>5</sup>

Y por último el desastre de la talidomida, un hipnótico que fue consumido por millones de personas en el mundo para tranquilizarse por las secuelas de la postguerra y entre ellos más de cinco mil mujeres embarazadas. El medicamento tenía efectos teratogénicos (malformaciones en el desarrollo del feto) y provocó que los recién nacidos presentaran una rara enfermedad llamada focomelia (ver fig. 2).



Figura No2 Infante con focomelia.

Tomado de, Ágora, Errores de la ciencia. Sonia Terrades, Alba López Blasco 1º Bach A. <http://www.iesbinefar.es/spipagora/spip.php?article133>

Al inicio del nuevo siglo, las condiciones globales de salud están establecidas por la existencia de desigualdades crecientes relacionadas, sobre todo, con elementos sociales y económicos. Estos incluyen, entre otras, la falta de acceso a los servicios de salud, la pobreza, las condiciones inadecuadas de trabajo y vivienda, nutrición, el desempleo, las influencias negativas en la infancia, los efectos de la posición en la escala social, la drogadicción y la falta de apoyo social.

En teoría, los principios rectores por los que se rigen la mayoría de los gobiernos han sido la equidad del acceso a la salud y solidaridad para la distribución de la carga financiera, proporcionalmente al ingreso. Sin embargo, los factores financieros y demográficos ejercen importantes presiones sobre los sistemas de atención a la salud. Por ello se han desarrollado estrategias internacionales para la promoción de la salud, tales como la política global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) "Salud para Todos". Las políticas posteriores han promovido la salud como un derecho humano básico, esencial para el desarrollo económico.

En nuestro país, el Reglamento de la Secretaría de Salud es un ejemplo de una política que señala las medidas que se han adoptado y que tienen por objeto resaltar la importancia de los servicios de salud a los organismos encargados de la elaboración de leyes y políticas así como la asignación de recursos para que contribuyan al desarrollo del país, mediante una facilitación de procesos encaminados a satisfacer las necesidades en materia de salud de la población en general y, tratar de acabar con los problemas de salud y las enfermedades con mayor impacto en la economía nacional.

Esta tarea no es fácil y los problemas de salud hay que resolverlos encontrando la causalidad de los mismos e investigando a fondo las enfermedades para poderlas prevenir o tratar con una terapia eficaz y evitar reincidencias, y una de las mejores herramientas es hacer investigación clínica.

El Reglamento de la Secretaría de Salud en sus artículos 12 y 26 menciona a la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE) como un organismo encargado de apoyar y fomentar la Investigación Clínica y sus responsabilidades son las siguientes:

- Instrumentar las políticas públicas en materia de atención médica de alta especialidad, investigación de salud y formación de recursos humanos de alta especialidad médica, aplicables al subsector bajo su coordinación.
- Servir como órgano de consulta e identificar las oportunidades que el país ofrezca en investigación en salud, formación de recursos humanos, educación de posgrado y calidad en la asistencia médica de alta especialidad.
- Promover y dar seguimiento al programa de acción específico de Investigación para la Salud, con la participación que corresponda a la Comisión de Nacional de Bioética, con las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y con los gobiernos de las entidades federativas.
- Promover y orientar, en el ámbito de su competencia, el desarrollo y la ejecución de proyectos en investigaciones específicas dirigidos a la identificación y modificación de los factores que determinan la incidencia, prevalencia y resultado final de los principales problemas de salud en México y llevar su registro oportuno.
- Gestionar y dar seguimiento a las oportunidades para el desarrollo académico y al financiamiento que fortalezca la investigación en salud, en los ámbitos nacional e internacional, en coordinación con las unidades administrativas competentes.
- Autorizar los protocolos de investigación de nuevos procedimientos terapéuticos que se lleven a cabo en las instituciones públicas de atención médica de alta especialidad, en materia de investigación en salud, de conformidad con lo dispuesto en la Ley General de Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables.

El Plan Nacional de Desarrollo Específico destaca la importancia de profundizar y facilitar los procesos de investigación científica, adopción e innovación tecnológica para incrementar la productividad de la economía nacional.

## **CAPÍTULO III**

# **FASES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MÉXICO**

En el curso de la historia de la Farmacología Clínica, se han utilizado incontables sustancias con presunta actividad biológica que desafortunadamente no sólo están acompañadas del efecto terapéutico deseado, sino que pueden producir grandes daños para la salud.

El avance de la ciencia y la tecnología junto con el establecimiento de organismos internacionales dedicados a proteger el bienestar de los individuos, han desarrollado metodologías científicas para minimizar estos riesgos.

En la búsqueda del fármaco ideal, se pretende seguir un modelo para su obtención cumpliendo los siguientes requisitos:

Debe ser seguro.

Tener gran actividad terapéutica.

Soluble en agua.

Síntesis no requiere catalizadores metálicos ni ser mayor de cuatro etapas.

Los productos del metabolismo y degradación no deben ser tóxicos.

Estas condiciones son sumamente complicadas de lograrse en la vida real; por tal motivo, cada vez que se desea lanzar un fármaco al mercado, primero se llevan a cabo estudios de toxicidad *in vitro*, después se procede a evaluar en modelos biológicos para obtener parámetros como  $DE_{50}$  (dosis que genera el efecto terapéutico en el 50% de la población),  $DL_{50}$  (dosis que produce muerte en el 50% de la población), así como la seguridad en relación a las características de Teratogénesis, carcinogénesis y mutagénesis.

#### **a) Fase Preclínica**

En esta fase se incluyen estudios para determinar la toxicidad del fármaco y se pueden considerar en cuatro etapas.

##### **1. Etapa 1 Toxicidad aguda**

Estos estudios determinan la toxicidad aguda o  $DL_{50}$  mediante la administración de una dosis alta del fármaco por diferentes vías de administración, generalmente producen la muerte del animal o es sacrificado después de haber sido monitoreado por periodos de horas hasta dos semanas.

El siguiente paso, es realizar estudios histológicos para observar el daño en los órganos.

Lo más conveniente es utilizar menos sujetos de experimentación, por ejemplo y optar por métodos estadísticos que lo permitan, así como la obtención de datos confiables y representativos. Existen reportes de toxicidad aguda aprobados por la agencia regulatoria Food and Drug Administration en donde se usan desde 6 hasta 70 animales de experimentación.<sup>6</sup>

## **2. Etapa 2 Toxicidad sub-aguda**

Una vez determinada la toxicidad aguda, como requisito regulador antes de administrar una dosis en seres humanos, el siguiente paso es la administración diaria de fármaco en al menos dos especies de animales por periodos que duran días o semanas. El fármaco se administra en una serie de combinaciones con el vehículo en dosis altas y bajas y durante éste periodo se observan y registran parámetros como: comportamiento, consumo de agua y alimento, peso, análisis de excretas y como toma de muestras de sanguíneas.

## **3. Etapa 3 Toxicidad sub-crónica**

Son estudios que se realizan para determinar los daños y efectos causados por la administración de fármacos en periodos largos, por ejemplo; en la administración de un antibiótico junto con los alimentos, para así determinar la consecuencia en el metabolismo.

## **4. Etapa 4 Toxicidad crónica**

Son estudios que pueden durar meses o incluso un año y requieren de un gasto mayor de recursos pero que son absolutamente indispensables para demostrar la seguridad de los medicamentos que son usados para el control de enfermedades crónicas.

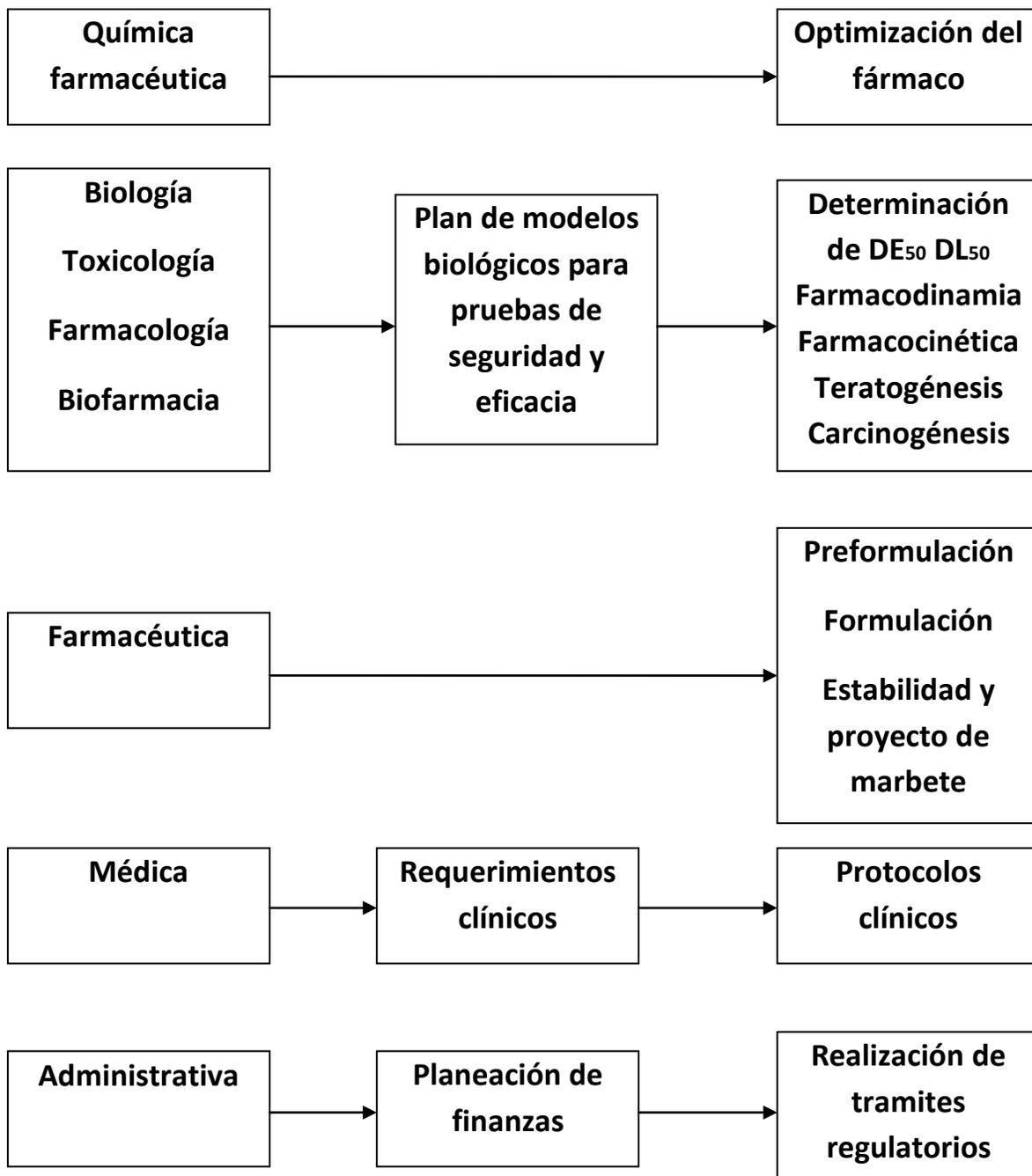
Es en este periodo de estudio donde se evalúan efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos.

Los modelos biológicos más usados son los ratones porque ofrecen grandes ventajas para el investigador, como son:

- El uso de dosis modestas del fármaco.
- Existen procedimientos estandarizados para la evaluación de la toxicidad aguda, y
- Los parámetros farmacológicos son extrapolables a la especie humana.
- Aquellos fármacos que cumplan con las características de seguridad y eficacia en las pruebas anteriores pueden pasar a la siguiente etapa.

En la fase preclínica existen nuevas herramientas que permiten optimizar los fármacos y hacerlos más eficaces y menos tóxicos como es el uso de la química farmacéutica y nuevos programas como se muestran a continuación en el Diagrama 1.

Diagrama 1. Propuesta de actividades realizadas durante la fase preclínica.



**Años**

**3 a 5**

**5 a 7**

**b) Fase clínica**

El conocimiento del fármaco generado en la fase preclínica tal como sus características físico-químicas, actividad farmacológica, farmacocinética, la absorción, distribución, metabolismo y excreción (sistema ADME) y toxicidad crónica, ofrecen una base de datos de seguridad que permiten realizar la investigación en un ser humano hasta grandes grupos poblacionales. Para lo cual se han establecido las fases para Investigación Clínica.

- 1 **Fase I.** Consiste en la administración de un medicamento a un ser humano sano o grupos pequeños de personas en dosis única o múltiple, sin beneficio terapéutico o diagnóstico, para establecer parámetros farmacológicos iniciales (Estudios de Farmacocinética.)<sup>7</sup>

El estado físico de los participantes se evalúa antes para cumplir con los criterios de inclusión a los estudios que ratifican su buen estado de salud con estudios de gabinete, biometría y examen general de orina (EGO), función cardiovascular, función renal, hepática, pruebas inmunológicas ELISA y sustancias de abuso (en voluntarios sanos).

Es común usar entre veinte a cien voluntarios sanos. Mientras más baja sea la dosis, mayor es el número de voluntarios que se requieren.

Sin embargo, cuando se prueban medicamentos contra enfermedades como SIDA o cáncer no se recomienda el uso de voluntarios sanos, sino pacientes.

El objetivo de esta fase es conocer la farmacocinética, tolerancia y seguridad del medicamento en el ser humano sin presencia de una enfermedad.

- 2 **Fase II.** Esta se realiza en el ser humano enfermo o grupos pequeños de hombres hospitalizados, de esta manera se determina la eficacia inicial del medicamento.

Pueden ser estudios de semanas, abiertos o comparados con placebo, tienen la finalidad de establecer la dosis óptima del medicamento. También se pueden realizar estudios que comparen el nuevo medicamento contra uno con registro y actividad terapéutica conocida.

Un gran porcentaje de los medicamentos que llegan a esta fase son rechazados por su poca eficacia, alta toxicidad y pocas probabilidades de mantenerse en el mercado.

- 3 **Fase III.** Se lleva a cabo mediante la administración de un medicamento en grupos grandes de pacientes (1000-3000 pacientes externos) y tiene la finalidad de definir su actividad terapéutica, identificar reacciones adversas, interacciones y efectos que pueden afectar su actividad farmacológica.

Esta fase es la más exhaustiva porque se compara la eficacia y seguridad con múltiples medicamentos que se comercializan. Los medicamentos que han llegado hasta aquí tendrán grandes posibilidades de conseguir la autorización y registro para su comercialización. Para

obtener tal autorización, la autoridad regulatoria pide un informe detallado de todas las pruebas realizadas desde la fase preclínica hasta esta fase por parte de la compañía patrocinadora.

Por su parte, la compañía patrocinadora tendrá que planear sus estrategias de mercado porque el registro de medicamentos puede durar de 2.5 a 3 años y si la información satisface los requisitos de la autoridad, entonces se otorga la autorización.

- 4 **Fase IV.** Son estudios que se realizan cuando el medicamento ya cuenta con autorización y registro por parte de la Secretaría de Salud (pos comercialización) y brindan información relativa sobre los riesgos potenciales que se pudieran presentar durante el uso prolongado y generalizado.

**Tabla 1. Resumen de las fases de la investigación clínica (preclínica y clínica).**

Fase		Sujeto	N° de participantes	Objetivo principal
Experimental	Preclínica	Animales de laboratorio	Variable	Determinar toxicidad, teratogénesis y oncogénesis
Terapéutica Exploratoria	Fase I clínica	Voluntarios sanos	20-100	Seguridad, farmacocinética y farmacodinamia
	Fase II clínica	Enfermos	300-1000	Eficacia, establecimiento de dosis
	Fase III clínica	Enfermos	1000-3000	Eficacia comparativa y confirmación de seguridad
	Fase IV clínica	Enfermos	+1000	Farmacovigilancia y mercadeo

## **CAPÍTULO IV**

# **BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS**

Las Buenas Prácticas Clínicas están fundamentadas en la ética Biomédica y tienen como propósito mejorar la calidad de vida de los pacientes así como la constante solución de problemas que se presentan en la práctica clínica a diario.

El avance tecnológico y científico han incrementado la expectativa de vida en la población sin embargo, han surgido problemas de salud y de enfermedades que requieren de terapias más complejas que involucran mayores riesgos en los pacientes y por lo tanto, la aplicación de los principios éticos es de suma importancia.

### **El Informe Belmont**

Contiene los principios éticos generales que se consideran en los ensayos clínicos y son:

1. Principio de Autonomía.
2. Principio de Justicia.
3. Valoración de riesgos y beneficios.

1. El principio de Autonomía es el derecho del paciente a ser respetado y hacer valer su decisión sobre participar o no en un ensayo clínico. Para ello la institución que requiera de la participación de los sujetos, deberá proporcionar toda la información relativa al producto de investigación, procedimientos y riesgos potenciales a los que se expone. Los investigadores o el personal médico tienen la responsabilidad de hacer comprender a los sujetos o a sus representantes legales, de la manera más clara y entendible, sin hacer uso de lenguaje técnico-científico los procedimientos y pruebas clínicas del protocolo que serán aplicadas durante la investigación.

Otro aspecto indispensable en el principio de autonomía es La “Libertad” del sujeto a dar su consentimiento, sin perjuicio de su salud y sin represalia en caso de ser parte de un grupo subordinado.

2. El principio de Justicia es el derecho que tienen todas las personas de recibir un trato justo y equitativo en donde nadie debe recibir o ser expuesto a un trato que implique un riesgo o una carga mayor con respecto a los demás integrantes del grupo de investigación; evitando así la inclusión de sujetos vulnerables.<sup>8</sup>

Las cuestiones de justicia se han relacionado durante mucho tiempo con prácticas sociales como el castigo, contribución fiscal y representación política. Ninguna de estas cuestiones ha sido generalmente relacionada con la investigación científica, hasta este momento.

3. La Valoración, el balance de los riesgos y beneficios establece que todas la investigaciones deben de tener un fin benéfico para los sujetos humanos de investigación.

La Secretaría de Salud considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de causar un daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Las diferentes categorías para clasificar

las investigaciones son (art 17 REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD):

1. Investigaciones sin riesgo que sólo emplean métodos de investigación documental, como entrevistas y cuestionarios en los cuales no se traten o identifiquen aspectos sensitivos en la conducta del sujeto.
2. Investigación con riesgo mínimo. Esta investigación implica estudios rutinarios prospectivos, estudios con medicamentos conocidos con amplio margen terapéutico.
3. Investigaciones con riesgo mayor que el mínimo. Son estudios en donde la probabilidad de afectar al sujeto es significativa y se incluyen estudios radiológicos, de microondas, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y control con placebos.<sup>9</sup>

### **Normas de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC)**

Se denominan BPC al conjunto de estándares éticos y científicos aceptados por la comunidad internacional que sirven para controlar, organizar y orientar el desarrollo de la Investigación Clínica.

En 1996 organizaciones como la Food and Drug Administration FDA y Europa Central y Oriental CEE entre otras, unifican las Buenas Prácticas Clínicas, para poner a disposición de todo el mundo los lineamientos necesarios para llevar a cabo de manera segura y con gran calidad la investigación clínica.

#### Principios generales de las Buenas Prácticas Clínicas

Los estudios clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que son consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas y con los requerimientos regulatorios vigentes:

- Apego a los principios éticos que establece la Declaración de Helsinki.
- Participación y retiro de manera libre y voluntaria sin coacción, que debe estar expresada en un informe de consentimiento.
- Con riesgos aceptables menores a los beneficios esperados para el sujeto. Siempre tiene que prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y bienestar del sujeto por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad.
- La confidencialidad de la identidad y privacidad de los participantes deberán estar protegidas.
- Cada protocolo de estudio debe estar sometido al dictamen de las comisiones de Bioseguridad y ética, y si el dictamen es favorable para la investigación, entonces ésta será supervisada a lo largo de su desarrollo.

- La Atención Médica a las posibles complicaciones que ocurran durante los estudios estarán bajo la responsabilidad del médico calificado (la remuneración por los daños a los participantes debería ser asumida por la institución patrocinadora).

#### Consistencia científica del estudio

- El estudio estará fundamentado en los experimentos previos realizados en animales de laboratorio u otros hechos científicos, demostrando la seguridad y potencia del producto de investigación.
- La conducción del estudio estará a cargo de profesionistas de la salud que demuestren experiencia en el área relacionada con la investigación.
- La realización del estudio se apegará estrictamente al diseño del protocolo de investigación validado por la Secretaría de Salud y las comisiones de bioseguridad y ética.
- La Institución que realice la investigación contará con la infraestructura suficiente para resolver las necesidades de los participantes.

#### Integridad, veracidad y credibilidad de los Resultados

- Toda la información generada en el estudio deberá seguir las Buenas Prácticas de Documentación para consultar y aclarar cualquier duda de las autoridades en el momento que se requiera.
- Elaboración de procedimientos que contengan de manera específica y clara la realización de actividades y con ello el aseguramiento de la calidad para la obtención de datos confiables.

#### Principios de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés)

- Antes de iniciar un estudio, se deben ponderar los riesgos e inconveniencias previsibles, contra el beneficio esperado, tanto para el sujeto de estudio como para la sociedad. Se debe dar inicio a un estudio sólo si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
- Proporcionar estándares internacionales de calidad ética y científica para el diseño, realización, registro e informes que involucran la participación de seres humanos. El cumplimiento de las normas establecidas por esta organización (ICH) garantiza la protección del bienestar de los sujetos.
- Permitir la mutua aceptación de datos clínicos por parte de las autoridades regulatorias.
- Facilitar y promover el desarrollo de la Investigación Clínica en países subdesarrollados con la unificación de Buenas Prácticas Clínicas.

#### Antecedentes de las Buenas Prácticas Clínicas

Dados los lamentables accidentes en la historia de la Farmacología por un pobre control en la seguridad de productos que no se investigaron en su totalidad, o por el abuso de autoridades que

no respetaron los derechos de los sujetos de experimentación durante las guerras mundiales; se establecen las BPC.

Las normas adoptan los principios acordados en las reuniones por parte de las autoridades éticas en el mundo como fue:

- a) El Código de Nüremberg (1947), el primero en establecer el consentimiento informado como requisito para realizar Investigación Clínica, así como, las características de los responsables de la investigación.
- b) Primera declaración de Helsinki (1964), cuando la Asociación Médica Mundial establece los principios éticos que servirían a los médicos para orientar la investigación en humanos y en material humano.
- c) Informe Belmont (1974), creado por la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos en la Investigación Biomédica y de la Conducta, y que generaliza los principios éticos para todas las investigaciones en seres humanos, estableciendo los tres principios básicos de los ensayos clínicos que son:
  - 1. El principio de Autonomía.
  - 2. El principio de Justicia.
  - 3. Valoración de riesgos y beneficios.

## **CAPÍTULO V**

# **REGULACIÓN SANITARIA EN MÉXICO**

La protección a la salud es una garantía social adicionada como decreto en el Artículo 4° constitucional en el año de 1984; año en el cual se establecen los lineamientos y las bases a los cuales debe someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud.

**a) Ley General de Salud (LGS)**

La Ley General de Salud, en su Título Quinto, abarca el tema de investigación para la salud de los artículos 96 al 103.

Según el artículo 100 de la LGS, la Investigación para la salud se ajustará a las siguientes bases:

- 1 Se adaptará a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica que refieren a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos en la ciencia médica.
- 2 Podrá realizarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.
- 3 Podrá efectuarse cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
- 4 Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de capacidad legal de aquél, una vez enterado de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.
- 5 Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.
- 6 La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación.
- 7 El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.<sup>10</sup>

La persona o institución que viole este artículo, se hará acreedora a una sanción de 12000 a 16000 salarios mínimos.

El artículo 102 establece que la Secretaría puede autorizar con fines preventivos, terapéuticos y rehabilitatorios o de investigación el empleo de medicamentos en seres humanos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de los productos ya conocidos. Los interesados deberán presentar la siguiente documentación:

- I. Solicitud por escrito
- II. Información básica farmacológica y preclínica del producto
- III. Estudios previos de Investigación Clínica cuando los hubiere
- IV. Protocolo de Investigación
- V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.
- VI. El establecimiento deberá contar con una licencia sanitaria de lo contrario será sancionado con una multa administrativa equivalente de seis mil hasta doce mil veces el salario mínimo.

**b) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**

El Reglamento está basado en los lineamientos que la Ley General de Salud ha establecido y que promueven las acciones encaminadas a la protección y restauración de la salud del individuo así como de la población en general, además, contiene los principios éticos que garantizan el bienestar del sujeto de experimentación.<sup>11</sup>

El apoyo y orientación a la investigación genera tecnología mexicana que incrementa la productividad en los servicios de salud.

En su Título Primero Disposiciones Generales, establece el alcance, las condiciones para poder realizar, promover, orientar, fomentar y apoyar la Investigación Clínica y las funciones de la Secretaría para vigilar el cumplimiento de las normas emitidas.

En su Título Segundo de Disposiciones comunes describe los principios éticos que deben de cumplirse estrictamente para realizar Investigación en comunidades, menores o incapaces, mujeres embarazadas y grupos subordinados, así como, los aspectos que debe contener el consentimiento informado.

El Título Tercero de la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación, menciona las obligaciones que tienen que cumplir los interesados (patrocinadores o investigadores) como son los documentos para obtener la autorización y llevar a cabo la investigación.

Este Título define la Investigación farmacológica como las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos o sustancias biológicas para uso en humanos, sin experiencia previa en el país, sin registro o con vías de administración o combinaciones diferentes a las establecidas.

El Título Cuarto de la Bioseguridad de las Investigaciones que establece los requisitos de infraestructura y control de manipulación necesarios para el uso de microorganismos, de material

biológico infeccioso, construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes y uso de equipos generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas.

El Título Quinto que se refiere a la formación de las Comisiones Internas de las Instituciones como son, de Ética, Bioseguridad y de Investigación, y vigilar el cumplimiento de reglamentos y disposiciones aplicables, que apoyen a la decisión de realizar la investigación.

El Título Sexto de la ejecución de la Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud, refiriéndose a las características que deben de cumplir los profesionales encargados de la conducción del estudio (investigador principal) y sus atribuciones.

Título Séptimo de la investigación que incluya la utilización de animales de experimentación. Establece las condiciones para el manejo de los animales de laboratorio dentro de los estudios clínicos.

El Título Octavo de las Medidas de Seguridad, plantea las actividades a realizar por la Secretaría de Salud para evitar todos los riesgos posibles a la salud.

El Título Noveno del Seguimiento y Observancia. Dentro de éste apartado se expresa la autoridad de la Secretaría para suspender o detener el desarrollo de la Investigación que contravenga cualquiera de las regulaciones vigentes.

### **c) Reglamento de Insumos para la Salud (RIS)**

En su Título Segundo “Insumos” artículo 7, considera actos relacionados con el proceso de insumos aquellos que tengan los siguientes fines:

- I. Médicos: los que se realicen con fines de diagnóstico, preventivos, terapéuticos y rehabilitatorios.
- II. Científicos: los destinados a la Investigación.
- III. Industriales: los destinados a la producción de insumos o sus materias primas.
- IV. De política sanitaria: los que por razones de eficacia terapéutica y de beneficio colectivo sean determinados por la secretaría o el Consejo de Salubridad Nacional.<sup>12</sup>

Las Instituciones donde se realiza Investigación Clínica, están consideradas como un establecimiento que se dedica al proceso de insumos y, por lo tanto, debe cumplir con lo estipulado en el Título Cuarto del RIS además de contar con una licencia sanitaria (art 257 LGS fracción IV).

## **CAPÍTULO VI**

# **DERECHOS DEL PACIENTE**

Antes de comenzar con la investigación, se deben realizar pruebas de gabinete y rutinarias a los sujetos participantes, con el fin de cubrir los criterios de inclusión para proteger su estado físico; los resultados de estas pruebas al inicio del proceso de reclutamiento en las investigaciones farmacológicas con riesgo mínimo o mayor que el mínimo, son puestos a disposición de los sujetos participantes si éstos los requieren.

**a) Atención Médica**

Un médico calificado (investigador o subinvestigador) será responsable de las decisiones que tengan que ver con la intervención médica. Durante y después de la participación de un sujeto en un estudio, el investigador o la Institución deberán asegurarse que se le brinde atención médica adecuada en caso de que ocurra algún evento adverso, incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos, relacionados con el estudio. En caso de tener conocimiento de alguna enfermedad intercurrente, el investigador o la Institución deberán informar al sujeto sobre la atención médica necesaria.

El sujeto tiene derecho a retirarse de manera prematura del estudio sin exponer ningún motivo.

El sujeto tiene derecho a revisar y aclarar sus dudas con respecto a la información contenida en el consentimiento informado; información que estará aprobada por la comisión de Ética. La información no contendrá lenguaje que provoque que el sujeto o su representante legal renuncie o parezca que renuncie a ningún derecho legal o libere al investigador, patrocinador o la Institución de responsabilidad por negligencia.

EL sujeto recibirá todos los detalles de los aspectos relativos a la aprobación que la Comisión de Ética ha emitido.

Tanto el debate sobre el consentimiento informado, como la forma escrita de consentimiento informado y cualquier otra información que haya de proporcionarse a los sujetos, deberá incluir las siguientes explicaciones:

- El hecho de que el estudio implica investigación.
- El propósito del estudio.
- El tratamiento del estudio y la probabilidad de que haya asignación aleatoria en cada tratamiento.
- Los procedimientos del estudio que habrán que seguirse, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- Las responsabilidades del sujeto.
- Aquellos aspectos del estudio que sean experimentales.

- Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el sujeto, un embrión o lactante.
- Los beneficios razonablemente anticipados. En caso de no existir ningún beneficio clínico para el sujeto, se le debe informar debidamente.
- El procedimiento o curso alternativo del tratamiento que pudieran estar disponibles para el sujeto, así como sus beneficios y riesgos potenciales más importantes.
- La compensación y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de que exista alguna lesión relacionada con el estudio.
- El pago prorrateado anticipado para el sujeto por su participación en el estudio (si es que lo hay).
- Los gastos anticipados del sujeto (si los hay) por su participación.
- Que la participación del sujeto en el estudio es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin que se le aplique una sanción ni pierda sus beneficios a los que tiene derecho.
- Que el monitor, el auditor, el Comité de Ética y las autoridades reguladoras tendrán acceso directo al historial clínico del sujeto, con el fin de verificar los procedimientos y datos, sin violar la confidencialidad del sujeto, hasta donde las leyes y regulaciones vigentes lo permitan, y que al firmar el sujeto o su representante legal autorizan dicho acceso.
- Los registros que identifiquen al sujeto tendrán carácter estrictamente confidencial. En caso de que se publiquen los resultados, la identidad del sujeto seguirá siendo confidencial.
- Se mencionarán las personas que habrán de ser contactadas para obtener información posterior relativa a los derechos de los sujetos del estudio, en caso de existir alguna lesión relacionada con el mismo.
- Explicará las circunstancias previsibles y razones por las cuales se puede dar por terminada la participación del sujeto en el estudio.
- La duración preestablecida de la participación del sujeto en el estudio.
- El número aproximado de los sujetos involucrados en el estudio.

Previamente a la participación del estudio, el sujeto o su representante legal deberán recibir una copia del consentimiento fechada y podrán recibir actualizaciones del estudio, así como, una copia de cualquier enmienda a la información escrita.

Cuando un estudio clínico (terapéutico o no terapéutico) incluye sujetos que sólo pueden registrarse con el consentimiento de su representante legalmente aceptable (por ejemplo, menores de edad o pacientes con demencia severa), el sujeto deberá ser informado hasta el grado que sea compatible con su entendimiento.

**CAPÍTULO VII**

**ACTIVIDADES DEL PROMOTOR E INVESTIGADOR  
RESPONSABLE (ICH)**

El investigador principal es el encargado de realizar el estudio clínico en el lugar establecido para dicho efecto. Si la investigación es realizada por un grupo de personas, el investigador es líder responsable del equipo.

El investigador debe estar debidamente calificado en cuanto a educación, capacitación y experiencia, con el fin de asumir la responsabilidad de una adecuada realización del estudio, debe cumplir con todos los requisitos regulatorios vigentes, y deben proporcionar evidencia de su capacidad mediante su *Curriculum vitae* actualizado y cualquier otra información solicitada por el patrocinador, la Comisión de Ética o las autoridades regulatorias.

El investigador debe estar completamente familiarizado con el adecuado uso de los productos bajo investigación según se describe en el protocolo, en el folleto del investigador vigente y en la información sobre el producto o cualquier otra fuente proporcionada por el patrocinador.

El investigador debe cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos reguladores vigentes.

El investigador debe permitir el monitoreo, auditorías e inspecciones por parte del patrocinador y la autoridad sanitaria respectivamente.

El investigador debe conservar una lista de las personas debidamente calificadas en quienes ha delegado funciones relevantes en el estudio.

El investigador debe contar con recursos adecuados (como bases de datos) que le permita reclutar un número de sujetos en tiempo y forma establecidos.

El investigador debe tener a su disposición un número adecuado de personal calificado o en el caso, cuidará que éstos reciban adiestramiento y capacitación para la competente realización de tareas asignadas, así como, revisar las instalaciones previstas para el tiempo del estudio y, de esta manera proporcionar la mayor seguridad requerida.<sup>13</sup>

El investigador debe asegurarse de que todas las personas que participen en el estudio estén debidamente informadas sobre el protocolo del producto bajo investigación.

El investigador tendrá comunicación con el Comité de Ética antes de iniciar con el estudio y deberá contar con la opinión favorable escrita, fechada y emitida por dicho Comité, para el protocolo, la forma del consentimiento informado y procedimientos de reclutamiento.

El control en el uso del producto de investigación, será responsabilidad del investigador.

El investigador debe realizar la investigación en cumplimiento con el protocolo acordado entre el Comité, la Autoridad Sanitaria y el patrocinador.

Sólo podrá hacer cambios en el protocolo cuando se trate de eliminar un riesgo inmediato a los sujetos de estudio, o cuando involucre cambios logísticos y administrativos.

El investigador se apegará a las Buenas Prácticas Clínicas para obtener y documentar el consentimiento informado y deberá proporcionar los aspectos pertinentes del estudio a los sujetos participantes. El lenguaje utilizado será lo más práctico y menos técnico posible, así como, comprensible para el sujeto o su representante legal.

El investigador deberá garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad de los datos reportados y al término de la ejecución de la investigación, se entregará un informe a la comisión de Investigación de la Institución que incluya los elementos que indique la norma correspondiente (NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACION Y OPERACION DE LA FARMACOVIGILANCIA).

La ICH menciona el Reporte de Casos que contiene datos de los documentos fuente y procedimientos, con la finalidad de mantener una consistencia y evitar discrepancias en la documentación. El investigador debe conservar los registros de los cambios y correcciones por lo menos dos años después de su aprobación para su comercialización. Se tomarán medidas pertinentes para evitar la destrucción accidental o prematura de éstos documentos.

El investigador presentará los informes (resúmenes por escrito), sobre los avances en el estudio a la Comisión de Ética con la frecuencia que ésta lo establezca, incluirá también cualquier cambio que pueda afectar significativamente la realización o incrementar el riesgo de los sujetos.

#### **Informes de Seguridad**

Todos los eventos adversos deberían reportársele de inmediato al patrocinador, la Comisión de Ética y a la Autoridad Reguladora, los informes que se deriven de éstos utilizarán números de identificación personal en lugar de los nombres de los sujetos de estudio.

#### **Terminación prematura o Suspensión de un estudio**

Si el estudio se termina o se suspende en forma prematura por alguna razón, el investigador informará de inmediato a los sujetos del estudio y garantizará una adecuada terapia y seguimiento en caso de que lo requiera.

## **CAPÍTULO VIII**

# **ACTIVIDADES DEL MONITOR CLÍNICO**

El monitoreo es el acto de supervisar el progreso de un estudio clínico y de asegurar que se realice, registre e informe sobre éste de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos reguladores vigentes.

Los propósitos del monitoreo del estudio clínico son:

- Proteger los derechos y bienestar de los sujetos humanos.
- Verificar que los datos reportados en el estudio sean precisos, completos y comprobables a partir de los documentos fuente, con el fin de evitar fraudes.
- Que la realización del estudio clínico cumple con el protocolo aprobado con los requerimientos reguladores vigentes.

Los monitores clínicos tienen que cumplir los siguientes requisitos para ser seleccionados por los patrocinadores y son los siguientes:

- Profesionistas con el conocimiento científico y clínico, con aptitudes necesarias para observar a detalle y reportar cualquier acontecimiento del estudio en forma adecuada.
- Deben estar familiarizados con el producto bajo investigación, con el protocolo, la forma escrita de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que haya de proporcionarse a los sujetos, los procedimientos operativos estándar del patrocinador, las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos reguladores vigentes.

### **El Alcance del Monitoreo**

El patrocinador garantizará el monitoreo de los estudios, determinará entonces la naturaleza y el alcance sustentado por el objetivo, propósito, diseño, complejidad, introducción de códigos, magnitud y puntos terminales del estudio.

La necesidad del monitoreo es primordial antes, durante y después del estudio clínico, sin embargo, es prioritario realizarlo sólo durante el proceso intermedio, porque el muestreo y análisis estadístico de los datos, proveen información representativa del control en la conducción del estudio.

### **Responsabilidades del monitor**

Los monitores con base en los requerimientos del patrocinador, deberán garantizar que el estudio se lleve a cabo, documentado y apegado al protocolo y tienen como responsabilidad:

- Ser el vínculo de comunicación entre el investigador y el patrocinador.
- Verificar que existan los recursos necesarios y apropiados para el investigador y los sujetos, evaluará las aptitudes del investigador.

- Verificar que haya las condiciones óptimas de manejo del producto bajo investigación y su adecuado almacenamiento.
- Que los productos de investigación sean administrados a los sujetos y que cumplan las condiciones que especifica el protocolo.
- Verificar la correcta manipulación del producto por parte del equipo técnico, de no ser así, verificará que el personal laboral reciba instrucción de uso, manejo, almacenamiento y devolución; este control estará documentado.
- Que la disposición final del producto cumpla con los requerimientos vigentes y la destrucción o devolución se documente.
- Ratifica que se obtenga un consentimiento informado por escrito, antes de la participación de cada uno de los sujetos en el estudio.
- Garantizar que el investigador reciba el folleto actualizado y todos los suministros necesarios para la realización adecuada y el cumplimiento con los requerimientos reguladores vigentes.
- Garantizar que el investigador y su equipo están debidamente informados sobre la investigación.
- Verificar que se registren únicamente los sujetos elegibles, e informar sobre el índice de reclutamiento.
- Verificar que los documentos fuente y los registros para el estudio, sean precisos, íntegros, oportunos, legibles y fechados.
- Cotejar con exactitud e integridad la captura de la Forma para el Reporte de Casos (CRF) y documentos fuente relacionados con el estudio.

El monitor tendrá acceso a la documentación y verificará también que:

- ✓ Los datos requeridos por el protocolo sean reportados con exactitud en CRF de cada paciente.
- ✓ Cualquier modificación de la dosis y la terapia sea documentada.
- ✓ Los eventos adversos, medicamentos concomitantes y enfermedades interrelacionadas sean reportados en el CRF con base en el protocolo. Las faltas de los sujetos, las pruebas y exámenes no realizadas por los mismos, se reportarán en el CFR de cada paciente. Los retiros y deserciones de los sujetos serán registrados en el CRF.
- ✓ El monitor informará al investigador sobre cualquier error en la captura para el Reporte de Casos, el cual garantizará la aclaración correspondiente de datos, incluyendo la explicación.

Guía básica para la realización de investigación clínica en México

- ✓ Determinar si todos los eventos adversos han sido reportados en el periodo establecido al patrocinador, la Comisión de Ética y la Autoridad Reguladora.
- ✓ Determinar si el investigador está conservando de manera correcta todos los documentos esenciales.
- ✓ El monitor comunicará al investigador cualquier desviación del protocolo, PNO, BPC y requerimientos reguladores vigentes y tomará las medidas necesarias para evitar reincidencias (enmiendas al protocolo).

## **CAPÍTULO IX**

# **DISEÑO Y EJECUCIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO**

### Tipos de Estudios Clínicos

Los estudios científicos en los que participan seres humanos pueden dividirse en dos grandes categorías: los Estudios de Observación, estos son conocidos como estudios epidemiológicos no experimentales, que se caracterizan porque el investigador es un observador pasivo que se limita a observar y documentar los sucesos; y los Estudios Experimentales, en los cuales el investigador interviene sobre los sujetos participantes.

La capacidad de un estudio para establecer relación de causa-efecto varía de acuerdo al tipo de estudio que se realiza; los ensayos clínicos constituyen el recurso experimental más sólido con el que cuenta la epidemiología para probar una relación causal.

La siguiente tabla, muestra una clasificación de estudios clínicos según su diseño.

**Tabla No. 2 Clasificación de Estudios Clínicos.**

Estudios de Observación		Estudios Experimentales
Descriptivos	Analíticos	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reporte de casos.</li><li>• Serie de casos.</li><li>• Estudios de población.</li><li>• Estudios de registros médicos.</li><li>• Encuestas de incidencia.</li><li>• Encuestas de prevalencia.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Casos y controles.</li><li>• Estudios de Cohorte.</li><li>• Experimentos naturales.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estudios clínicos.</li></ul>

La investigación o experimentación es uno de los medios que contribuyen a la generación de conocimiento científico. Los fenómenos se estudian bajo ciertas condiciones diseñadas artificialmente por el investigador, en las cuales, se trata de controlar las variables más importantes o con mayor influencia que participan en éste. De manera que el término investigación en su acepción más general, se refiere a una actividad diseñada para probar una hipótesis, resultado de un proceso de análisis en donde se generará conocimiento. Comúnmente, la investigación se describe en un protocolo formal que establece el propósito del estudio, así como, los procedimientos y métodos necesarios para alcanzar el objetivo propuesto.

### Estudios experimentales

La investigación clínica es reconocida como el método más importante con que cuenta la epidemiología, para establecer y comparar la eficacia de los tratamientos médicos. La característica principal de este tipo de estudio es la aplicación de una intervención o tratamiento en los sujetos participantes, cuyo efecto es evaluado comparativamente con otra intervención similar aplicada sobre un grupo control. A su vez un estudio clínico debe cumplir con un formato, tipo de enmascaramiento y una asignación dependiendo del protocolo.

**Tabla No. 3 Resumen de las características en un Estudio Clínico.**

Grupo Control	Asignación	Enmascaramiento	Diseño
No controlado (no comparativo).	No aleatoria.	Abierto.	Grupos paralelos.
Controles Históricos.	Aleatoria simple.	Simple ciego.	Grupos cruzados.
Autocontroles.	Aleatoria balanceada.	Doble Ciego.	Diseño factorial.
Controles concurrentes.		Doble simulación.	(cuadro latino).

### Elección de la población de estudio

La elección de la población de estudio es uno de los factores más importantes en el diseño de un estudio clínico. Esta selección se determina mediante criterios de inclusión y exclusión, que están dentro del protocolo, prefiriendo contar con condiciones las más homogéneas posibles para disminuir factores de confusión, interferencia y de interpretación, aumentando la posibilidad de obtener el efecto farmacológico esperado. A pesar de que los criterios estrictos aumentan la validez del estudio, también se alejan del comportamiento real y los resultados pueden ser menos extrapolables. La selección ideal consiste entonces, en una población suficientemente homogénea que permita una adecuada interpretación y análisis de resultados, pero a su vez, muy similar a la población en general.

### Selección del grupo control

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

El grupo control proporciona una base con la cual se puede comparar el estudio y facilitar el análisis estadístico. Los controles pueden ser:

**Históricos.** Estos utilizan fuentes de información retrospectiva de los tratamientos usados para la terapia en cuestión. La desventaja del uso de controles históricos es que pueden estar sesgados.

**Autocontroles.** En este diseño, el mismo grupo de pacientes participa como población y grupo control y es el más usado en la comparación de eficacia y seguridad, en medicina de patente contra genérica intercambiable.

**Concurrentes.** El diseño de la investigación con este tipo de control ofrece ventajas, como optimización de tiempo porque al utilizar dos grupos (control y experimental) las pruebas se realizan en el mismo periodo.

### **Asignación de pacientes en grupos**

La asignación de pacientes a cualquiera de los grupos es muy importante porque repercute en la validez de un estudio. La selección tiene que ser aleatoria, y para ello, se cuenta con el uso de tablas de distribución aleatoria; el método de aleatorización, deberá estar descrito en el protocolo. La asignación puede ser:

- Aleatoria simple. Es el método de asignación mediante tablas de números aleatorios, desafortunadamente cuando la muestra es menor a cien sujetos los grupos resultan de diferente tamaño.
- Asignación aleatoria balanceada. Utiliza también tablas de números aleatorios pero la asignación se hace por bloques para asegurar el tamaño similar de los grupos, frecuentemente en estudios multicéntricos.
- Asignación aleatoria centralizada. Permite la asignación en un orden único independiente del centro de procedencia. El investigador puede pedir un sujeto a la institución por medio de cualquier medio de comunicación.
- Asignación no aleatoria. Esta asignación no es al azar, por ejemplo, la asignación por orden alfabético.

### **Enmascaramiento**

Es una estrategia para garantizar que el paciente o el investigador, no conozcan en ningún momento del estudio el tipo de tratamiento que es administrado, es decir, es un estudio ciego. Un ejemplo de estas técnicas, es el uso de sobres que contienen el número de asignación del tratamiento que le corresponde a cada participante, que sólo pueden abrirse en caso de emergencia, además de administrar preparados con la misma apariencia. Según el grado de enmascaramiento, los estudios clínicos se dividen en:

- Abiertos o no Ciegos donde el paciente y el investigador conocen el tratamiento que será administrado.
- Simple Ciego es en donde el paciente o el investigador desconocen el grupo de tratamiento asignado.
- Doble Ciego en donde ni el paciente ni el investigador conocen el tratamiento asignado.
- Doble Simulación (Doble Dummy) en el cual para dos grupos de pacientes se utilizan dos formas farmacéuticas que pueden ser administradas como placebo o fármaco para uno de ellos y lo contrario para el otro, de esta manera se garantiza el doble enmascaramiento.

### **Diseño de estudio**

El tiempo y tipo de estudio determinarán el diseño más conveniente y éstos pueden ser:

Diseño Simple: a cada sujeto que llega a un Estudio se le asigna un tratamiento previamente aleatorizado y todos los sujetos reciben el mismo tratamiento. Sugerido para grupos pequeños de pacientes.

Paralelo: donde los sujetos se distribuyen al azar en dos grupos que comienzan y terminan al mismo tiempo con una administración única. Se utilizan grandes grupos de pacientes.

Grupos cruzados: en donde los sujetos son asignados a un grupo de tratamiento que puede ser con placebo o con el medicamento y después se deja pasar un periodo de lavado para continuar con un tratamiento diferente al del inicio. Aquí el mismo sujeto es su propio control. No se frecuente este tipo de formato para patologías agudas o de evolución poco estable. Se pueden usar tamaños pequeños de muestra.

Diseño de eliminación o retirada. Todos los pacientes reciben el mismo tratamiento y aquellos que no muestran respuesta alguna, son retirados del estudio y los restantes son reasignados de manera aleatoria para continuar con un estudio paralelo.

Diseño factorial: parecido al diseño paralelo pero a excepción de que los sujetos pueden recibir más de dos tratamientos y se estudian efectos de fármacos combinados (cuadro latino). Los sujetos reciben varios tratamientos dejando periodos de lavado en cada uno de ellos. Necesita tamaños grandes de pacientes para detectar interacciones entre los diferentes tratamientos.

El meta análisis se practica para obtener datos realmente contundentes y con relevancia significativa para todos los diseños, se realizan estudios estadísticos de datos recopilados de una gran cantidad de resultados de las pruebas en diferentes grupos, para disminuir los errores por el azar.

### **Implementación de un estudio clínico**

El estudio clínico se implementa cuando se encuentra una nueva entidad con actividad biológica de interés que puede traer muchos beneficios a la salud. Esta entidad necesita ser utilizada en investigación clínica. Por el número de pruebas que se requieren puede ser muy costoso el Estudio, por ello, es menester una planeación de recursos muy cuidadosa para poder tener con éxito resultados de eficacia y seguridad.

Los patrocinadores estructuran los estudios clínicos con los siguientes convenios y documentos:

- Firma de acuerdo de confidencialidad del investigador y patrocinador.
- Visita de evaluación al Centro de Investigación.
- Revisión y aceptación del protocolo.
- Formalización del acuerdo contractual con el patrocinador.
- Trámites de aprobación del protocolo ante el Comité Ético Científico y las autoridades sanitarias correspondientes.
- Revisión del cumplimiento de la infraestructura y recursos necesarios para ejecutar el proyecto.
- Organización del equipo de trabajo, responsabilidades y contrataciones.
- Plan para el reclutamiento de pacientes.

### **Protocolo**

Se le llama así al plan de acción documentado, firmado por el investigador y aprobado por el Comité de Ética y la entidad regulatoria que detalla los objetivos del estudio y los procedimientos para llegar a ellos.

### **Trámites de aprobación del protocolo**

Los documentos necesarios para el inicio de cualquier estudio de investigación clínica en seres humanos son los que aprueban la comisión de ética y bioseguridad. La solicitud puede ser presentada ante éste por parte del investigador principal o por el patrocinador del estudio (la compañía farmacéutica); los documentos pueden variar un poco dependiendo la región donde se trate y el tipo de estudio, comúnmente son los siguientes.

- Protocolo de investigación.
- Consentimiento informado.

- Brochure del investigador.
- Numero IND (Identification New Drug Number) del producto en estudio para Fases I a III que van a ser sometidas a aprobación.
- Carta de compromiso para indemnización a pacientes, al investigador o su equipo, en caso de que ocurran lesiones derivadas en el estudio acompañada de una póliza de seguro de acuerdo con la legislación local.
- Contrato del estudio.

Una vez revisados y aprobados los documentos anteriores, el investigador debe devolverlos al patrocinador junto con el complemento que se menciona a continuación

- Protocolo firmado y fechado por el investigador principal.
- Consentimiento informado revisado y adaptado a la regulación local.
- *Curriculum vitae* del Investigador principal y de los demás participantes del cuerpo técnico.
- Certificación del laboratorio clínico donde se realizarán los exámenes, incluyendo permiso de funcionamiento, *curriculum* del director y una lista de valores de referencia normales, para los analitos detectados por el laboratorio de análisis clínicos.
- Presupuesto del estudio que incluya la aprobación del patrocinador.
- El nombre del comité ético científico que reconocerá el estudio, su dirección y la lista de sus integrantes.
- Aprobación del protocolo por el comité ético científico.

# **Guía básica para la realización de Investigación Clínica en México**

1 Fase Preclínica.

1.1 Etapa 1.

1.1.1 Determinar DL<sub>50</sub> en animales de laboratorio pequeños (roedores).

1.2 Etapa 2.

1.2.1 Determinar toxicidad sub-aguda en dos especies de animales de laboratorio, una de ellas debe de ser de mamíferos grandes no roedores.

1.2.2 Análisis y observación de muestras sanguíneas, excretas y comportamiento en dichos animales.

1.3 Etapa 3.

1.3.1 Determinar toxicidad sub-crónica en animales de laboratorio (roedores y no roedores).

1.3.2 Administración de fármaco por periodos de semanas en los animales de experimentación.

1.4 Etapa 4.

1.4.1 Determinar toxicidad crónica en animales de laboratorio.

1.4.2 Administración de fármaco en los especímenes de estudio por periodos largos y de gestación.

1.4.3 Determinar efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos.

1.5 Etapa 5.

1.5.1 Hacer un compendio de todos los procedimientos y resultados obtenidos en esta fase.

2 Obtención de Autorización para llevar a cabo la fase Clínica.

2.1 Cumplir con los requisitos de la Ley para establecimientos dedicados a la Investigación Clínica (Licencia Sanitaria).

2.1.1 Hacer una solicitud por escrito ante la Secretaría de Salud y COFEPRIS.

2.1.2 Incluir la información preclínica del producto.

2.1.3 Incluir la información clínica si la hubiera.

2.1.4 Incluir el Protocolo de investigación con los siguientes documentos.

- 2.1.4.1 Consentimientos informados.
- 2.1.4.2 Brochure del investigador.
- 2.1.4.3 Numero IND (Identification New Drug Number) del producto en estudio para Fases I a III que van a ser sometidas a aprobación.
- 2.1.4.4 Carta de compromiso para indemnización a pacientes y póliza de seguro de acuerdo con la legislación local.
- 2.1.4.5 Contrato del estudio.
- 2.1.4.6 El Protocolo de Investigación debe estar firmado, fechado y aprobado por el Comité de Ética.

### 3 Fase Clínica.

#### 3.1 Fase 1.

- 3.1.1 Administración de medicamento en grupos pequeños de voluntarios sanos.
- 3.1.2 Determinar farmacocinética y farmacodinamia.
- 3.1.3 Asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas mediante auditorías y monitoreos.

#### 3.2 Fase 2.

- 3.2.1 Administración de medicamento en pacientes enfermos (de 300 a 1000 pacientes).
- 3.2.2 Establecimiento de ventana terapéutica.
- 3.2.3 Asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas mediante auditorías y monitoreos.

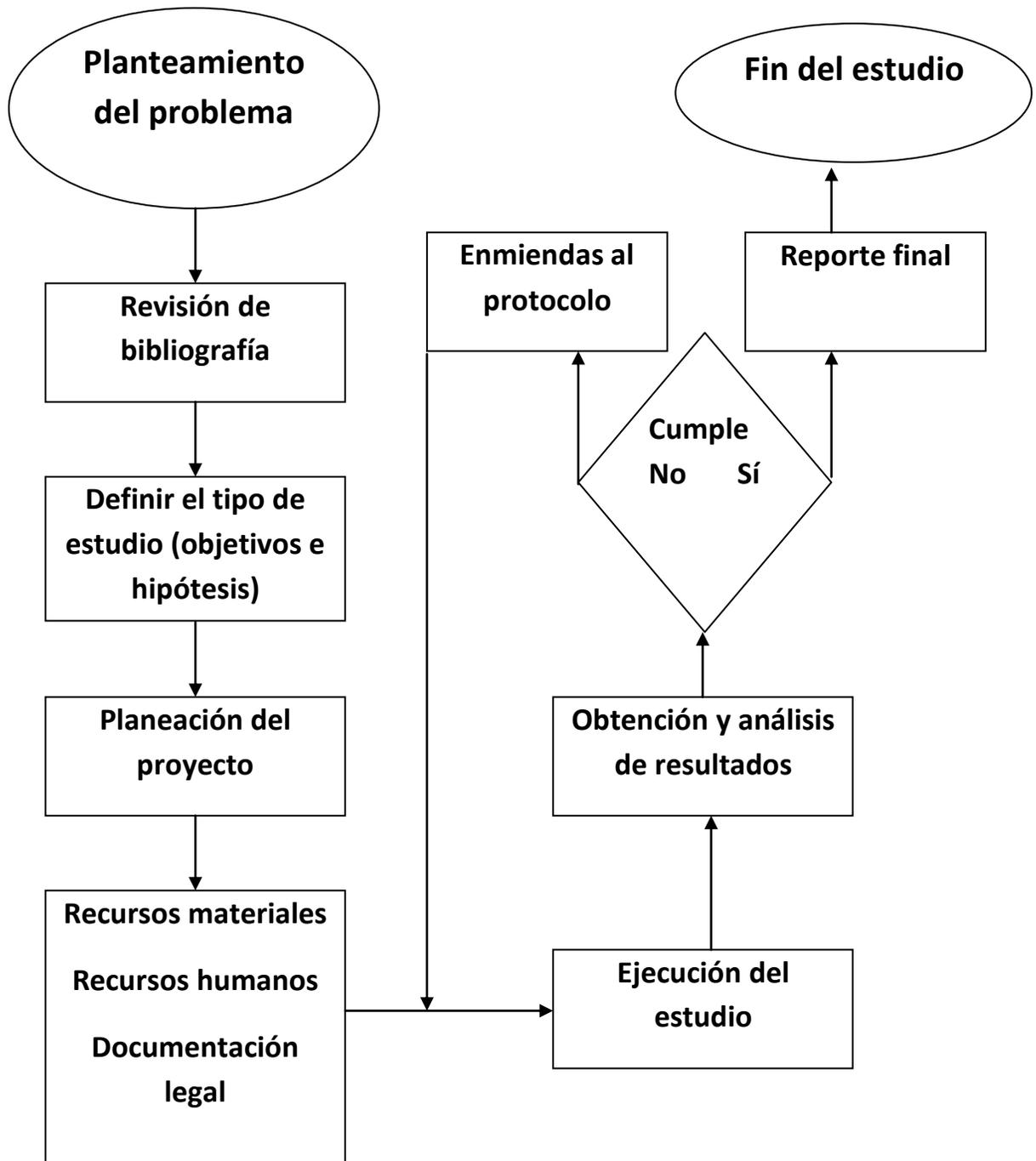
#### 3.3 Fase 3.

- 3.3.1 Administración de medicamento en grupos grandes de pacientes enfermos (de 1000 a 3000 pacientes).
- 3.3.2 Establecer eficacia y seguridad.
- 3.3.3 Asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas mediante auditorías y monitoreos.

3.4 Fase 4

- 3.4.1 Administración de medicamento para uso generalizado en pacientes enfermos (de 3000 a 8000).
- 3.4.2 Farmacovigilancia y Mercadeo.
- 3.4.3 Reportar los efectos adversos según la NOM 220.

**Diagrama 2. Procedimiento de investigación clínica generalizado.**



## **Resultados**

Existe información sobre investigación clínica, sin embargo, la descripción de procedimientos se encuentra principalmente en otros idiomas.

En México la legislación sanitaria en materia de investigación clínica es clara en cuanto a los lineamientos éticos y científicos que se tienen que cumplir, pero no se remiten a los organismos o instituciones encargadas de apoyar, fomentar y regular las investigaciones clínicas.

Se tiene que tener el conocimiento de las instituciones dentro del sector salud (instituciones mencionadas en este trabajo) quienes tienen la responsabilidad de otorgar los formatos para aquellos interesados en realizar investigación clínica y de esta manera conseguir la autorización sanitaria. Dichos formatos contienen información clara para los profesionales de la salud.

Mediante una búsqueda en los medios electrónicos como los sitios de internet de la Secretaría de Salud, COFEPRIS y FDA se encontraron las normas y formatos que se requieren para poder hacer investigación clínica, sin embargo, no es tan fácil visualizar una secuencia que permita el entendimiento del proceso de Investigación Clínica.

Una de las principales limitantes para realizar un proyecto de Investigación Clínica, es el escaso conocimiento de la regulación y los organismos encargados de apoyar y otorgar los permisos y autorizaciones, por tal motivo, fue muy importante la información compartida en seminarios y congresos por parte de los académicos y profesionistas de la salud encargados de proyectos de investigación, que facilitaron hacer un resumen de los aspectos regulatorios y éticos a los que se somete la Investigación Clínica.

## **Conclusiones**

De acuerdo con los objetivos planteados para el presente trabajo, se reconoció la importancia de la investigación clínica como un campo de desarrollo que beneficia a profesionales de la salud y a la población en general, siempre y cuando se conduzcan las investigaciones conforme a la regulación y el apego a los criterios y principios éticos.

Se logró destacar los factores de los que depende la realización de las investigaciones clínicas como es el recurso humano capacitado, las políticas y acuerdos que favorezcan los vínculos entre la ciencia y la industria y la constante vigilancia del proceso.

Con esta información se ponen de manifiesto los riesgos presentes cuando no hay un control estricto en el proceso de evaluación de la seguridad y que pueden repercutir en la vida de los pacientes o la población de estudio, y por consecuencia en la salud de los consumidores.

APÉNDICE A

Guía de Solicitud de Autorizaciones de COFEPRIS.

COFEPRIS-04-010-A Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos.

Modalidad A.- Medicamentos, Biológicos y Biotecnológicos.

COFEPRIS-04-010-B Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos.

Modalidad B.- Medicamentos (Estudios de bioequivalencia).

COFEPRIS-04-010-C Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos.

Modalidad C.- Nuevos Recursos (estudio de materiales, injertos, trasplantes, prótesis, procedimientos físicos, químicos y quirúrgicos) y otros métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que se realicen en seres humanos o en sus productos biológicos, excepto los farmacológicos.

REQUISITOS DOCUMENTALES

La información deberá presentarse impresa y de preferencia en formato electrónico (RTF) en el orden que se enlista a continuación:

Protocolo Inicial.

Formato de solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos, Modalidad A, B o C debidamente requisitado.

Comprobante de pago de derechos en términos de la Ley Federal de Derechos.

Copia de licencia sanitaria, aviso de funcionamiento o en su caso, Registro Federal de Contribuyentes actualizado para terceros autorizados en materia de investigación.

En caso de cesión de facultades del patrocinador a un tercero, adjuntar los documentos que acrediten la personalidad del solicitante, mediante copia certificada del poder notarial o instrumento público.

Escrito libre que especifique los documentos que requieren autorización.

Dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y en su caso, de bioseguridad, que incluya descripción detallada de los documentos aprobados incluyendo idioma, versión y fecha.

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.

Consentimiento informado del sujeto de investigación o en su caso de su representante legal (indicando idioma, versión y fecha del documento).

Resumen de la información preclínica y clínica previamente obtenida (Manual del investigador o documento equivalente):

Modalidad A.- Información preclínica y clínica previamente obtenida, que justifique el uso del medicamento, dosis, forma farmacéutica, vía de administración, velocidad de administración, población de estudio, etc.

Modalidad B.- Información previamente obtenida del medicamento de estudio que justifique su uso, dosis, forma farmacéutica, vía de administración, velocidad de administración, población de estudio, etc.

Modalidad C.- Fundamentos técnico-científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio y estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiese.

Cuando aplique, enviar las herramientas de recolección de información (encuestas, escalas de medición, etc.) y material de información para el sujeto de investigación (folletos, manuales, etc.).

Carta de autorización del titular de la unidad o institución donde se efectuará la investigación.

Descripción de recursos disponibles de la unidad o institución donde se efectuará la investigación, incluyendo áreas, equipos, servicios auxiliares de laboratorio y gabinetes.

Descripción de recursos disponibles de la unidad o institución donde se efectuará la investigación para el manejo de urgencias médicas. Para el caso de centros de investigación que celebren convenios para atención de urgencias médicas con otras instituciones, deberá incluir copia simple del convenio vigente, así como, descripción de los recursos de dicha institución.

Carta de aceptación, confidencialidad y compromiso de reporte de eventos adversos del investigador principal.

Historial profesional del 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), que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica, además de copia simple de la documentación legalmente expedida y registrada por las autoridades educativas competentes.

Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación.

Cronograma del estudio.

Cantidad de insumos de importación que se requieren en cada etapa del estudio. Información que será considerada como acuse de conocimiento más no de autorización.

Los demás que señale la Regulación Sanitaria vigente en Materia de Investigación para la Salud en Seres Humanos.

APÉNDICE B

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la:

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

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

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

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones

implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

#### B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

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

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El patrocinador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la

consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada

apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser

aceptados para su publicación.

### C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

-Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

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

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

APÉNDICE C

MUESTRA DE INFORMACIÓN AL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO  
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD CLINICAS DEL MEDICAMENTO (nombre del medicamento)  
PARA EL TRATAMIENTO DE (nombre de la enfermedad)

1. Entiendo que el estudio en el cuál participo en forma voluntaria evaluará un medicamento para el tratamiento de (nombre de la enfermedad). Existen varios medicamentos disponibles actualmente para el tratamiento del padecimiento, pero ninguno de ellos ha demostrado ser eficaz y bien tolerado por largo tiempo y en todos los pacientes.

Este producto es vendido en otros países dónde se puede obtener como prescripción como tratamiento contra (nombre de la enfermedad). Este estudio investigará la eficacia del medicamento (nombre del medicamento).

2. Entiendo que este estudio durará (tiempo convenido) y que se me pedirá asistir a las evaluaciones cada (frecuencia establecida).

3. Entiendo que los medicamentos que pudiera recibir son medicamentos activos que puede esperarse en forma razonable mejoren la calidad de mi salud.

4. Entiendo de la misma manera que otros fármacos utilizados en el tratamiento de (nombre de la enfermedad), el medicamento (nombre del medicamento) puede causar efectos colaterales. Los más comunes incluyen: (mencionar efectos colaterales).

5. Entiendo que si en el curso de este estudio, experimento cualquier enfermedad o molestia (o daño) que parezca ser resultado de la medicación del estudio, el médico a cargo de este estudio me proporcionará atención médica. Sin embargo, no se excluye el tratamiento con mi propio médico. El proveer esta atención médica no es admitir responsabilidad legal.

6. Entiendo que mi medicación, evaluaciones y cuidado profesional requerido para completar este estudio, no tendrán ningún costo para mí.

7. Entiendo que la información que me concierna obtenida a través de este estudio, será mantenida confidencial.

8. Entiendo que no debo aplicar ningún producto distinto a aquellos prescritos por los médicos durante el curso del estudio.

9. Sí soy mujer en edad fértil, certifico que no estoy embarazada o lactando.

10. Entiendo que mi participación en este estudio es estrictamente voluntaria y que soy libre de retirarme en cualquier momento y por cualquier razón.

Referencias

---

<sup>1</sup> IV CONFERENCIA PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA República Dominicana. 24 Marzo 2005  
<http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/redparfconclusiones-iv-conferencia.pdf>

<sup>2</sup> World Health Organization, Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995

<sup>3</sup> Muñoz del Carpio Toia Agueda. Regulación de la Investigación Clínica y Comités de Ética en Perú, crónica de cambios, acta bioética, Vol. XIV, núm. 2 2008, pp. 193-199 OMS Chile.

<sup>4</sup> The Tuskegee Syphilis Study: the real story and beyond. Fred D. Gray, Tuskegee Institute

<sup>5</sup> JOSEP ELADI BAÑOS DÍEZ, Magí Farré Albaladejo. Principios de Farmacología Clínica

<sup>6</sup> [www.fda.gov/ohmrs/DOCKEFS/9550316/95s-0316-rpt0242-11-apendx-03-vol176pdf](http://www.fda.gov/ohmrs/DOCKEFS/9550316/95s-0316-rpt0242-11-apendx-03-vol176pdf)

<sup>7</sup> Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud

<sup>8</sup> Romero González Jorge Luis. Propuesta de una Guía práctica para el desarrollo de investigación clínica en México, 2003, Facultad de Química, UNAM

<sup>10</sup> Ley General de Salud. México 2010

<sup>11</sup> Reglamento de Insumos a la Salud en Materia de Investigación para la Salud

<sup>12</sup> Reglamento de Insumos Para la Salud. México

<sup>13</sup> ICH. Guía tripartita armonizada. CLINICOR INC. AMEIFAC 1996.