



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA CONDUCCIÓN DE ESTUDIOS  
CLÍNICOS. UNA REVISIÓN DEL MARCO REGULATORIO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**JOSÉ MARTÍN GUERECA DURÁN**



**MÉXICO, D.F.**

**2013**



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:** Profesor: Doctora Ofelia Espejo González

**VOCAL:** Profesor: Doctora Inés Fuentes Noriega

**SECRETARIO:** Profesor: Doctora Helgi Helene Jung Cook

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Doctora Elia Brosla Naranjo Rodríguez

**2° SUPLENTE:** Profesor: Maestro Juan Manuel Rodriguez

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: CENTROS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
PRIVADOS**

**ASESOR DEL TEMA:**

**DOCTORA OFELIA ESPEJO GONZÁLEZ**

**SUSTENTANTE:**

**JOSÉ MARTÍN GUERECÁ DURÁN**

# ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	5
2.	OBJETIVOS.....	6
3.	REVISIÓN DE LOS ANTECEDENTES.....	6
3.1.	EL DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS.....	6
3.1.1.	FASE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO .....	6
3.1.2.	PRUEBAS FARMACOLÓGICAS .....	8
3.1.3.	PRUEBAS TOXICOLÓGICAS .....	9
3.1.4.	PRUEBAS FARMACOCINÉTICAS.....	10
3.2.	LA FASE CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS SOBRE NUEVOS MEDICAMENTOS / ESTUDIOS CLÍNICOS.....	10
3.2.1.	ESTUDIOS FASE I .....	11
3.2.2.	ESTUDIOS FASE II .....	11
3.2.3.	ESTUDIOS FASE III.....	12
3.2.4.	ESTUDIOS FASE IV.....	12
3.2.5.	LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS.....	13
3.2.6.	ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA .....	14
3.3.	LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS DE LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICH)	15
3.3.1.	LA DECLARACIÓN DE HELSINKI .....	15
3.3.2.	DEFINICIONES Y CONCEPTOS.....	16
3.3.3.	LOS PRINCIPIOS DE LAS BPC DE LA ICH.....	19
3.3.4.	RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR .....	20
3.3.5.	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD .....	23
3.4.	REGULACIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN MÉXICO.....	23
3.4.1.	LEY GENERAL DE SALUD Y SU REGLAMENTO .....	23
3.4.2	NORMAS OFICIAL MEXICANA PARA LA EJECUCIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ..	26

3.4.2.1	NORMA OFICIAL MEXICANA EN MATERIA DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS .....	30
3.4.2.2	NORMA OFICIAL MEXICANA SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS Y NORMA OFICIAL MEXICANA SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	32
3.5.	PANORAMA ACTUAL DEL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN EL MUNDO .....	33
3.6.	EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA CONDUCCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS .....	35
4.	ESTUDIO DE CAMPO.....	35
4.1	ESTUDIOS CLÍNICOS DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN CENTROS PRIVADOS DE INVESTIGACIÓN	35
4.2	RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA DE CAMPO .....	40
5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	41
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	44

## 1. INTRODUCCIÓN

*Uno de los principales objetivos de la política del sector farmacéutico debe ser mejorar la salud de la población. Dentro de los objetivos instrumentales con los que cuenta este sector está el promover la innovación en medicamentos para la población mexicana (FUNSALUD 2011) (1).*

Para la creación de nuevos medicamentos de uso humano es necesaria la realización de estudios clínicos en los cuales se determine la eficacia y la seguridad de estos nuevos medicamentos. La realización de estudios clínicos involucra una gran responsabilidad ética y legal que recae tanto en los investigadores dentro de un centro de investigación clínica, como en los patrocinadores del estudio clínico, papel que por lo general tiene la industria farmacéutica.

Esta responsabilidad implica por una parte, que los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes se cuiden a lo largo de todo el estudio clínico y por otra parte, que los datos generados durante el estudio clínico sean confiables y fidedignos, es decir, se debe asegurar en todo momento que la información que se está generando es información de calidad.

Debido a lo anterior, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en Ingles) elaboró un documento tomando como base la Declaración de Helsinki, en el cual estableció los requerimientos mínimos necesarios para realizar estudios clínicos en humanos. Este documento es mundialmente conocido y a pesar de no tener un peso legal, muchos países lo han adoptado como base para regular los estudios clínicos en su territorio. Este documento es conocido como *Guía de la ICH para las Buenas Prácticas Clínicas* o *ICH-GCP* por sus siglas en ingles (2).

Por otro lado, los recientes cambios en materia de regulación del sector farmacéutico en México han propiciado algunos cambios en la actividad profesional del Químico Farmacéutico (UNAM-QFB) dentro de la industria farmacéutica. Cambios como la eliminación del “requisito de planta<sup>1</sup>” han resultado

---

<sup>1</sup> El “requisito de planta” es el término con el que se conoce a la disposición incluida en el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud la cual establecía que para ser titular de un registro sanitario era necesario contar con una licencia sanitaria de fábrica en México. Actualmente esta disposición no aplica.

en una reducción real de la fabricación local de medicamentos y han propiciado que los egresados de esta carrera tengan que explorar otras alternativas fuera de las plantas de producción. Una de éstas alternativas es tomar un papel mucho más activo dentro de los estudios clínicos, cuya responsabilidad tradicionalmente recae casi en su totalidad en la profesión médica, ya que los médicos suelen ser los investigadores principales dentro de los centros de investigación en donde se realizan investigaciones sobre la actividad de medicamentos.

Sin embargo, la formación académica de los Químicos Farmacéuticos los capacita plenamente para participar en dichos estudios, muy destacadamente en el manejo de los medicamentos, actividad clave para el éxito de los estudios clínicos.

Dicho lo anterior, se vuelve de vital importancia que el QFB puedan participar y colaborar en los equipos de investigación clínica dando un punto de vista farmacéutico sobre todos los procesos que involucren el manejo de medicamentos, tema en el cual han de ser expertos.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es presentar un panorama actual sobre la regulación existente para la conducción de los distintos tipos de estudios clínicos en México y de la participación del farmacéutico en los equipos de trabajo, así también de cómo la participación del farmacéutico en los equipos de trabajo puede mejorar los resultados e incrementar la calidad del estudio.

## 3. ANTECEDENTES

### 3.1. EL DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

#### 3.1.1. FASE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

El proceso para desarrollar nuevos medicamentos para uso humano es largo, complejo y costoso. El proceso más conocido es el de los Estados Unidos de America. (Figura 1) (3).



Figura 1. El proceso de aprobación de Medicamentos en Estados Unidos (Tomado de P Preziosi, Drug Development, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy, Elsevier, 2007)

En la actualidad, éste proceso se encuentra regulado en cada una de las etapas que lo componen con la finalidad de asegurar que los medicamentos que ingresan al mercado sean utilizados en el tratamiento, diagnóstico o prevención de enfermedades, conservando en todo momento un balance riesgo/beneficio adecuado. Así mismo, la regulación debe de asegurar que durante el proceso de desarrollo del nuevo medicamento, se respeten los derechos y se minimicen los daños ocasionados a los individuos que participan durante la fase de investigación del nuevo medicamento, ya sean humanos o animales.

En términos generales, para poder producir un nuevo medicamento es necesario aislar o sintetizar una sustancia cuyas características y propiedades físicas, químicas o biológicas le otorguen el potencial para ser usado en humanos para el tratamiento, diagnóstico o prevención de alguna enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica. Estas sustancias, como se dijo, pueden tener su origen en diferentes fuentes ya sean naturales o sintéticas. En el caso de las fuentes naturales, su origen puede estar en la medicina tradicional con el uso de plantas o partes de ellas a partir de las cuales se identifica y aísla la sustancia o sustancias de valor terapéutico, ó bien originadas y producidas en células de procariones o de eucariones. En el caso de los medicamentos de origen sintético, éstos pueden ser desarrollados mediante modificaciones químicas de moléculas

cuya función se conoce en el organismo (ligando natural) con el fin obtener una molécula con una propiedad particular. A estas sustancias ya sean de origen natural o sintético se les conoce como Nuevas Entidades Químicas (NEQ o NCE por sus siglas en ingles)(1)

Con respecto a la síntesis y búsqueda de NEQ, el concepto “relaciones cuantitativas estructura-actividad” (QSAR por sus siglas en ingles) ha cobrado gran importancia y ha generado grandes avances en materia de investigación. A partir de la aplicación de QSAR es posible vislumbrar las propiedades que tendrá una molécula antes de comenzar el trabajo de síntesis. Existen autores que diferencian el tipo de modelos que se utilizan para estos estudios en modelos mecanísticos y modelos empíricos. En general se acepta que los modelos mecanísticos son más utilizados para la investigación en farmacodinamia y los modelos empíricos se utilizan para la investigación farmacocinética (5).

### 3.1.2. PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

Una vez que se cuenta con la NEQ, es necesario iniciar una serie de pruebas y estudios para verificar por un lado que la NEQ realmente tenga la propiedad estudiada y por otro lado, determinar los efectos tóxicos y los posibles efectos secundarios o adversos que esta sustancia puede producir en el organismo. Esta primera etapa del proceso para desarrollar nuevos medicamentos se conoce como etapa preclínica. La etapa preclínica de la investigación sobre el nuevo medicamento incluye estudios a nivel celular, estudios en tejidos u órganos y estudios en animales de laboratorio (6).

Sin embargo es sumamente importante mencionar que muchos de los efectos que la NEQ puede tener en un organismo vivo no se pueden determinar hasta que llegan a la fase de estudio en animales. Por esta razón, hoy en día se tienen identificadas la especies que deben ser utilizadas dependiendo de la prueba farmacológica que se quiera realizar (Tabla 1)

**Tabla 1.** Especies de animales utilizadas para el estudio de diversos aspectos farmacológicos y toxicológicos de la NEQ

<i>Órgano o sistema Afectado</i>	<i>Especies utilizadas para el estudio</i>
Sistema Nervioso Central	Perros y monos (mejores que las ratas en especial a dosis elevadas)
Órganos sensitivos	Ratas, perros y monos
Sistema Cardiovascular	Perros y cerdos pequeños
Sistema Gastrointestinal	Roedores, perros mejores que monos (por ejemplo, los monos son mas resistentes al vómito)
Riñón	Perros y roedores
Sistema endócrino y metabolismo	Roedores, perros
Médula ósea	Todas las especies
Coagulación	Conejos
Piel	Cerdos, conejos
Sitio de Administración	Conejos, cerdos (actividad de la creatina fosfocinasa sérica, histopatología)

*Tomada de* : Preziosi P, Drug Development, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy, Elsevier, 2007

Durante las pruebas farmacológicas, se intenta determinar el efecto que la NEQ tiene sobre el organismo. El tipo de estudio dependerá del uso que se pretenda dar a la NEQ y puede involucrar desde estudios del efecto de las NEQ sobre el funcionamiento de un tipo particular de células, estudios sobre el tipo de metabolismo (hepático, renal, etc.), interacción con enzimas, hasta estudios a nivel de agonismo y antagonismo sobre los receptores celulares.

### 3.1.3. PRUEBAS TOXICOLÓGICAS

Las pruebas toxicológicas forman parte de la etapa preclínica y su finalidad es evaluar el efecto de las dosis únicas o repetidas de la NEQ sobre células, tejidos y sobre los animales íntegros de laboratorio, por lo que éstas últimas deben realizarse de acuerdo con la Buenas Prácticas de Laboratorio (7) (GLP por sus siglas en ingles). En este tipo de estudio se analizan los parámetros químicos sanguíneos, cambios en la morfología de las células de la sangre y modificaciones o cambios en los órganos encontrados durante la autopsia.

Durante las pruebas toxicológicas, se determina la dosis a la cual no se presentan efectos tóxicos y la dosis máxima tolerada en dosis única y a dosis repetidas. Con

los resultados de estos estudios es posible determinar: Toxicidad aguda, toxicidad subaguda, toxicidad crónica, efectos en la reproducción, potencial carcinogénico y potencial mutagénico. Adicionalmente, se estudia el mecanismo a través del cual la NEQ ejerce su efecto tóxico.

#### 3.1.4. PRUEBAS FARMACOCINÉTICAS

Este tipo de pruebas tiene por objetivo final determinar la concentración del fármaco en los diferentes órganos y tejidos así como las concentraciones en los líquidos fisiológicos. Los Principales parámetros que se determinan en estas pruebas, cuando la administración es por vía extravascular son: la concentración plasmática máxima, el tiempo de vida media, el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo, el volumen aparente de distribución así como la depuración del fármaco

Una vez obtenidos los resultados de las pruebas preclínicas, y en caso de que la NEQ esté en posibilidad de tener un balance riesgo / beneficio apropiado, es decir, que los efectos tóxicos encontrados durante esta etapa sean significativamente menores que los beneficios potenciales de su uso, se puede proceder a realizar las pruebas en humanos.

Por último, se debe mencionar que a la par de los estudios clínicos, es decir, de forma paralela, se pueden seguir realizando estudios a largo plazo en animales con la finalidad de seguir buscando posibles efectos no observados a corto plazo.

#### 3.2. LA FASE CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS SOBRE NUEVOS MEDICAMENTOS / ESTUDIOS CLÍNICOS

La fase clínica de la investigación comienza en el momento en que se administra por primera vez la NEQ a seres humanos. Este proceso tradicionalmente se ha dividido en 4 fases numeradas de la I a la IV y todas ellas tienen (salvo la fase I que sólo en ciertas ocasiones lo presenta) además de valor científico, un valor

terapéutico ya que se evalúa la capacidad de la NEQ de mejorar la salud de quienes son administrados. A partir de este momento, la NEQ cumple con los requisitos para ser considerada como un nuevo fármaco de acuerdo con la definición de fármaco de la Organización Mundial de la Salud.

Adicionalmente existe la fase 0 que no es reconocida por todos los autores ya que se puede considerar como una etapa temprana de los estudios fase I. La fase 0 se refiere la exposición de los voluntarios a dosis mínimas o dosis sumamente pequeñas de las NEQ, menores que las que se utilizan para realizar las primeras determinaciones farmacocinéticas. La determinación de los niveles plasmáticos y de las concentraciones en otros fluidos biológicos durante ésta etapa precisa el uso de métodos altamente sensibles como la Espectrometría de Masas.

### 3.2.1. ESTUDIOS FASE I

Durante esta fase se determina la farmacocinética en un grupo reducido de entre 25 y 50 voluntarios sanos, así como la toxicidad temprana o los efectos tóxicos agudos.

En esta fase se pueden incluir voluntarios sanos o pacientes que padecen la enfermedad para la que va dirigido el tratamiento, siempre y cuando la toxicidad del medicamento lo justifique, por ejemplo en medicamentos oncológicos o medicamentos antirretrovirales. En este tipo de situaciones, los riesgos de la toxicidad asociada a la administración de estas sustancias en voluntarios sanos se evitan al incluir voluntarios con un padecimiento que podrían verse beneficiados al participar en el estudio.

Por otro lado, los estudios de fase I son estudios abiertos, es decir, en todo momento se sabe qué se está administrando al voluntario y en qué dosis. Así mismo, generalmente se trata de estudios no aleatorizados en la mayoría de los casos.

### 3.2.2. ESTUDIOS FASE II

Los Estudios Fase II tienen como objetivo la evaluación de la eficacia y la seguridad de la NEQ en voluntarios que padecen la enfermedad en estudio y comparar con el tratamiento estándar o placebo, así como determinar el rango de dosis en que puede ser empleada la NEQ.

El diseño que se utiliza para este tipo de estudios puede ser abierto, ciego, doble ciego y/o aleatorizado o no aleatorizado. El número de voluntarios que participan en el estudio define el subtipo del estudio, el cual puede ser: Fase IIa si se trata de un grupo de entre 25 y 50 voluntarios o Fase IIb si se trata de un grupo de 80 a 250.

### 3.2.3. ESTUDIOS FASE III

Si bien en los Estudios de Fase III también se evalúa la eficacia y la seguridad a corto plazo y se compara la NEQ con el tratamiento estándar, a diferencia de los estudios Fase II, en esta fase se trata de encontrar la dosis óptima para administrar la NEQ.

Para éste tipo de estudios es muy importante incluir un diseño doble ciego, es decir, un diseño a partir del cual se pueda eliminar los sesgos producidos por el conocimiento del tratamiento que se está administrando al voluntario. En un diseño doble ciego, tanto el voluntario como el investigador y personal que participa en el estudio e interactúa directamente con el paciente desconocen el tratamiento administrado. Asimismo es importante que el estudio sea aleatorizado, es decir, que el voluntario sea asignado a alguno de los tratamientos de forma azarosa con la finalidad de que tenga la misma probabilidad de recibir el tratamiento experimental como el tratamiento estándar o el placebo.

El número de voluntarios que participan durante esta fase va de 1000 a 2000.

### 3.2.4. ESTUDIOS FASE IV

Este tipo de estudios son estudios de post comercialización, a largo plazo y a gran escala, en los cuales se trata de identificar la mortalidad, morbilidad y los efectos adversos relacionados con el uso de la NEQ. En algunos casos, este tipo de

estudios pueden servir para encontrar nuevas indicaciones terapéuticas para la NEQ, sin embargo ese no es su finalidad principal.

Los estudios Fase IV se realizan en población abierta con la dosis y con la indicación terapéutica aprobada. En este tipo de estudios es posible encontrar efectos adversos tardíos que no se encontraron durante las primeras III fases de la investigación clínica. Esto debido a que durante estas fases el número total de voluntarios que reciben el tratamiento es de aproximadamente 3000, por lo que las reacciones adversas por el medicamento que se pueden identificar únicamente son las que se presentan con una alta frecuencia. Así mismo, los voluntarios a los que se administra el medicamento son cuidadosamente seleccionados para que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Esto no sucede con los estudios fase IV por lo que se le puede considerar como un análisis a fondo de las propiedades del medicamento durante la práctica médica habitual.

### 3.2.5. LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

De manera muy general, la farmacovigilancia se puede definir como el estudio de la seguridad de los medicamentos comercializados, bajo las condiciones prácticas de uso clínico en grandes comunidades (8). No obstante, algunas de las actividades de la farmacovigilancia tienen un papel dentro del proceso de investigación sobre el nuevo medicamento.

La evaluación de los aspectos no clínicos (o preclínicos) de seguridad juega un papel muy importante dentro de la etapa de desarrollo del medicamento. En este caso, la farmacovigilancia participa durante la evaluación de los riesgos detectados en esta etapa. A pesar de que, como ya se mencionó, los resultados obtenidos en modelos animales no necesariamente son iguales a los obtenidos en seres humanos, pueden ayudar a obtener información acerca de los posibles efectos tóxicos asociados con el uso un medicamento. No obstante, es necesario que se garantice que los modelos utilizados para realizar la predicción de la toxicidad sean extrapolables a seres humanos, ya que se ha encontrado que muchos de los efectos tóxicos de medicamentos en estudio no han podido ser detectados eficazmente antes de la etapa clínica. En este caso se ha determinado que las evaluaciones toxicológicas que presentan un mayor índice de

concordancia entre los resultados obtenidos durante la etapa preclínica y la etapa clínica son hematológicas, gastrointestinales y cardiovasculares. En contraste, las pruebas toxicológicas que presentan un menor grado de concordancia son las cutáneas (8).

Por otro lado, el monitoreo de los eventos adversos durante los estudios clínicos se define en el protocolo de investigación con la realización de pruebas de rutina como la toma de signos vitales y la evaluación de parámetros hematológicos y bioquímicos. En este caso, la información obtenida durante la etapa preclínica puede ser útil para identificar de manera oportuna los efectos tóxicos que un cierto medicamento tiene sobre el ser humano mediante la realización de pruebas adicionales como electrocardiogramas y medición de las enzimas hepáticas etc. Esto último se conoce como Gestión de Riesgos y Plan de Manejo de Riesgos y ha tomado gran importancia en los últimos años.

La farmacovigilancia, como rama de la farmacoepidemiología, estudia el uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones de usuarios. Sin embargo, dentro de los efectos se enfoca únicamente en las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y en los Eventos Adversos. Por ello, dentro de este contexto existen estudios de farmacovigilancia los cuales se enfocan casi en su totalidad en la detección de RAM y en la detección de señales de posibles RAM. La herramienta por excelencia para los estudios de farmacovigilancia es la notificación espontánea por medio de un formato previamente diseñado para este fin.

### 3.2.6. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Los Estudios de Bioequivalencia son un tipo particular de estudios clínicos los cuales se realizan una vez que la patente del medicamento innovador ha terminado, es decir, cuando termina el periodo de exclusividad en la explotación comercial del medicamento por su creador.

La biodisponibilidad es la medida de la cantidad relativa de fármaco que llega a la circulación general y la velocidad a la que esto ocurre. La bioequivalencia se puede definir como la ausencia de diferencia significativa en la velocidad y la cantidad del ingrediente activo que se encuentra disponible en el sitio de acción

cuando se administra en la misma dosis molar entre el producto de prueba y de referencia bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente (9). En este sentido, los estudios de bioequivalencia tienen como propósito demostrar que no existe diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida de dos medicamentos que contienen el mismo principio activo.

Los estudios de biodisponibilidad absoluta son elementos importantes en el soporte de la investigación de nuevos medicamentos. Si el medicamento se administra por vía oral y por vía intravenosa, la biodisponibilidad permite determinar el efecto del primer paso. . La biodisponibilidad puede ser documentada por medio del perfil de la concentración del fármaco o su metabolito activo en la sangre, plasma o suero, a través del tiempo. En la mayoría de los casos, los resultados obtenidos de biodisponibilidad durante los estudios de Fase I sirven como referencia para posteriores estudios de biodisponibilidad, como los que se realizan durante los estudios de biodisponibilidad en el caso de que el laboratorio modifique la formulación a futuro.

En un estudio de BE, un candidato compara el perfil de exposición sistémica de un producto de prueba contra el de producto de referencia y para que el producto de prueba pueda ser considerado BE debe demostrar una misma tasa de absorción y en general de BD que el producto de referencia.

### 3.3. LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS DE LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICH)

#### 3.3.1. LA DECLARACIÓN DE HELSINKI

Los principios éticos que establecen las Buenas Prácticas Clínicas tienen su origen en la Declaración de Helsinki (1). Este documento fue promulgado por la Asociación Médica Mundial (AMM) en 1964 como una propuesta y ha sido modificado en diversas ocasiones hasta llegar a la versión actual publicada en octubre de 2008 (1).

Cabe mencionar que el proyecto original de Declaración de la AMM fue promulgado en 1961, casi 15 años después del término de la segunda guerra

mundial. De acuerdo con la AMM, este documento se creó como una respuesta a los crímenes y horrores dados a conocer al término del conocido “Juicio de Núremberg” (2) los cuales involucraban la participación de médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud en estudios de experimentación en humanos sin considerar el bienestar de los sujetos de experimentación.

Dentro de las principales modificaciones que ha sufrido la Declaración de Helsinki luego de su promulgación en 1964, destacan las realizadas en 1975 durante la Convención de Japón. En una de ellas, se aborda el tema de la investigación combinada con la atención terapéutica. En otra modificación se establece que la investigación en humanos debe tener fines exclusivamente científicos. Por otro lado, en 1983 se agregó en una cláusula en la cual se estipula que siempre que un estudio involucre la participación de menores de edad, es necesario que el menor de su consentimiento. Una de las últimas modificaciones significativas realizada estipula que debe excluirse el uso de placebo inerte en aquellos estudios en los que existan métodos diagnósticos o terapéuticos probados.

### 3.3.2. DEFINICIONES Y CONCEPTOS

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC o GCP por sus siglas en inglés) de acuerdo con la Conferencia Internacional de Armonización, son un conjunto de lineamientos que constituyen un estándar ético y de calidad para el diseño, la conducción, el registro y el reporte de estudios que involucran la participación de seres humanos, es decir, para los Estudios Clínicos. Los lineamientos que se establecen en las BPC tratan de garantizar que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio estén protegidos en todo momento.

Los dos objetivos fundamentales que persiguen los lineamientos de las BPC son, por un lado, proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea (UE), Japón y Estados Unidos (miembros de base de la ICH) que facilite la aceptación de los datos que se generen en los estudios clínicos por parte de las autoridades regulatorias de estas tres entidades. Así mismo, avalar que durante todo el proceso de investigación clínica se garantizó el bienestar y los derechos de los sujetos de estudio.

Para el desarrollo de las BPC de la ICH, se tomó en consideración los documentos de las BPC actuales emitidos por la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (1).

En el documento de las BPC de la ICH se establecen conceptos importantes entre los que se destacan:

- **Autoridades Regulatorias:** Asociaciones que tienen el poder de regular. En los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, el término Autoridades Regulatorias incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos sometidos y aquellas que realizan inspecciones. Algunas veces se les llama a estas organizaciones autoridades competentes.
- **Producto en Investigación:** Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la forma aprobada o cuando se usa para una indicación no aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.
- **Protocolo:** Un documento que describe el (los) objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el protocolo. En los lineamientos de las BPC de la ICH el término protocolo se refiere al protocolo y a las enmiendas al protocolo.
- **Manual del Investigador (Investigator Brochure):** Una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el (los) producto(s) de investigación que es relevante para el estudio de el (los) producto(s) en investigación en seres humanos.

- Patrocinador: Un individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar y/o financiar un estudio clínico.
- Comité de Ética Independiente: Una organización independiente (un consejo de revisión o un comité, institucional, regional, nacional o internacional) integrada por profesionales médicos/ y miembros no médicos/ cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.
- Documentos Esenciales: Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados.
- Sujeto de Estudio: Un individuo que participa en un estudio clínico ya sea como receptor del (los) producto(s) en investigación o como un control.
- Investigador: Una persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza el estudio. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos en un sitio, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal

Aquí cabe mencionar que en la sección que se refiere a la atención médica a los sujetos del estudio se especifica que el Investigador Principal debe ser un médico calificado (o dentista cuando sea el caso), quien debe asumir la responsabilidad de todas las decisiones médicas relacionadas con el estudio clínico, quien debe ser apto, por su formación académica, adiestramiento y experiencia, para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio y debe cumplir con todas las calificaciones especificadas por los requerimientos regulatorios aplicables.

### 3.3.3. LOS PRINCIPIOS DE LAS BPC DE LA ICH

Los principios fundamentales de las BPC de la ICH son trece y son:

1. Los estudios clínicos deben conducirse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.
2. Antes de que se inicie un estudio, se deben comparar los riesgos e inconvenientes previsibles contra el beneficio anticipado para el sujeto del estudio y para la sociedad. Un estudio deberá iniciar y continuar solamente si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información no clínica y clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para apoyar el estudio clínico propuesto.
5. Los estudios clínicos deben ser científicamente sólidos y estar descritos en un protocolo en forma clara y detallada.
6. Un estudio debe conducirse en cumplimiento con el protocolo que recibió previamente la aprobación/opinión favorable del consejo de revisión institucional (CRI)/comité de ética independiente (CEI).
7. La atención médica proporcionada a los sujetos y las decisiones médicas tomadas en nombre de los sujetos debe ser siempre responsabilidad de un médico calificado o cuando sea el caso, de un dentista calificado.
8. Cada individuo involucrado en la conducción de un estudio debe ser evaluado por su formación académica, entrenamiento y experiencia para realizar su(s) función(es) respectiva(s).

9. Debe obtenerse el consentimiento informado voluntario de cada sujeto antes de que éste participe en el estudio clínico.
10. Toda la información clínica del estudio debe registrarse, manejarse y guardarse de manera tal que permita su reporte, interpretación y verificación de manera precisa.
11. Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad, de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.
12. Los productos en investigación deben manufacturarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM o GPM por sus siglas en inglés). Deben usarse de acuerdo con el protocolo aprobado.
13. Deben implementarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del estudio.

#### 3.3.4. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

Todo Investigador de un estudio clínico tiene trece responsabilidades de acuerdo con BPC ICH que son:

**Competencia del Investigador y acuerdos:** Este punto se refiere a que el investigador debe ser apto, por su formación académica, entrenamiento y experiencia, para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio y debe proporcionar evidencia. Así mismo el investigador debe estar completamente familiarizado con el uso apropiado del producto en investigación, debe conocer y debe cumplir con los lineamientos de las BPC y los requerimientos regulatorios aplicables. En caso de que el patrocinador lleve a cabo un monitoreo, auditoría o si una autoridad regulatoria solicita una inspección el Investigador debe facilitar la revisión de los documentos y registros necesarios.

**Recursos Adecuados:** El investigador debe ser capaz de demostrar (por ejemplo, basado en datos retrospectivos) su potencial para incluir el número

requerido de pacientes adecuados dentro del período de reclutamiento acordado. Debe tener tiempo suficiente para conducir y completar apropiadamente el estudio dentro del periodo acordado. Debe tener disponible un número suficiente de personal calificado e instalaciones adecuadas para la duración prevista del estudio con el objeto de conducir éste de manera apropiada y segura, y debe asegurarse de que todas las personas que participan en el estudio estén informadas adecuadamente sobre el protocolo, el (los) producto(s) de investigación, así como de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio.

**Atención médica a los sujetos del estudio:** Durante y después de la participación de un sujeto en un estudio, el investigador debe asegurarse de que se proporcione atención médica apropiada a un sujeto en caso de algún evento adverso relacionado con el estudio. El investigador debe informar al sujeto cuando necesite atención médica por alguna enfermedad que haya sido detectada durante el estudio.

**Comunicación con el Comité Revisión Institucional / Comité Ética Independiente (CRI/CEI):** Antes de iniciar un estudio, el investigador deberá contar con la aprobación/opinión favorable, escrita y fechada, del CEI del protocolo de estudio, el formato de consentimiento informado escrito, las actualizaciones del formato de consentimiento, procedimientos de reclutamiento de los sujetos (anuncios) y de cualquier otra información escrita que se le proporcionará a los sujetos.

**Cumplimiento con el protocolo:** El investigador debe conducir el estudio conforme al protocolo acordado por el patrocinador, por la autoridad regulatoria y al que se le otorgó aprobación/opinión favorable por parte del CEI. El investigador y el patrocinador deberán firmar el protocolo o un contrato alterno para confirmar su acuerdo. El investigador no deberá implementar ninguna forma de desviación o cambios al protocolo sin previo acuerdo del patrocinador y una revisión previa y aprobación/opinión favorable documentada del CEI, excepto cuando sea necesario para eliminar peligros inmediatos para los sujetos del estudio o cuando los cambios involucren solo aspectos logísticos o administrativos del estudio (por ejemplo, cambio de monitor(es), cambio de número telefónico).

**Producto(s) en investigación:** El investigador es responsable de la contabilidad del medicamento dentro del centro de investigación y de su almacenamiento en las condiciones apropiadas de acuerdo con las indicaciones del patrocinador. Así mismo, deberá explicar a cada sujeto de estudio la forma correcta de administrar el medicamento y la disposición de los residuos.

**Procesos de asignación aleatoria y apertura del ciego:** El investigador debe seguir los procedimientos de asignación aleatoria del estudio, si los hubiera, y deberá asegurarse de que el código solamente se abra de conformidad con el protocolo. Si el estudio es ciego, el investigador debe documentar y explicar a la brevedad al patrocinador cualquier apertura prematura del código (por ejemplo, apertura accidental, apertura por un evento adverso serio) del producto en investigación.

**Consentimiento informado de los sujetos del estudio:** Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables y deberá apegarse a las BPC y a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

**Registros y reportes:** El investigador debe asegurarse de que todos los registros y datos que se reporten al investigador sean precisos, legibles y estén completos y actualizados. Así mismo, deberá retener los documentos por el tiempo especificado.

**Reportes de avance:** El investigador deberá presentar al CEI resúmenes escritos del estado del estudio en forma anual o con mayor frecuencia si así lo solicitara el CEI. Deberá presentar inmediatamente reportes escritos al patrocinador, al CEI y, cuando aplique, a la autoridad regulatoria sobre cualquier cambio significativo que afecte la conducción del estudio y/o incremente los riesgos para los sujetos.

**Reporte de seguridad:** Los eventos adversos y/o anomalías de laboratorio identificados en el protocolo como críticos para las evaluaciones de seguridad se deben reportar tanto al patrocinador como al CEI de acuerdo con los criterios establecidos en el protocolo.

**Terminación o suspensión prematura de un estudio:** Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el investigador deberá informar rápidamente a los sujetos del estudio, deberá asegurar un tratamiento y un seguimiento apropiado para los sujetos, deberá informar al CEI y, de ser necesario, deberá informar a las autoridades correspondiente.

**Reporte Final por parte del Investigador:** Al terminar el estudio, el investigador, cuando aplique, deberá informar a la institución; el investigador deberá proporcionar al CEI un resumen del resultado del estudio y a las autoridades regulatorias cualquier reporte que se solicite.

### 3.3.5. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Las BPC definen el aseguramiento de la calidad como todas aquellas acciones planeadas y sistematizadas que se establecen para garantizar que el estudio se está realizando y que los datos son generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

## 3.4. REGULACIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN MÉXICO

### 3.4.1. LEY GENERAL DE SALUD

La investigación clínica en México se rige por la Ley General de Salud (11) (LGS), Título Quinto *Investigación para la Salud*. En el artículo 96 de éste título se establece que la investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos;
- II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de la enfermedad, la práctica médica y la estructura social;

- III. A la prevención y el control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población;
- IV. Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en la salud;
- V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y
- VI. A la producción nacional de insumos para la salud.

En el artículo 98 se establece que en las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos se constituirá una comisión de investigación, una comisión de ética, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, y una comisión de bioseguridad, encargada de regular el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética.

Otras disposiciones importantes se mencionan en los artículos 99 y 100 es que se mantendrá un inventario sobre la investigación en el área de la salud del país y que la investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios éticos y científicos que justifiquen la investigación.
- II. Se podrá efectuar sólo cuando el conocimiento que se pretenda obtener no pueda ser producido por otros métodos.
- III. No se deberá exponer a riesgos innecesarios a los sujetos en experimentación
- IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias

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

Por último, en los artículos 102 y 103 se menciona que la Secretaría de salud podrá autorizar el uso de medicamento o materiales de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia siempre que se cumpla con la presentación de la documentación correspondiente y exista una posibilidad fundada de salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente.

La investigación clínica en México también se reglamenta con base en el *Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud* (12). Este documento tiene por objeto proveer el cumplimiento de la Ley General de Salud en lo referente a la investigación para la salud en los sectores público, social y privado. Es de aplicación en todo el territorio nacional y sus disposiciones son de orden público e interés social. (Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987)

Este reglamento consta de 9 títulos que establecen criterio sobre:

- Los aspectos éticos de la investigación en seres humanos;
- La investigación en comunidades;
- La investigación en menores de edad o incapacitados
- La investigación en mujeres en edad fértil, durante el trabajo de parto, lactancia, recién nacidos, embriones;
- La investigación en grupos subordinados;
- La investigación de nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos y de Rehabilitación;
- La investigación farmacológica;
- La investigación de nuevos recursos;

- La bioseguridad de las investigaciones;
- El manejo de ácidos nucleicos, y
- El uso de materiales radioactivos.

Por otra parte, la autoridad sanitaria responsable de la revisión y aprobación de los estudios clínicos que se realizan en territorio nacional es la COFEPRIS. Esta entidad elaboró un documento denominado: *Lineamientos para cumplir las buenas prácticas clínicas en la investigación para la salud* (13), el cual fue publicado el 31 de mayo de 2012. Dicho documento establece que los estudios clínicos autorizados por la COFEPRIS deberán ajustarse a los principios científicos y éticos nacional e internacionalmente aceptados, tales como el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédica que Involucra a Seres Humanos, del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (por sus siglas en inglés CIOMS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las Guías para la Buena Práctica Clínica, de la Conferencia Internacional de Armonización (por sus siglas en inglés ICH) entre otras, así como en la Legislación Sanitaria Mexicana en Materia de Investigación para la Salud, tales como: La Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las Normas Oficiales Mexicanas en la materia y demás disposiciones aplicables.

Es muy importante hacer notar que en los documentos que regulan la investigación clínica en México se establece que el Investigador Principal del estudio clínico debe ser un Profesional de la Salud, el cual, de acuerdo con el Reglamento de la LGS es todo aquel cuyas actividades estén relacionadas con la medicina, odontología, veterinaria, biología, bacteriología, enfermería, trabajo social, química, psicología, ingeniería sanitaria, nutrición, dietología, patología y sus ramas.

#### 3.4.2. NORMA OFICIAL MEXICANA PARA LA EJECUCIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El 26 de noviembre de 2012 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de Investigación para la salud en seres humanos (14). Esta norma tiene como objetivo establecer los criterios administrativos, éticos y metodológicos para solicitar la autorización de proyectos de o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tiene evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o cuando se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

Dicha norma es de observancia obligatoria para todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos.

Esta norma define la ***investigación para la salud en seres humanos*** como *aquella en la que el ser humano es el sujeto de investigación y que se desarrolla con el único propósito de realizar aportaciones científicas y tecnológicas, para obtener nuevos conocimientos en materia de salud.* Así mismo y define al investigador principal como *aquel profesional de la salud, a quien la Secretaría de Salud autoriza un proyecto o protocolo para la ejecución de una investigación para la salud en seres humanos, y el cual es el responsable de conducir y vigilar el desarrollo de dicha investigación.* En este sentido, dicha norma no condiciona el papel de investigador principal a un médico.

Por otro lado, otra definición importante es la de sujeto de investigación, el cual según la norma es el individuo que otorga su consentimiento informado, por sí mismo o por conducto de su representante legal, para que en su persona sean practicados determinados procedimientos con fines de investigación para la salud en seres humanos.

Dentro de los aspectos generales de la NOM-012-SSA3-2012, se establece que la Secretaría de Salud debe autorizar los proyectos o protocolos de investigación antes de que éstos puedan iniciar su desarrollo y que esta está facultada para el

seguimiento y control de los proyectos o protocolos de investigación autorizados, los cuales deben ajustarse a los principios éticos y científicos que rigen la práctica médica. Así mismo, establece que se debe garantizar que no se expondrá a los sujetos de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados deben ser mayores a los riesgos predecibles. Para ello, es necesario que la Secretaría cuente con la descripción detallada de los elementos y condiciones del estudio con la finalidad de evaluar la garantía de seguridad de los sujetos de investigación de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas. Algunos de los elementos que debe contener el proyecto protocolo son: duración aproximada, número necesario de sujetos de investigación, los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento y la indemnización a que tendrá derecho el sujeto de investigación en caso de sufrir algún tipo de daño y justificación del proyecto o protocolo.

#### **AUTORIZACIÓN DE PROYECTOS Y PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Para la solicitud de autorización de un proyecto de investigación para la salud ante la Secretaría de Salud, los elementos mínimos que debe contener el documento o protocolo de investigación son los siguientes:

- Título del proyecto o protocolo de investigación
- Marco teórico
- Definición del problema
- Antecedentes
- Justificación
- Hipótesis
- Objetivo general
- Material y métodos
- Diseño; criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

- Nombres y firmas del investigador principal y de los investigadores asociados

Así mismo, los documentos que deben incluirse durante la solicitud de autorización son los siguientes:

- Descripción del nivel de riesgo del estudio
- Duración prevista
- Tipo de investigación de que se trate
- Apoyo externo; nombre de la institución y tipo de apoyo
- Formato de inscripción de los comités de ética y
- Carta de autorización del titular de la institución para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones
- Carta de aceptación expresa en la que estén señaladas y aceptadas las obligaciones y los derechos del patrocinador de la investigación
- Dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética
- Descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias de acuerdo con el tipo de estudio
- Modelo de la carta de consentimiento informado

### **INSTITUCIONES O ESTABLECIMIENTOS DONDE SE REALIZA UNA INVESTIGACIÓN**

De acuerdo con la NOM-012-SSA3-2012, todo establecimiento o institución en la cual se lleve a cabo una investigación en seres humanos, debe contar con la infraestructura y capacidad para proporcionar la atención médica adecuada ante la presencia de cualquier efecto adverso. En este caso, el titular de la institución debe actuar de manera imparcial y objetiva con apego ético y científico en todos los asuntos que se desprendan de la investigación, poniendo especial atención a las quejas que formulen los sujetos de investigación.

## **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

De acuerdo con esta NOM, el investigador principal debe ser un Profesional de la Salud, con la formación académica y experiencia probada que le permita realizar la investigación. El investigador también tiene la capacidad de planear y elaborar un protocolo o proyecto de investigación y debe dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación. En caso de que el investigador principal desee realizar cambios en el protocolo (enmiendas), deberá solicitar a la Secretaría de Salud una nueva autorización siempre que se cuente con una aprobación de dicha enmienda por parte del comité de ética que validó el protocolo inicial. Siempre que se encuentre en riesgo la vida de los sujetos de investigación las enmiendas pueden ser aplicadas previo a la aprobación del Comité y de la Secretaría, se deberá documentar dichos cambios.

El investigador principal es responsable de cerciorarse de que la carta de consentimiento informado cumpla con los requisitos y supuestos establecidos por el Reglamento. En caso de que existan sujetos de investigación que se encuentren ligados a él por algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación, el investigador no deberá obtener personalmente el consentimiento informado de estos sujetos.

Es importante hacer notar que gran parte de los requerimientos establecidos por esta norma oficial mexicana tienen su base en las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH, documento al cual se hace referencia. Por esta razón, se puede considerar que esta norma establece requerimientos más bien administrativos y de procedimiento.

### **3.4.3. NORMA OFICIAL MEXICANA EN MATERIA PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD Y PRUEBAS DE BIOCOMPARABILIDAD**

Si bien, la NOM-177-SSA1-2013 (15), no se refiere específicamente a la ejecución de proyectos de investigación, si considera los requisitos para la realización de

estudios de biocomparabilidad<sup>2</sup> en humanos, un tipo particular de estudio clínico. A partir de la publicación de esta Norma Oficial Mexicana, dejó de ser efectiva la Norma de Emergencia sobre medicamentos Biotecnológicos, NOM-EM-001-SSA1-2012.

Para la ejecución de un estudio de biocomparabilidad, el protocolo del estudio debe cumplir con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, con las Buenas Prácticas Clínicas y con el Reglamento de Insumos para la Salud.

A diferencia de otro tipo de estudios, el diseño y la aplicación de los estudios de biocomparabilidad dependen del medicamento biotecnológico de referencia. Siempre que se trate de un biofármaco bien caracterizado y con una comparabilidad fisicoquímica demostrada, se necesitará menor evidencia clínica.

Adicional a lo solicitado por la Secretaría: los estudios de biocomparabilidad deben tener estudios de inmunogenicidad, reporte de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética (cuando aplique), toxicología y tolerabilidad.

Para este tipo de estudios, el Investigador principal debe ser un médico titulado con la capacidad y experiencia comprobable en el desarrollo de protocolos de investigación clínica. Debe tener además, formación y capacitación en metodología de la Investigación, farmacología clínica, bioestadística y regulación sanitaria o especialista en el área clínica. En este caso, el investigador principal es el responsable de la elaboración y revisión del protocolo, de asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta la capacidad de las instalaciones y del personal disponible. Debe además enviar el protocolo clínico a COFEPRIS para su autorización.

Con respecto al manejo de medicamentos biotecnológicos para estudios clínicos, esta norma establece los procedimientos que deben aplicarse para su liberación, almacenamiento y transporte. Entre ellos destacan el establecimiento de un procedimiento para verificar las condiciones de almacenamiento y transporte del

---

<sup>2</sup> Los estudios de biocomparabilidad son aquellas pruebas, ensayos y análisis indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia que un medicamento biotecnológico de referencia.

medicamento. En caso de que el medicamento requiera red o cadena de frío, se debe garantizar el conjunto de condiciones y elementos cuyo objetivo es almacenar, conservar y transportar a una temperatura controlada el medicamento biotecnológico. Para ello se debe contar con cámaras o contenedores frigoríficos calificados conforma a un protocolo y deben contar con el informe de calificación correspondiente.

#### 3.4.4. NORMA OFICIAL MEXICANA SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS Y NORMA OFICIAL MEXICANA SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Recientemente, en marzo de este año y casi a la par, se publicaron en el diario oficial de la federación dos proyectos de normas oficiales mexicanas sobre buenas prácticas de manufactura, tanto de fármacos como de medicamentos. Estos proyectos de norma incluyen la fabricación de fármacos y medicamentos con fines de investigación en humanos, lo cual en las normas vigentes no está incluido. La entrada en vigor de estas normas, en particular del *Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos*, supone un cambio importante en la visión que se tiene sobre el manejo de medicamentos utilizados con fines de investigación, aplicándole el mismo rigor en cuanto a los mismos estándares de calidad, manejo, transporte y almacenamiento.

Uno de los requisitos de la NOM-059 que tiene un impacto importante en el manejo de medicamentos de investigación está relacionado con el almacenamiento y distribución de los medicamentos. En este caso, pueden existir diferentes escenarios: 1) medicamentos de investigación producidos en una planta ubicada en el país cuyo almacén se encuentra dentro de las instalaciones, desde donde son enviados los medicamentos a los centros de investigación en donde serán almacenados hasta que son dispensados a los pacientes/voluntarios del estudio, 2) medicamentos que son producidos en una planta ubicada en el país y que posteriormente son enviados a almacenes locales desde los cuales son distribuidos a los centros de investigación y 3) medicamentos que se producen en

una planta ubicada en otro país y que son enviados a un almacén local, a partir del cual se distribuyen a los centros de investigación.

En cualquiera de los casos anteriores, el responsable de la recepción, almacenamiento y envío de medicamento de investigación clínica debe estar plenamente facultado para asegurar que los medicamentos se encontraron durante el transporte y almacenamiento en las condiciones adecuadas para garantizar su funcionalidad. Esta labor correspondería dentro del equipo de investigación a los responsables de los medicamentos y en el equipo de la industria al coordinador de medicamentos, quien se conoce como coordinador de logística.

En ambos equipos, tanto dentro del centro de investigación como dentro del equipo de la industria que patrocina el estudio, el farmacéutico es el profesional idóneo para tratar todos los asuntos relacionados con los medicamentos.

### 3.5. PANORAMA ACTUAL DEL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN EL MUNDO

De acuerdo con perfil de egreso establecido por la facultad de Química de la UNAM, los egresados de la carrera de QFB deben tener los conocimientos, aptitudes, habilidades y actitudes requeridos para servir a la sociedad como profesionales que participan responsablemente en el diseño, evaluación, producción, distribución, dispensación y uso racional de los medicamentos (16).

Si bien es cierto que el Químico Farmacéutico Biólogo (QFB) es un profesional con las habilidades y conocimientos necesarios para trabajar prácticamente en cualquier ámbito de la industria farmacéutica, también es cierto que en los últimos años, la práctica del profesional farmacéutico se ha modificado mucho con respecto a su función original. El papel del farmacéutico ya no es solamente el de un elaborador y dispensador de medicamentos que se encuentra detrás de un mostrador, sino que ahora se le debe considerar más como un proveedor y procurador del cuidado de la salud. La tarea del farmacéutico de acuerdo con la Federación Internacional Farmacéutica y con la Organización Mundial de la Salud (17) consiste en asegurar que la terapia que recibe un paciente sea la mejor indicada, la más efectiva, la más segura posible y las más cómoda para el

paciente de entre todas las terapias disponibles. Cuando las necesidades farmacológicas de un paciente son asumidas por un profesional farmacéutico es posible mejorar los resultados de la farmacoterapia, y la calidad de vida de los pacientes (18). Este nuevo enfoque de la profesión farmacéutica se conoce como “Atención farmacéutica”, la cual se define como: “la provisión responsable de una terapia farmacológica con el propósito de obtener resultados precisos que mejoren la calidad de vida del paciente” (19).

Para evidenciar los cambios en el papel del farmacéutico, la OMS introdujo el concepto de “Farmacéutico siete estrellas” que posteriormente fue actualizado por la FIP en su declaración del año 2000 sobre “Buenas prácticas de formación farmacéutica”. Este concepto deja ver al farmacéutico como un agente del cuidado de la salud, comunicador, gestor, profesor, estudiante en continua actualización, líder y director (20).

## **LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL FARMACÉUTICA**

La Federación Internacional Farmacéutica (o FIP por sus siglas en inglés) es una organización no gubernamental internacional que representa a los farmacéuticos y que trabaja de manera estrecha con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta organización desempeña un papel fundamental en la educación y el desarrollo de la práctica de la ciencia farmacéutica y establece estándares a nivel mundial a través de la preparación y la divulgación de estándares y directrices profesionales y científicas.

En 1992, la Federación Internacional Farmacéutica desarrolló un documento acerca de la práctica farmacéutica con el título “Buenas Prácticas en Farmacia comunitaria y hospitalaria”(Good pharmacy practice in community and hospital pharmacy settings). Para 1994, el documento sobre las buenas prácticas en farmacia se envió también al Comité de Expertos de la OMS. De acuerdo a las recomendaciones de este Comité de Expertos de la OMS y con la aprobación del Consejo de la FIP del año 1997, en 1999 se publicó el documento titulado “Buenas Prácticas en Farmacia”.

De acuerdo con el documento publicado por la FIP, existen cuatro funciones esenciales que los farmacéuticos deben desempeñar como profesionales expertos en medicamentos (17):

1. En primer lugar, deben ser responsables de la preparación, obtención, almacenamiento, aseguramiento, distribución, administración, dispensación y eliminación medicamentos.
2. Deben ofrecer una gestión eficaz de los tratamientos farmacológicos disponibles.
3. Son también responsables de mantener y mejorar el ejercicio profesional.
4. Y por último, deben ayudar a mejorar la eficiencia del sistema de salud y la salud pública.

Si bien estas 4 funciones esenciales que propone la FIP están enfocadas al ejercicio del farmacéutico dentro de una unidad de farmacia, ya sea hospitalaria o comunitaria, es importante mencionar que todas ellas pueden aplicar de igual forma dentro de los centros de investigación clínica en los cuales debiera existir un responsable farmacéutico.

### 3.6. EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA CONDUCCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Si bien, en la actualidad no existe una legislación que obligue a los equipos y centros de investigación a contar con un farmacéutico responsable por el manejo del medicamento de investigación, existen numerosas propuestas de diferentes fuentes que afirman que el papel de farmacéutico es fundamental para asegurar que el medicamento utilizado en los estudios clínicos y en general la conducción del estudio cumple con los requerimientos de calidad necesarios para realizar una evaluación confiable de la eficacia y seguridad del nuevo medicamento.

## 4. ESTUDIO DE CAMPO

### 4.1 ESTUDIOS CLÍNICOS DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN CENTROS PRIVADOS DE INVESTIGACIÓN

Antes de describir los resultados de las visitas a los centros de investigación es necesario revisar el esquema general de los equipos de investigación clínica. Así mismo y partiendo del hecho de que la investigación clínica sobre nuevos medicamentos es realizada en su mayoría por la industria farmacéutica transnacional se puede hacer la distinción entre el equipo local y el equipo global del patrocinador. El equipo global se refiere al grupo de especialistas que generalmente tienen su ubicación en el país en el cual se encuentra la matriz o las oficinas generales de la organización. El equipo local es aquella filial que se encuentra alocada en un país y que por lo tanto debe apegarse a los lineamientos regulatorios del mismo. Este equipo se encuentra organizado de forma jerárquica siendo las posiciones principales las siguientes:

**Gerente de Investigación Clínica:** Es la máxima figura dentro del equipo local de investigación clínica y es quien toma la última decisión sobre la participación en los estudios propuestos por el equipo global. Su papel es muy importante en la coordinación del equipo, en la negociación con el equipo global así como en el cumplimiento con las leyes y normas de la regulación local.

**Gerente de Estudio:** Esta posición puede o no estar presente y su papel es muy parecido al del Gerente de Investigación Clínica. Por lo general se enfoca en un cierto tipo de estudios, por ejemplo: Gerente de Estudios Fase IV, Gerente de Estudios para una cierta área terapéutica etcétera.

**Monitor Clínico:** Es el principal contacto entre el patrocinador y el centro de investigación. Su papel principal es asegurar que en el centro de investigación se lleven a cabo los procedimientos de acuerdo con el protocolo de investigación clínica y los Procedimientos Normalizados de Operación. Así mismo, debe asegurar que el estudio es conducido siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas y la regulación vigente. Dentro de los centros de investigación deben revisar la información fuente contra la información que se reporta en los *formatos de reporte de caso* (CRF por sus siglas en inglés). Así mismo, deben verificar que la selección de los pacientes/voluntarios se haga cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión que marca el protocolo.

**Analista Regulatorio:** El analista regulatorio en general es el responsable de la preparación y organización de los documentos necesarios para la obtención de la aprobación de la autoridad regulatoria (en este caso la COFEPRIS) y otros requerimientos necesarios para el cumplimiento con la regulación local. Si bien existe dentro de la organización un área encargada de realizar los trámites con la autoridad regulatoria que se conoce como Asuntos Regulatorios, el analista regulatorio es quien proporciona los documentos que necesitan para que el área de Asuntos Regulatorios pueda realizar el trámite.

**Asistente de Investigación Clínica:** El asistente de investigación clínica da soporte en actividades tan importantes como el archivo de los documentos del estudio y su organización.

**Encargado/ Coordinador de Logística:** Es el responsable de la correcta recepción en el país, almacenamiento y envío del medicamento a los centros de investigación clínica una vez que da comienzo el estudio.

Un equipo local de investigación clínica cuenta con un cierto grado de autonomía que le permite elegir de entre las propuestas que le llegan del equipo global, aquellos estudios clínicos en los cuales ha de participar, tomando en cuenta los recursos necesarios tanto tecnológicos como financieros y la prevalencia en el país de la enfermedad relacionada con el nuevo medicamento en cuestión. Para ello es muy importante contar con un equipo de médicos y especialistas que conozcan las características de la población así como la distribución y la frecuencia de las enfermedades en el país.

Una vez recibida la propuesta de participar en un estudio clínico, el equipo local determina, en un comité que involucra tanto al equipo local de investigación clínica como a los médicos y especialistas, si es factible participar en él. En caso de que se considere que se puede realizar el estudio en el país, es necesario que se determine los posibles centros de investigación clínica con los cuales se puede conducir el estudio. Para ello se deben realizar visitas de preselección y selección con los investigadores principales de los centros de investigación que considere viables. Durante dichas visitas se entrevista a los investigadores acerca de su experiencia en la conducción de estudios clínicos y se evalúa sus recursos tanto

materiales como humanos. Previamente es necesario elaborar convenios de confidencialidad que obliguen a los investigadores a no divulgar la información que se les ha de compartir. Los responsables de la realización de este tipo de visitas en general son los monitores clínicos, sin embargo también pueden participar los gerentes de investigación clínica u otros expertos en caso de ser necesario. Una vez que el patrocinador por medio del monitor clínico ha presentado al investigador la propuesta formal y que éste ha decidido participar en el estudio, es necesario que ambos firmen un contrato en el cual dejen por escrito las responsabilidades que ambos tienen.

Para seleccionar los centros de investigación en los que se puede conducir un estudio clínico es necesario que el patrocinador evalúe a los profesionales responsables de dichos centros, es decir, a los investigadores, ya que el investigador es la persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el centro de investigación. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos en un sitio, el investigador es el líder responsable del grupo y se le denomina investigador principal.

Para definir si un investigador está calificado para conducir un estudio clínico, el patrocinador debe llevar a cabo una evaluación de sus recursos y experiencia. Para ello es necesario que realice una “visita de selección”, en la cual entre otras cosas, verifica que el centro cuente con las instalaciones adecuadas para toma de muestras, tratamiento de emergencia etc., los equipos médicos necesarios, el personal y en general recursos suficientes. Así mismo, se solicitan referencias del médico y se verifica que tenga la educación y preparación necesaria.

Una vez que el patrocinador selecciona a todos los investigadores que a su criterio tienen la capacidad para llevar a cabo el estudio, convoca a todos los centros seleccionados a una “reunión de investigadores”. En esta sesión se pretende entrenar tanto al investigador como a su personal en todos los procedimientos y aspectos del protocolo, así como en las características del medicamento y aspectos de seguridad del mismo. Durante esta reunión también se presentan otros temas importantes como son los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas y reporte de eventos adversos.

Una vez que el estudio va a iniciar en el centro, es decir, se dará comienzo el reclutamiento de pacientes, el patrocinador realiza lo que se conoce como “visita de inicio”. Durante esta visita se entrena nuevamente a los investigadores y a todo el personal del centro en los aspectos críticos del protocolo y procedimientos como administración, tomas de muestras, toma de signos vitales etc.

Cuando se trata de estudios financiados por una empresa o institución, a la cual como se mencionó previamente se denomina patrocinador, los responsables de la elaboración del protocolo son profesionales expertos contratados por el patrocinador. Estos mismos profesionales expertos son los responsables de la elaboración del Manual del Investigador, que como ya se mencionó, es el documento que contiene toda la información conocida tanto preclínica como clínica del producto de investigación. Así mismo, el patrocinador es responsable de entrenar un equipo de expertos en cada uno de los lugares en los que se llevará a cabo el estudio clínico los cuales serán los responsables expertos en el protocolo y que tendrán el conocimiento necesario para elegir aquellos centros de investigación en los que se puede conducir el estudio. A estos expertos se les denomina según se definió con anterioridad Monitores Clínicos.

Durante la conducción del estudio clínico, el patrocinador por medio de los monitores clínicos, debe visitar los centros para asegurar que el estudio se conduce de acuerdo con el protocolo de investigación, la Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables; que los derechos, la integridad y el bienestar de los sujetos son protegidos y que los datos reportados son precisos, están completos y se pueden verificar en los documentos fuente.

Al finalizar la conducción el estudio en el sitio, esto es, cuando se ha realizado la última de las visitas programada del último paciente ingresado en el centro de investigación, el patrocinador debe realizar una “visita de cierre”, en la cual entre otras cosas resuelve aquellos problemas que se presentaron durante la conducción del estudio y verifica la información final para poder dar por concluido el estudio en dicho centro.

## 4.2 RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA DE CAMPO

En este trabajo se realizó la evaluación de la conducción de un estudio clínico desde un punto de vista farmacéutico. El estudio clínico que se seleccionó para llevar a cabo la evaluación del manejo del medicamento y apego al protocolo llevaba por título “Estudio doble ciego, controlado con placebo para demostrar la eficacia a las 24 semanas de un medicamento biotecnológico y evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo a los 2 años en pacientes con artritis reumatoide que han tenido una respuesta inadecuada a los agentes anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ )”

Para proponer los puntos críticos relacionados con el manejo del medicamento de investigación se tomó como base el Manual del Farmacéutico del protocolo del estudio clínico en cuestión. En este documento se describe toda la información del medicamento así como las condiciones de almacenamiento. Por tratarse de un estudio doble ciego, otras instrucciones para mantener íntegro el ciego del estudio clínico también se establecían en este documento. Luego de la revisión del Manual del Farmacéutico, los puntos que se determinaron como críticos fueron:

1. Consideraciones técnicas para mantener íntegro el ciego del estudio clínico.
2. Precauciones para el manejo del medicamento.
3. Condiciones de almacenamiento del medicamento.
4. Disposición de los desechos.

La herramienta que se utilizó fue la entrevista directa con cada uno de los miembros del equipo de investigación involucrados en el manejo del medicamento. Se les pidió que describieran el proceso que llevaban a cabo desde el inicio de la preparación hasta la administración. Posteriormente se compararon las versiones escuchadas con las instrucciones que el Manual del Farmacéutico establecía.

Así mismo, se revisaron los siguientes documentos y equipos:

- Refrigerador y sitio de almacenamiento del medicamento.

- Termómetro con certificados de calibración.
- Bitácoras de registro de temperatura.
- Bitácoras de preparación y administración del medicamento.

Luego de las entrevistas con el personal y de la revisión de los documentos y equipo en 4 centros de investigación que se encontraban participando en el estudio clínico, se encontró que las condiciones de almacenamiento y manejo del medicamento cumplían con lo descrito en el Manual del Farmacéutico. En todos los casos se contaba con termómetros calibrados los cuales se revisaba de forma periódica. Las temperaturas registradas en los formatos de registro de temperatura se encontraban dentro de los límites establecidos. Así mismo, de acuerdo con la revisión de las bitácoras y las entrevistas realizadas con el personal del centro de investigación, el manejo del medicamento desde la preparación / reconstitución hasta la administración se realizaban siguiendo los tiempos y las condiciones necesarias de acuerdo con las instrucciones para la reconstitución y administración.

No obstante, en el caso de las consideraciones técnicas para el mantenimiento del cegado del estudio clínico se observó una discrepancia con el Manual del Farmacéutico en los 4 centros de investigación visitados. En este caso, el documento establecía que cada centro de investigación debía contar con al menos una persona no-ciega, la cual sería responsable de la preparación del medicamento y sabría en todo momento el tipo de tratamiento que se habría de administrar. Para evitar sesgo en los datos, dicha persona no podía tener ningún tipo de contacto con los participantes del estudio y la administración debía llevarla a cabo una persona diferente. En los 4 centros de investigación se encontró que la misma persona que preparaba el medicamento también lo administraba por lo que entraba en contacto con los participantes del estudio.

## 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Si bien es cierto que en la actualidad, al menos en México, no existen normativas que estipulen la necesidad de la participación de un farmacéutico en alguna de las

múltiples etapas y procesos que conforman la investigación clínica, también es cierto que de acuerdo con su formación profesional éste se encuentra plenamente capacitado para colaborar en la conducción de los estudios clínicos y que dicha participación podría mejorar de manera significativa los resultados de los mismos en términos de calidad. Es claro que el papel del farmacéutico se ha venido modificando en los últimos años y ha cobrado un mayor peso dentro de los esquemas de salud en México y en el mundo como lo declara la FIP. Uno de los ejemplos es el proyecto de certificación de hospitales en el cual se especifica la necesidad de un farmacéutico responsable de la unidad de farmacia. En este sentido resulta indispensable establecer un esquema de participación del farmacéutico dentro de los equipos de investigación clínica que lo habilite para asumir responsabilidades y tomar decisiones.

Uno de los campos en el cual resulta más evidente la necesidad de la participación del farmacéutico es sin duda el del manejo de los medicamentos de investigación. Tomando en consideración que se trata de medicamentos que aún se encuentran en una etapa experimental, se vuelve crucial que exista un profesional experto en su manejo y que sea capaz de asegurar que el medicamento se transporte, almacene y distribuya en las condiciones adecuadas, de acuerdo con las especificaciones de los mismos. Así mismo, tomando en consideración el proyecto de NOM-059 publicado recientemente en el diario oficial de la federación en el cual se incluyen dentro de su campo de aplicación a los medicamentos de investigación, esto hará que los requerimientos en México sean más estrictos y deberá ser un profesional calificado quien asuma la responsabilidad. Dentro de los roles que participan en los estudios clínicos formado parte del equipo del patrocinador del estudio, el coordinador de logística (definido previamente) es quien mayor interacción y responsabilidad tiene sobre el manejo del medicamento de investigación. Éste debería tener la capacidad de cumplir con los requerimientos que serán establecidos una vez que entre en vigor el proyecto. De acuerdo con el punto 1 de las 4 funciones esenciales de los farmacéuticos publicadas en el documento de la FIP sobre Buenas Prácticas en Farmacia, el farmacéutico debe tener la capacidad para asumir esta responsabilidad ya que debiera ser *el responsable de la preparación, obtención,*

*almacenamiento, aseguramiento, distribución, administración, dispensación, atención farmacéutica, seguimiento farmacoterapéutico y manejo de medicamentos caducos.*

Existen también otros aspectos en la conducción de los estudios clínicos en los cuales el farmacéutico puede influenciar positivamente al participar activamente en los equipos de investigación clínica. Uno de ellos es por ejemplo, en la detección y el reporte de reacciones adversas por los medicamentos. En este sentido, el farmacéutico al estar en contacto con los pacientes del estudio, siempre y cuando el diseño del estudio lo permita, debería apoyar en la detección de las reacciones adversas y reportarlas adecuadamente. Así mismo, el llenado de los documentos con la información generada en el estudio es una tarea que el farmacéutico puede desarrollar muy destacadamente.

Otro aspecto en el cual el farmacéutico es capaz de participar, es en el aseguramiento de la calidad. En particular, los QFBs tienen una formación enfocada al seguimiento de las metodologías experimentales desde que inician su formación académica. Esto les da la capacidad y la experiencia necesarias para verificar, evaluar y asegurar el apego a las metodologías experimentales establecidas en el protocolo del estudio clínico y de esta manera, detectar y prevenir posibles desviaciones que pongan en peligro la calidad de los datos. Como se mencionó en el estudio de campo, durante la evaluación de la conducción del estudio fue posible detectar una desviación que ponía en riesgo la integridad de los datos generados, toda vez que se estaba introduciendo un sesgo potencial en las evaluaciones realizadas.

Si bien es cierto que el médico es el profesional de la salud responsable y capacitado para tomar todas las decisiones médicas y es quien debe asegurar que el paciente reciba los cuidados necesarios, debiera existir una figura que lidere la parte científica y de mayor solidez a los aspectos relacionados con el medicamento de investigación dentro del centro de investigación clínica. Recordando que los dos objetivos fundamentales que persiguen los lineamientos de las BPC son, por un lado, asegurar que durante todo el proceso de investigación clínica se garantice el bienestar y los derechos de los

sujetos/voluntarios del estudio - responsabilidad que un médico debe asumir – el segundo objetivo es proporcionar un estándar unificado que facilite la aceptación de los datos que se generen en los estudios clínicos, lo cual únicamente se puede lograr a través de una adecuada conducción del estudio y un adecuado manejo del medicamento de investigación, lo cual debiera ser una responsabilidad que los farmacéuticos asuman.

Aunque la participación del farmacéutico no puede en ningún sentido substituir la participación del médico dentro de un centro de investigación, si puede dar mayor solidez a los aspectos científicos del estudio incrementando la calidad de los datos generados, por lo que establecer un marco que regule y fomente su participación es un aspecto importante que a la fecha no ha sido resuelto.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) González Pier E, Barraza Lloréns M. Trabajando por la Salud de la Población; Propuestas de política para el sector farmacéutico. Versión para el diálogo. Ciudad de México: Funsalud. 2011
- (2) ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice, July 2002  
[www.ema.europa.eu/pdfs/.../ich/013595en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/.../ich/013595en.pdf)
- (3) Dickson, M.; Gagnon, J. P. Nat. Rev. Drug Disc. 2004, 3, 417–429
- (4) Preziosi P, Drug Development, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy, Elsevier, 2007
- (5) Balant L, Gex-Fabry M, Modelling during drug development, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50 (2000), 13-26
- (6) Berkowitz, B. A. Basic and Clinical Evaluation of New Drugs. In Basic and Clinical Pharmacology, 9th ed.; Katzung, B. G., Ed.; Lange Medical/McGraw-Hill: New York, 2004, pp 67–74.
- (7) Pritchard, J. F.; Jurima-Romet, M.; Reimer, M. L. J.; Mortimer, E.; Rolfe, B.; Cyen, M. N. Nat. Rev. Drug Disc. 2003, 2, 542–553.
- (8) Pharmacovigilance, 2ed,
- (9) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March

2003, Revision 1, Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence, Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations

- (10) Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial  
[http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c\\_es.pdf](http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf)
- (11) Ley General de Salud, SISTA, ed 33, actualizado a enero 2013
- (12) Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987 <http://dof.gob.mx/ley-reg.php>
- (13) Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud  
<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20C%C3%ADnicos/Temas/Marco-Jur%C3%ADdico.aspx>
- (14) Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- (15) NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
- (16) Perfil del egresado de la carrera de QFB, Facultad de Química, UNAM
- (17) Buenas Prácticas en Farmacia Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos  
[https://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=334&table\\_id=](https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=334&table_id=)
- (18) Wiedenmayer, Karin, S. Summers, Rob, Desarrollo de la práctica de farmacia centrada en la atención del paciente, Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional Farmacéutica, 2006  
<http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeES.pdf>
- (19) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533–43

- (20) The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: Curricular development. Report of a third WHO Consultative Group on the role of the pharmacist, Vancouver, Canada, 27–29 August 1997. Geneva: World Health Organization; 1997. WHO/PHARM/97/599. <http://www.who.int/medicinedocs/>
- (21) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- (22) Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.