



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Análisis comparativo de 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 y los Lineamientos para protocolos de Investigación Clínica en Seres Humanos COFEPRIS”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ROSAURA RIVERA PAZOS



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

AÑO 2017



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: Ma. Del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profesor: Andrea Saori Majluf Trejo

SECRETARIO: Profesor: Elsa Flores Marroquin

1er. SUPLENTE: Profesor: Susana Prudenciana Flores Otero

2° SUPLENTE: Profesor: Carlos Jasso Martinez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos _____

SUSTENTANTE:

Rosaura Rivera Pazos _____

Índice

Objetivos	4
Capítulo I. Introducción	5
Capítulo II. Estudios de investigación clínica en seres humanos	7
¿Qué es un estudio clínico?	7
Antecedentes Históricos en la evolución de la Investigación Clínica.....	9
Reporte Belmont.....	12
ICH.....	13
Eventos fatales en la evolución en la historia de la investigación clínica.....	15
Fases de Desarrollo en la Investigación Clínica.....	16
Ejercicio comparativo.....	20
Desarrollo de estudios clínicos en la actualidad.....	23
Capítulo III. Normatividad de México	27
Autorización de una investigación para la salud en seres humanos.....	29
Proceso regulatorio general para autorización de un protocolo de investigación.....	33
Proceso regulatorio general para implementación de enmiendas de seguridad.....	43
Proceso regulatorio general para implementación de enmiendas administrativas.....	44
Documentación para solicitud de autorización de protocolo de investigación.....	50
Capítulo IV. Análisis comparativo	59
Módulos de información de acuerdo a la guía COFEPRIS.....	61
Propuesta de diagrama general para el proceso de activación de centros de investigación en estudios clínicos.....	81
Capítulo V. Conclusiones	85
Anexos	87
Referencias	102

Objetivos

Objetivo General

Establecer los puntos de concordancia entre normalización de la guía para el sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos emitida por COFEPRIS y la NOM-012-SSA3-2012.

Objetivos Particulares

- Proponer el diagrama general para el Proceso de Activación de Centros de Investigación en Estudios Clínicos.
- Ejemplificar el diagrama del Proceso Regulatorio General para Sometimiento de Protocolos Iniciales de Medicamentos, Biológicos, y Biotecnológicos, Enmiendas Administrativas y de Seguridad.
- Identificar áreas de oportunidad, puntos de concordancia y contraposición entre la guía para el sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos y la NOM-012-SSA3-2012.

Capítulo I. Introducción.

La Secretaría de Salud cuenta con tres tipos de norma diferenciadas una de otra: NOM-SSA1, NOM-SSA2 y NOM-SSA3.

Las NOM-SSA1 se refieren a la regulación y fomento sanitario y es la COFEPRIS quien las elabora. Las NOM-SSA2 abordan la prevención y control de enfermedades, por lo que la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud es quien las emite. Y finalmente, las NOM-SSA3, involucran la operación, infraestructura y educación en materia de salud, siendo la Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud quien las emite.

El proyecto de 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, inició su publicación en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 05 de Noviembre del 2009, considerando vigencia efectiva el 04 de Enero del 2013.

Esta Norma aplica a los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, para todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado que pretendan o lleven a cabo actividades de investigación para la salud en seres humanos y es considerada de carácter obligatorio.

El objetivo de esta Norma Oficial Mexicana es: establecer los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la ley general de salud y el reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.¹

Esta Norma Oficial Mexicana establece como referencia:

- Ley General de Salud
- Reglamento en Materia de Investigación para la Salud
- Criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética
- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

¹ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013

Fecha de consulta 20 de Agosto del 2016.

Entre las definiciones establecidas en esta Norma Oficial Mexicana se enlistan a los representantes y procesos involucrados.

Como representantes se menciona y describe al protocolo de investigación, comités en materia de investigación para la salud, institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud, investigador principal, medicamentos o materiales, patrocinador y sujeto de Investigación).

Por otro lado, los procesos involucrados abarca a la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, carta de consentimiento informado en materia de investigación, enmienda, informe anual, informe técnico parcial, informe técnico final, maniobra experimental, modificación y proyecto o protocolo de Investigación para la salud en seres humanos.

El mayor enfoque y protección de esta Norma Oficial Mexicana va dirigido al principal involucrado: Sujeto de Investigación, ya que “Toda investigación debe garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental”.²

Esta Norma Oficial Mexicana se divide en dieciséis apartados diferentes, estableciendo en cada apartado los lineamientos específicos aplicables.

² http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013

Fecha de consulta 22 de Agosto del 2016.

Capítulo II. Estudios de Investigación Clínica en Seres Humanos.

▪ ¿Qué es un Estudio Clínico?

Un estudio clínico involucra Investigación utilizando voluntarios humanos sanos (llamados participantes/sujetos) y el propósito es adquirir conocimiento médico. Existen dos tipos principales de estudios clínicos: protocolos de investigación (llamados también estudios intervenciones) y estudios observacionales (estudios de no intervención).

En este marco, existen muchas definiciones y nomenclaturas de estudio/ensayo clínico. A continuación se hace referencia a las descritas y se define en conjunto qué son y para qué sirven los estudios clínicos:

Definición de acuerdo a Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practices por sus siglas en inglés):

Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.³

Definición de acuerdo a Institutos de Salud Pública (National Institutes of Health):

Los estudios clínicos son parte de la investigación clínica y son el centro de todos los avances médicos. Los estudios clínicos buscan formas nuevas de prevenir, detectar o tratar enfermedades. Los tratamientos pueden consistir en medicamentos o combinaciones de medicamentos, procedimientos o dispositivos quirúrgicos y otros aparatos médicos, o formas nuevas de utilizar los tratamientos ya existentes. El objetivo de los estudios clínicos es determinar si una prueba nueva o un tratamiento nuevo funcionan y si son seguros. Los estudios clínicos también pueden enfocarse en otros aspectos de la atención, como mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades crónicas.⁴

Definición de acuerdo a los Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud, emitido por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), publicado el 31 de Mayo del 2012:

³ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073122.pdf>

Consultado el 23 de Agosto del 2016.

⁴ <http://salud.nih.gov/investigacion-clinica/los-fundamentos/#1>

Consultado el 29Ago2016

Que un estudio clínico es cualquier investigación que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de seres humanos, donde se pretenda descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o dispositivos médicos, y/o identificar las reacciones adversas de un producto en investigación, y/o la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el objeto de establecer su eficacia y seguridad. El término ensayo o estudio clínico e investigación para la salud, son considerados sinónimos.⁵

Definición de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO, World Health Organization por sus siglas en inglés).

Un estudio clínico, es cualquier tipo de investigación, el cual prospectivamente asigna participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones relacionadas a la salud para evaluar los efectos en salud.

Dichas intervenciones incluyen, pero no están restringidas a medicamentos, productos celulares o biológicos, procedimientos quirúrgicos, procedimiento radiológico, dispositivos, tratamientos de comportamiento, cambios a la terapia de elección, cuidados preventivos, etc.⁶

Definición de acuerdo a FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés)

Un estudio clínico es un estudio que se realiza en voluntarios humanos para ayudar a los médicos a aprender más acerca del cuerpo humano y las numerosas enfermedades que pueden atacarlo. Además, sirve para responder a preguntas de salud sobre nuevos medicamentos y tratamientos. La información que aporta un estudio clínico se suma a los resultados de las pruebas de laboratorio y en animales. Esto ayuda a los investigadores a determinar si el uso de estos productos en seres humanos es inocuo (es decir, que no hace daño) y si producen los efectos esperados.⁷

Definición de acuerdo a “Compendio de la historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica”

5

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/Lineamientos%20Bioequivalencia/Lineamientos%20BPC%2031052012.pdf>

Consultado el 23 de Agosto del 2016.

⁶ http://www.who.int/topics/clinical_trials/en/

Consultado el 23 de Agosto del 2016

⁷ <http://www.fda.gov/downloads/forconsumers/byaudience/forwomen/freepublications/ucm128112.pdf>

Consultado el 23 de Agosto del 2016.

Entendemos por ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos fármacodinámicos y/o detectar las reacciones adversas y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.⁸

Con los puntos anteriormente expuestos, podemos definir que un estudio clínico debe cumplir lo siguiente:

- a. Un estudio clínico es aquel que pretenda descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o dispositivos médicos, y/o identificar las reacciones adversas de un producto en investigación, y/o la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el objeto de establecer su eficacia y seguridad
- b. Se realiza en seres humanos sanos o enfermos.
- c. Entre sus principales propósitos destacan además de los anteriormente expuestos, la generación de conocimiento médico y científico para tratar enfermedades en beneficio de los pacientes.

Entre las definiciones anteriormente enlistadas para consolidar una final, no existe una diferencia entre ellas. La importancia de los estudios clínicos radica en el conocimiento médico de nuevos tratamientos para tratar de prevenir, detectar y tratar enfermedades.

▪ **Antecedentes Históricos en la evolución de la Investigación Clínica.**

En la evolución de la investigación clínica se tiene memoria de varios errores y nula supervisión en este campo. Uno de los mayores episodios se remonta al Holocausto de la II Guerra Mundial.

Como consecuencia a la violación de los derechos humanos, cometidos en este periodo, surge por primera vez en la historia, un documento que hace explícito, la obligación de solicitar el Consentimiento Informado, expresión de la autonomía del paciente. Este documento quedó registrado en la Historia como el **Código de Nüremberg**, el cual fue publicado el 20 de Agosto de 1947.

Los diez puntos que constituyen al Código de Nüremberg, son los siguientes:⁹

- I. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano.

⁸ Compendio de historia de la farmacia y legislación farmacéutica. Francisco Javier Puerto y Antonio González Bueno. Editorial Síntesis, Pág. 347

⁹ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/2.INTL_Cod_Nuremberg.pdf

Consultado el 25 de Septiembre del 2016.

- II. El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar.
- III. Basados en los resultados de la experimentación animal y del conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otros problemas en estudio, el experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo.
- IV. El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario.
- V. Ningún experimento debe ser ejecutado cuando existan razones a priori para creer que pueda ocurrir la muerte o un daño grave, excepto, quizás en aquellos experimentos en los cuales los médicos experimentadores sirven como sujetos de investigación.
- VI. El grado de riesgo a tomar nunca debe exceder el nivel determinado por la importancia humanitaria del problema que pueda ser resuelto por el experimento.
- VII. Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte.
- VIII. El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas. Debe requerirse el más alto grado de destreza y cuidado a través de todas las etapas del experimento, a todos aquellos que ejecutan o colaboran en dicho experimento.
- IX. Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece a él imposible continuarlo.
- X. Durante el curso del experimento, el científico a cargo de él debe estar preparado para terminarlo en cualquier momento, si él cree que en el ejercicio de su buena fe, habilidad superior y juicio cuidadoso, la continuidad del experimento podría terminar en un daño, incapacidad o muerte del sujeto experimental.

El Código de Nüremberg, fue un documento de alcance internacional. Sin embargo, no tuvo repercusión ni aceptación en algunos países, por lo que en 1964 se emitió un documento llamado "**Declaración de Helsinki**"¹⁰. Dicho documento delimita los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Entre los puntos más importantes a destacar son¹¹:

¹⁰ <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

Consultado el 25 de Septiembre del 2016.

¹¹ <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

Consultado el 25 de Septiembre del 2016.

- ✓ El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos 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.
- ✓ Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
- ✓ Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.
- ✓ Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.
- ✓ La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.
- ✓ El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo 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, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

- ✓ El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. 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.
- ✓ 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.
- ✓ La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria y el proceso debe quedar documentado.

- ✓ Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

▪ **Reporte Belmont.**

Es un informe creado por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos titulado “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”. El reporte fue creado en abril de 1979 y toma el nombre del Centro de Conferencias Belmont, donde la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento se reunió para delinear el primer informe.

Dicha Comisión tiene como antecedente el estudio clínico descrito anteriormente (Caso Sífilis en Tuskegee, Alabama). Este experimento ha sido citado como “posiblemente la más infame investigación biomédica de la historia de Estados Unidos” y dio origen a la creación de la Comisión que elaboró el informe Belmont.

El Informe explica los principios éticos fundamentales para usar sujetos humanos en la investigación, los cuales son¹²:

- ✓ **RESPECTO** a las personas: protegiendo su autonomía, es decir la capacidad que tienen de decidir con toda libertad si desean o no participar en el estudio una vez explicados todos los riesgos, beneficios y potenciales complicaciones. Este principio implica también la protección de sujetos con mayores riesgos como mujeres embarazadas o grupos susceptibles con autonomía limitada como presos, menores de edad, enfermos mentales o personas con cualquier tipo de discapacidad. Parte de éste principio conlleva la obtención en toda investigación de un consentimiento informado donde un sujeto libremente acepta participar de una investigación tras una amplia explicación de la misma y con todo el derecho de retirarse del estudio cuando el sujeto lo desee.
- ✓ **BENEFICENCIA**: este principio implica que debe buscarse siempre incrementar al máximo los potenciales beneficios para los sujetos y reducir los riesgos.
- ✓ **JUSTICIA**: los riesgos y beneficios de un estudio de investigación deben ser repartidos equitativamente entre los sujetos de estudio. Bajo toda circunstancia debe evitarse el estudio de procedimientos de riesgo exclusivamente en población vulnerable por motivos de raza, sexo, estado de salud mental, etc.

¹² http://www.innsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/informe_belmont.html Consultado el 25 de septiembre del 2016

- **International Conference on Harmonisation (ICH por sus siglas en inglés), Conferencia Internacional de Armonización.**¹³



Figura 1. Diagrama de Evolución del ICH.

❖ El Por qué Armonizar

La importancia de tener una evaluación independiente de los medicamentos, previos a ser lanzados al mercado fue un tema presente en varios países a lo largo de la historia. Sin embargo, en la mayoría de los casos la realización fue impulsada por tragedias, como por ejemplo el caso de la talidomida, previamente comentado.

Para muchos países, independientemente de que hayan tenido o no controles de registro previos, en los años 1960 a 1970 se dispuso un rápido incremento de leyes, regulaciones y guías para reportar y evaluar la información de seguridad, calidad y eficacia de nuevos medicamentos. En aquel entonces, la industria se estaba internacionalizando y buscaba nuevos mercados globales. Sin embargo, la divergencia en los requisitos técnicos entre un país y otro era tan marcada que la industria descubrió que era necesario duplicar una gran cantidad de procedimientos de prueba de costo elevado y de un alto consumo de tiempo para comercializar nuevos productos de manera internacional.

Entre los puntos más importante involucrados en el por qué armonizar, fue la urgente necesidad de racionalizar y armonizar la regulación impulsada por la preocupación en los costos elevados para el cuidado médico, el costo de investigación y desarrollo y la necesidad de satisfacer las expectativas públicas en relación a brindar a los pacientes en el menor tiempo posible aquellos nuevos tratamientos disponibles, los cuales deberían de ser seguros y eficaces.

❖ El Inicio del ICH.

La comunidad europea fue la pionera en la armonización de los requisitos regulatorios. Esto ocurrió en los años 80's, en la búsqueda del desarrollo de un mercado farmacéutico unificado. El éxito en Europa demostró que la armonización era viable. Al mismo tiempo, ocurrían discusiones bilaterales entre Europa, Japón y Estados Unidos sobre la posibilidad de armonizar. No fue, sino hasta la conferencia en la Organización

¹³ <http://www.ich.org/about/history.html> Consultado el 25 de septiembre del 2016

Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) sobre autoridades regulatorias en París de 1989, que planes específicos comenzaron a consolidarse. Poco tiempo después, las autoridades empezaron la discusión sobre una iniciativa regulatoria-industrial sobre la armonización internacional, y así fue como el ICH se consolidó.

El nacimiento de ICH tuvo lugar en una reunión en abril de 1990 en Bruselas. Representantes de las agencias regulatorias y asociaciones industriales de Europa, Japón y E.U. se conocieron, para planear en primera instancia, una conferencia internacional, pero esta junta también abarcó implicaciones más amplias y términos de referencia para el ICH.

En la primera reunión del ICH, se acordó que los temas seleccionados para la armonización serían divididos en Seguridad, Calidad y Eficacia para reflejar los tres criterios que serían la base para aprobar y autorizar nuevos medicamentos.

❖ La Evolución del ICH.

Por dos décadas, el proceso del ICH generó muchos éxitos. Éste, no se debió únicamente al proceso consensuado y desarrollado entre la industria y expertos en el área regulatoria, sino también al compromiso de las partes regulatorias a implementar las Guías y recomendaciones de la Armonización Tripartita del ICH.

Desde su nacimiento en 1990, el ICH ha ido evolucionando. Durante la primera década, se vio un desarrollo significativo en el desarrollo de las guías tripartita del ICH en seguridad, calidad y eficacia. Como parte del nuevo milenio, la necesidad de expandir y disseminar la comunicación de la información de las guías del ICH con regiones ajenas al mismo se volvió la clave principal. De igual modo, el foco se dirigió hacia la implementación de las guías del ICH dentro de las regiones involucradas.

A lo largo de la segunda década, el desarrollo de las guías del ICH continuó, pero con especial enfoque y atención a la necesidad de mantener las guías ya existentes, debido a la continua evolución de ciencia y tecnología.

Entrando a la tercera década de actividad, la atención y enfoque del ICH ha sido hacia extender los beneficios de la armonización más allá de las regiones propias. El entrenamiento, al igual que la participación activa en el desarrollo de las guías para regiones no pertenecientes al ICH, es el foco principal de este esfuerzo.

Actualmente, la guía E6 del ICH (Buenas Prácticas Clínicas), en su comunicado oficial a través de la página web ha sufrido una enmienda, generando ahora la versión (ICH E6(R2)), la cual tiene como objetivo alentar a los patrocinadores a implementar un mejor manejo de los estudios clínicos, aunado a la protección de los participantes en los estudios clínicos y la integridad de datos. Esta enmienda será implementada por los miembros del ICH, entrando en vigor a principios del 2017.

- **Eventos fatales en la evolución en la historia de la investigación clínica.**

- ❖ Evento Talidomida.

La talidomida fue comercializada en 1957 para tratamiento de las náuseas y malestar matutino, convirtiéndose en el “medicamento de elección para mujeres embarazadas”. Pasó a ser parte del uso general al año siguiente, y fue ampliamente prescrito en Europa, Australia, Asia, África y América. Aparentemente, el medicamento era seguro y la dosis letal no podía delimitarse. Sin embargo, a principios de los años 60’s, en lo que es actualmente descrito como el peor caso del manejo y supervisión farmacéutico”, se descubrió que el medicamento estaba asociado a anomalías congénitas causando defectos severos de nacimiento en hijos nacidos de mujeres que habían usado este medicamento durante el embarazo. Más de 10,000 casos de defectos de nacimiento fueron reportados en las 46 naciones expuestas al uso de la talidomida. Los niños nacieron con ausencia (amelia) o anomalía (focomelia) en piernas, brazos, pies y manos; defectos en la médula espinal, labio o paladar hendido, orejas ausentes o anormales, anomalías genitales, cardíacas, renales; y formación anormal del sistema digestivo. Se estima que el 40% de las víctimas de talidomida murieron al año de nacimiento. En la actualidad, existen aproximadamente 5000 sobrevivientes del caso. “El síndrome de la talidomida”, causó una respuesta masiva mundial. Sistemas de monitoreo de seguridad fueron establecidos para prevenir que una tragedia de esta magnitud ocurriera, y el medicamento fue retirado en muchos países en 1961.

- ❖ Evento Sífilis (Experimento de Tuskegee).

Fue un estudio realizado en los Estados Unidos de Norteamérica entre los años de 1932 a 1972. Dicha investigación fue financiada con fondos federales y su diseño fue un estudio de casos y controles. El servicio de salud pública aprobó la realización de una investigación que comienza en 1932 para conocer los efectos de la sífilis en el ser humano y su evolución en la población negra de Tuskegee, en el condado de Macon (Alabama).

Se estudió a cuatrocientos varones negros sífilíticos y otro grupo similar de doscientos no sífilíticos como control. El objetivo fue de comparar la salud y longevidad de la población sífilítica no tratada con el grupo control.

En este caso se tiene conocimiento que hubo “incentivos” para el ingreso de estos voluntarios a la investigación, es así que se les ofrecieron algunas ventajas materiales, incluso sanitarias, pero que en ningún caso incluían el tratamiento de la sífilis. Además no se les informó de la naturaleza médica de su enfermedad.

En los años treinta la comunidad científica tenía conocimiento de un tratamiento para la sífilis mas no se disponía de una terapia específica verdaderamente eficaz. Sin embargo, ya en 1936 se comprobó que las complicaciones eran mucho más frecuentes en los infectados que en el grupo control, y diez años después resultó claro que el

número de muertes era dos veces superior en los sífilíticos. Lo más cruel de este caso, es que en ningún momento se les aplicó tratamiento a pesar de que la penicilina estaba disponible ya en la década de los cuarenta y más adelante se sabía que sin el antibiótico su esperanza de vida se reducía en un veinte por ciento. Los que recibieron tratamiento antes de 1972 fue por médicos que no estaban relacionados con el estudio.

La investigación continuó sin cambios sustanciales y se publicaron trece artículos en revistas médicas hasta que, en 1972, el periodista J. Heller publicó un artículo sobre este tema en el New York Times, momento en el que comenzó el escándalo y cesó el experimento. La justificación que dieron los investigadores fue “que no hacían más que observar el curso natural de la enfermedad”.

Para esta fecha un centenar de hombres habían muerto de sífilis, cuarenta viudas habían contraído la enfermedad y diecinueve niños habían nacido con sífilis congénita.

Entre lo más preocupante de este caso, es cada detalle de la enfermedad era ya bien conocido hasta ese momento y se hallaba exhaustivamente documentado.

Después de detener la prueba, el Gobierno de Estados Unidos empezó a indemnizar a los participantes con pagos y tratamientos médicos gratuitos.

Finalmente, en mayo de 1997 el presidente Bill Clinton pidió perdón por este estudio, el cual fue considerado como no terapéutico para conocer la historia natural de la sífilis, y en el que se negó el acceso al correcto tratamiento de la enfermedad a un grupo de varios centenares de varones negros del estado de Alabama¹⁴.

▪ **Fases de Desarrollo en la Investigación Clínica.**

Antes de la realización de cualquier estudio clínico, los resultados de investigaciones no clínicas o estudios previos en humanos pueden ser suficientes para demostrar que un “fármaco”, es considerada como segura para proponer su uso en investigación en humanos.

En nuestro país, la regulación vigente (REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD)¹⁵ señala en el Capítulo II, artículos 65 y 66 la definición sobre investigación farmacológica y sus fases, señalando lo siguiente:

ARTICULO 65. - Para los efectos de este Reglamento, se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y

¹⁴ <http://blogs.fda.gov/fdavoce/index.php/2012/02/50-years-after-thalidomide-why-regulation-matters/>

Consultado el 25Sep2016

¹⁵ <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consultado 25Sep2016

productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.¹⁶

ARTICULO 66.- La investigación de medicamentos en farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia, calidad y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto se consideran las siguientes fases:¹⁷

FASE I.- Es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre;¹⁸

FASE II.- Es la administración de un medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo;¹⁹

FASE III.- Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico, y²⁰

FASE IV.- Son estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización para su venta, y tiene por objeto generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado.²¹

¹⁶ <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consultado 25Sep2016

¹⁷ <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consultado 25Sep2016

¹⁸ <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consultado 25Sep2016

¹⁹ <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consultado 25Sep2016

²⁰ <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consultado 25Sep2016

²¹ <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php>
Consultado el 01Nov2016.

Considerando lo anterior, tenemos una idea general sobre las fases de desarrollo en la investigación clínica. Sin embargo, para tener un concepto más amplio sobre estas fases, en primera instancia, me permito compartir el siguiente enfoque sobre la clasificación de estudios clínicos de acuerdo a su objetivo, tomando como base la guía del ICH (*International Conference on Harmonisation* por sus siglas en inglés) “consideraciones generales para estudios clínicos E8 con fecha del 17Jul1997”.

El desarrollo clínico de un fármaco es frecuentemente descrito por estar conformado de cuatro fases temporales (Fases I a IV). Sin embargo, es importante considerar que la fase de desarrollo puede generar una base inadecuada para la clasificación de estudios clínicos debido a que un tipo de estudio clínico puede ocurrir en diferentes fases.

Por ello, un sistema de clasificación basándose en los objetivos del estudio es sugerido. De igual modo, es importante considerar que las fases no implican un orden fijo en los estudios ya que hay algunos fármacos en plan de desarrollo que no seguirán la secuencia típica debido a que no es apropiado o necesario. Por ejemplo, aun cuando los estudios farmacológicos en humanos son conducidos típicamente en la Fase I, muchos de estos estudios son conducidos en cada una de las otras tres etapas.

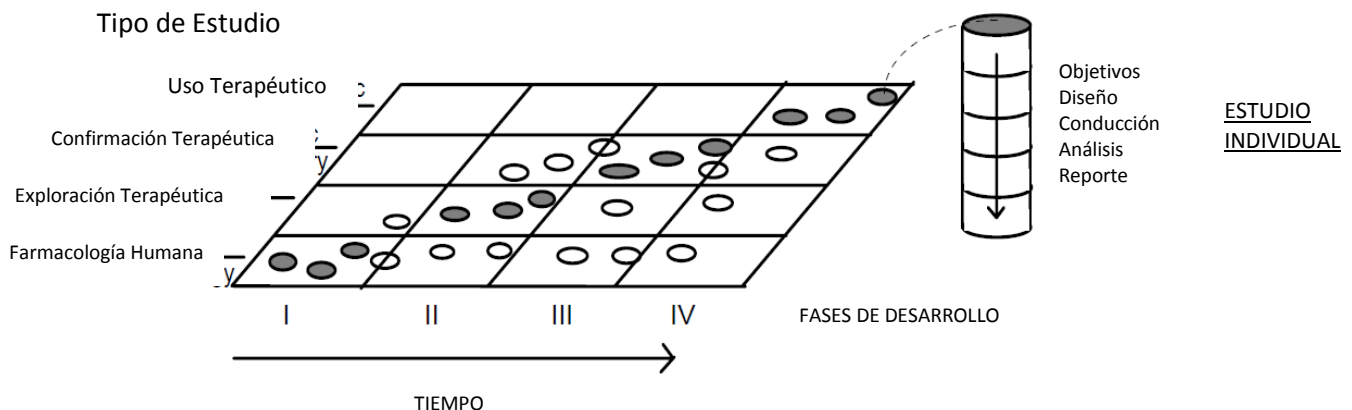


Figura 2. Relación entre las Fases de Desarrollo y Tipos de Estudio por objetivo.²²

La **Figura 2**, muestra la relación entre las fases de desarrollo y los tipos de estudio por objetivo, que pueden ser conducidos durante cada etapa del desarrollo clínico de un nuevo fármaco. Los círculos en negro muestran los tipos de estudio más comunes en cierta fase de desarrollo, los círculos en blanco muestran los estudios que pueden ser realizados durante esa fase de desarrollo pero no es tan común. Cada círculo representa un estudio individual. Para ilustrar y ejemplificar el desarrollo de un estudio,

²² General Considerations for Clinical Trials, E8, 17Jul1997. Consultado el 01Nov2016.

cada círculo está unido por una línea punteada a la columna de inserción de la derecha que representa los elementos y secuencia de un estudio.²³

El desarrollo de un fármaco es idealmente un procedimiento lógico y escalonado en el que la información de pequeños y tempranos estudios son usados para apoyar y planificar otros más amplios y definidos. Para desarrollar de manera eficiente nuevos fármacos, es vital identificar sus características en las primeras etapas de desarrollo y planear un desarrollo apropiado basado en este perfil.

Por lo general, los estudios iniciales proveen una evaluación temprana de seguridad a corto plazo, tolerabilidad y pueden proveer información farmacocinética y farmacodinámica necesaria para elegir un rango de dosis adecuado y un itinerario de administración para estudios terapéuticos exploratorios. Posteriormente, estudios confirmatorios son generalmente más grandes y extensos e incluyen una mayor población de pacientes. La información dosis-respuesta debería de ser obtenida de cualquier etapa de desarrollo, desde estudios de tolerancia temprana a estudios del efecto farmacodinámico a corto plazo a estudios grandes de eficacia.

A continuación se describe la clasificación de los tipos de estudio enfocándose en su objetivo.

Tipo de Estudio	Objetivo del Estudio	Ejemplos de Estudios
Farmacología Humana	<ul style="list-style-type: none"> • Evalúa tolerancia • Define/describe PK (farmacocinética por sus siglas en inglés) y PD (farmacodinamia por sus siglas en inglés). • Explora el metabolismo del fármaco e interacciones. • Estimar la actividad 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de tolerancia de dosis • Dosis única y múltiple estudios de PK y/o PD. • Estudios de interacción farmacológica
Exploración Terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> • Explorar el uso para la indicación específica • Estimar la dosis para estudios posteriores • Proporcionar la base para confirmar el diseño del estudio, los criterios finales, las metodologías 	<ul style="list-style-type: none"> • Los ensayos temprano de duración relativamente corta en poblaciones bien definidas de pacientes, utilizando sustitutos o parámetros farmacológicos o medidas clínicas • Estudios de exploración dosis-respuesta.

²³ General Considerations for Clinical Trials, E8, 17Jul1997. Consultado el 01Nov2016.

Tipo de Estudio	Objetivo del Estudio	Ejemplos de Estudios
Confirmación Terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> • Demostrar/confirmar eficacia • Establecer un perfil de seguridad • Proporcionar una base adecuada para evaluar la relación beneficio/riesgo como apoyo en la obtención de licencia. • Establecer la relación dosis-respuesta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios adecuados y bien controlados para establecer la eficacia. • Estudios de dosis-respuesta paralelos aleatorios • Estudios de seguridad clínica • Estudios de mortalidad/resultados de morbilidad • Ensayos Simples • Estudios Comparativos •
Uso Terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la comprensión de la relación beneficio / riesgo en general o en poblaciones especiales y/o ambiente. • Identificar reacciones adversas no tan comunes • Mejorar la recomendación de dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios comparativos de efectividad • Estudios de mortalidad/resultados de morbilidad • Estudios de criterios finales adicionales. • Estudios Simples • Estudios farmacoeconómicos

Tabla 1. Un enfoque para la clasificación de Estudios Clínicos de acuerdo a su Objetivo. ²⁴

A continuación se hace el siguiente ejercicio comparativo sobre las fases de desarrollo en la investigación clínica tomando como base la guía del ICH (*International Conference on Harmonisation* por sus siglas en inglés) “consideraciones generales para estudios clínicos E8 con fecha del 17Jul1997)” vs. el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

“Consideraciones Generales para Estudios Clínicos E8 con fecha del 17Jul1997)” ²⁵	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ²⁶
<p>Fase I. (Mayormente conocidos como Farmacología Humana).</p> <p>La Fase I empieza con la administración inicial de un nuevo fármaco de investigación en humanos. Aun cuando los estudios de farmacología humana son comúnmente identificados como Fase I, también pueden ser referidos en otros puntos durante la secuencia del desarrollo. Generalmente abarcan objetivos no terapéuticos y pueden ser conducidos en voluntarios sanos o cierto tipo de pacientes como por ejemplo pacientes con hipertensión leve. Fármacos con toxicidad</p>	<p>Se define como la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados , para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre</p>

²⁴ http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf Consultado el 01Nov2016

²⁵ http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf Consultado 26Sep2016

²⁶ <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consultado el 26Sep2016

“Consideraciones Generales para Estudios Clínicos E8 con fecha del 17Jul1997)” ²⁵	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ²⁶
<p>potencial significativa, como por ejemplo fármacos citotóxicos, son usualmente estudiadas en pacientes. Los estudios en esta fase pueden ser abiertos, de línea basal controlada o pueden usar la aleatorización o cegamiento para mejorar la validación de las observaciones.</p> <p>Los estudios conducidos en Fase I, generalmente, involucran una o la combinación de los siguientes aspectos:</p> <p>a) <i>Estimación de la Seguridad Inicial y Tolerabilidad.</i></p> <p>La administración inicial y subsecuente de un nuevo fármaco de investigación en humanos, es usualmente usada para determinar la tolerabilidad del rango de dosis esperado necesario para posteriores estudios clínicos y para determinar la naturaleza de los eventos adversos que pueden ser esperados. Estos estudios incluyen administración de dosis única y múltiple.</p> <p>b) <i>Farmacocinética</i></p> <p>La caracterización de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco continúa a través del plan de desarrollo. La farmacocinética puede ser evaluada en estudios por separado o como parte de la eficacia, seguridad y tolerancia en los mismos. Los estudios de farmacocinética son particularmente importantes para evaluar el aclaramiento/depuración del fármaco y para anticipar posible acumulación de metabolitos e interacciones fármaco-fármaco potenciales. Para fármacos administrados vía oral, el estudio de los efectos de la comida en la biodisponibilidad es importante.</p> <p>c) <i>Evaluación de la Farmacodinamia.</i></p> <p>Dependiendo del fármaco y el criterio final a estudiar, los estudios farmacodinámicos y estudios que relacionan los niveles del fármaco en sangre con la respuesta (estudios de PK/PD) pueden ser conducidos en voluntarios sanos o en pacientes con la enfermedad a tratar. Si hay medidas apropiadas para los pacientes, los datos</p>	

“Consideraciones Generales para Estudios Clínicos E8 con fecha del 17Jul1997)” ²⁵	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ²⁶
<p>farmacodinámicos proveen estimaciones tempranas de la actividad y eficacia potencial que puede guiar en la dosis y el régimen de dosis en estudios posteriores.</p> <p><i>d) Medición temprana de la actividad del fármaco.</i></p> <p>Estudios preliminares de actividad o beneficio terapéutico potencial puede ser conducido en estudios de Fase I como objetivo secundario.</p>	
<p>Fase II. (Mayormente conocidos como Exploración Terapéutica).</p> <p>Son estudios en los que el objetivo primario es explorar la eficacia terapéutica en pacientes. Los estudios de exploración terapéutica pueden usar una variedad de diseños de estudio, incluyendo controles concurrentes y comparaciones con el estatus basal. Estudios subsecuentes son usualmente aleatorizados y controlados para evaluar la eficacia del fármaco y su seguridad para una indicación terapéutica específica. Los estudios en Fase II son generalmente conducidos en un grupo de pacientes seleccionados por estrechos criterios, llevándolos a una población relativamente homogénea y monitoreada de manera cercana.</p> <p>Una meta importante en esta fase es el determinar la(s) dosis y régimen para los estudios Fase III. Estudios confirmatorios de dosis-respuesta pueden ser realizados en Fase II o Fase II. Las dosis usadas en la Fase II Son usualmente, pero no siempre, menores que las dosis más altas usadas en la fase I.</p> <p>Los objetivos adicionales de estudios clínicos en Fase II, pueden incluir la evaluación de criterios finales potenciales de estudio, regímenes terapéuticos (incluyendo medicamentos concomitantes) y poblaciones específicas (por ejemplo leve vs. Enfermedad severa) para más estudios en Fase II o III.</p>	<p>Se define como la administración de un medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo;</p>
<p>Fase III. (Mayormente conocidos como Confirmación Terapéutica). Son estudios en los que el objetivo primario es demostrar o confirmar el beneficio terapéutico.</p> <p>Los estudios en Fase III están diseñados para confirmar la evidencia previamente acumulada en la Fase II, donde establece que el fármaco</p>	<p>Se definen como la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico.</p>

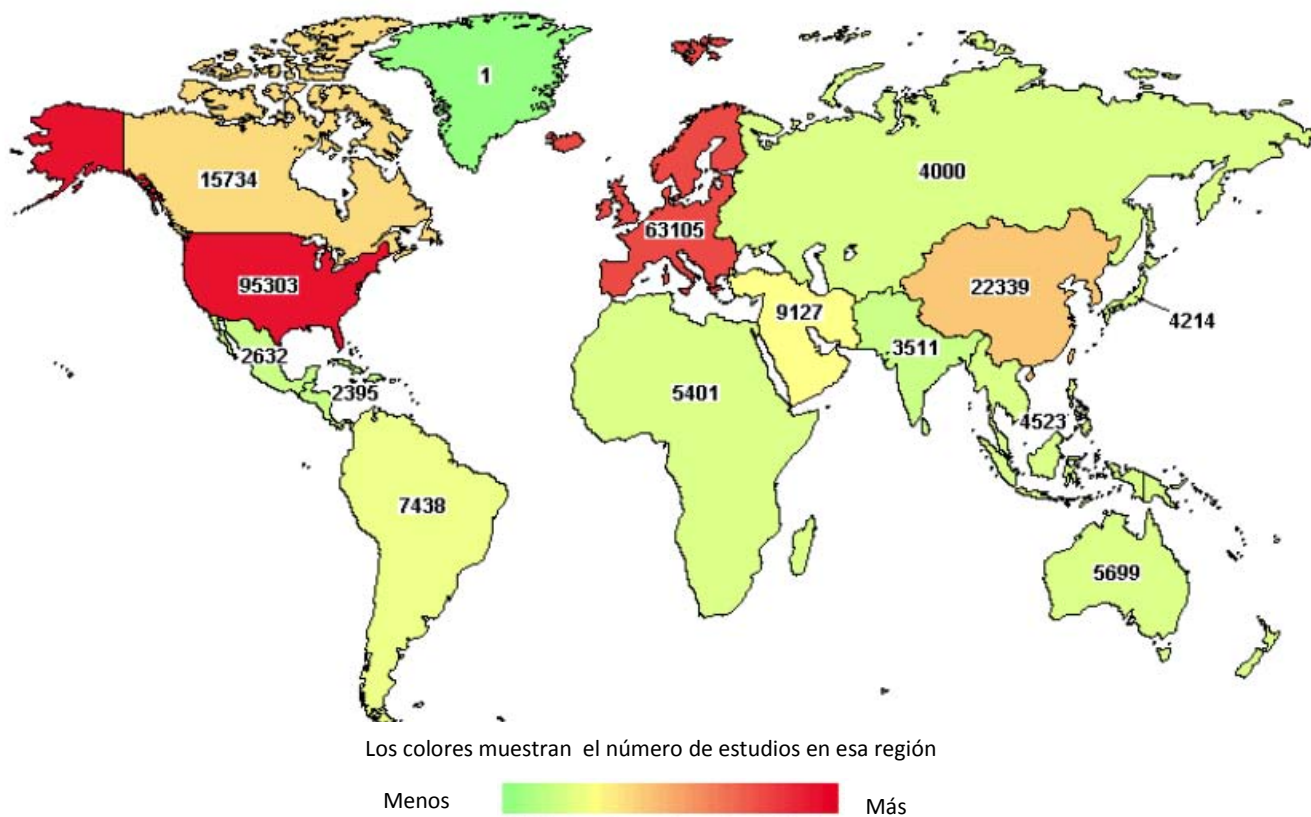
“Consideraciones Generales para Estudios Clínicos E8 con fecha del 17Jul1997)” ²⁵	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ²⁶
<p>es seguro y efectivo para su uso en la indicación y población dirigida. El propósito de estos estudios es proveer una base adecuada para la autorización de comercialización. También pueden explorar la relación dosis-respuesta o su uso en poblaciones más amplias, en diferentes etapas de la enfermedad o en comparación con otros fármacos.</p>	
<p>Fase IV. (Mayormente conocidos como Uso Terapéutico). Los estudios de Fase IV inician posterior a la aprobación del fármaco. Los estudios de Uso Terapéutico van más allá de la demostración inicial de la seguridad, eficacia y definición de dosis del fármaco. Los estudios en Fase IV son todos los estudios realizados posterior a la aprobación del fármaco y relacionados con la indicación aprobada. Son estudios considerados como no necesarios para obtener la aprobación, pero que son importantes para optimizar el uso del fármaco. Pueden ser de cualquier tipo, pero deben tener objetivos científicos válidos. Este tipo de estudios incluyen interacción fármaco-fármaco, dosis-respuesta o estudios de seguridad y estudios diseñados para proveer soporte en la indicación aprobada (por ejemplo, estudios de mortalidad/morbilidad, epidemiológicos, etc).</p>	<p>Se consideran estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización para su venta, y tiene por objeto generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado</p>

▪ **Desarrollo de estudios clínicos en la actualidad**

Actualmente, la página de www.ClinicalTrials.Gov muestra los siguientes datos en relación al número de estudios clínicos realizados a nivel mundial. El total, considerando la fecha de consulta del 29Ago2016, es de 223,832 estudios clínicos.

México, con un total de 2,632 estudios clínicos, como se muestra a continuación.

Número de Estudios Clínicos de acuerdo a Ubicación Geográfica²⁷



Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Figura 3. Número de Estudios Clínicos a Nivel Mundial.

Nombre de la Región	Número de estudios
Mundial	223,832
África	5,401
América Central	2,395
Asia del Este	22,339
Japón	4,214
Europa	63,105
Medio Este	9,127
América del Norte	105,426
Canadá	15,734
México	2,632
Estados Unidos	95,303
Asia del Norte	4,000

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>

Consultado el 29Ago2016

Nombre de la Región	Número de estudios
América del Sur	7,438

Figura 4. Esquema General del Número de Estudios Clínicos ²⁸

En nuestro país, de acuerdo a los datos de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), el periodo 2007-2011 representó el mayor monto de inversión en la etapa de desarrollo tecnológico, con una inversión del 35% en investigación.

TABLA II.17 INVERSIÓN EN I&D POR FASES DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (MILLONES DE PESOS)

	2007	2008	2009	2010	2011 ^e
Básica	217.78	315.99	405.30	42.00	49.50 ^a
Fase I	135.41	67.90	103.33	79.15	85.91 ^a
Fase II	62.51	200.03	105.95	133.67	452.73 ^a
Fase III	541.88	551.92	828.01	1,201.23	1,550.14 ^a
Fase IV	713.75	642.56	686.10	229.58	140.48 ^a
Desarrollo tecnológico	1,031.37	998.82	1,084.07	1,036.37	994.02 ^a
TOTAL^b	2,702.70	2,777.22	3,212.75	2,722.01	3,272.78^a

^a Nota: Los datos de inversión estimados proceden de los montos de crecimiento declarados por las empresas en el cuestionario denominado "Dirección de Investigación y Desarrollo".

^b Por efectos del redondeo, las cifras pueden no sumar exactamente los totales citados.

FUENTE: I Censo de la Industria Farmacéutica en México, CANIFARMA.

Tabla 2. Inversión en Investigación y Desarrollo de la Especialidad de Medicamentos de uso Humano (millones de pesos).²⁹

Los datos demuestran que el Desarrollo Tecnológico ocurrió en el año 2007, con un total de 2,702,70 millones de pesos, y que de igual modo, éste ha ido incrementando.

²⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>

Consultado el 29Ago2016

²⁹ <http://www.canifarma.org.mx/investigacionydesarrollo.html>

De igual modo, nuestro país es participante en todas las fases de Estudios Clínicos, desde la Fase I a IV, con un incremento significativo en Estudios Clínicos de Fase III en el año 2011 y una disminución de Estudios Clínicos en Fase I.

El mayor número de proyectos registrados por la industria farmacéutica, se concentró en la Fase III, con una participación de 37.4% ó 223 proyectos, a la que le siguió la fase de desarrollo tecnológico o Fase IV, con un 36.6%.

TABLA II.18 PROYECTOS DE I&D DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (NÚMERO DE PROYECTOS)

	2010	% de la distribución
Básica	17	2.9
Fase I	15	2.5
Fase II	58	9.7
Fase III	223	37.4
Fase IV	65	10.9
Desarrollo tecnológico	218	36.6
TOTAL	596	100.0

FUENTE : I Censo de la Industria Farmacéutica en México, CANIFARMA.

Tabla 2.1 Proyectos de Investigación y Desarrollo de medicamentos de uso humano. ³⁰

³⁰ <http://www.canifarma.org.mx/investigacionydesarrollo.html>

Capítulo III. Normatividad de México

Entre la normatividad y documentos de referencia en materia de protocolos de investigación clínica en México están:

- i. Ley general de salud
- ii. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud
- iii. Proyecto de norma oficial mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2015, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- iv. Lineamiento internacional de buenas prácticas clínicas
- v. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos
- vi. Guía para el sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos ³¹
Estas guías se subdividen en diferentes modalidades ante COFEPRIS, de acuerdo al tipo de trámite, son clasificadas en "homoclave". Las homoclaves usadas para protocolos de investigación son:
 - HOMOCLAVE 04-010 A. Protocolos clínicos de medicamentos, biológicos y biotecnológicos
 - HOMOCLAVE 04-010 B. Protocolos clínicos de bioequivalencia en seres humanos.
 - HOMOCLAVE 04-010 C. Nuevos recursos (estudio de materiales, injertos, trasplantes, prótesis, procedimientos físicos, químicos y quirúrgicos) y otros métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que realicen en seres Humanos o en sus productos biológicos, excepto los farmacológicos
 - HOMOCLAVE 04-010 D. Investigación sin riesgo (estudio observacionales que emplean técnicas, métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los sujetos de investigación)
 - HOMOCLAVE 09-012. Solicitud de modificación o enmienda a la autorización de protocolo de investigación

En este capítulo revisaremos los lineamientos y generalidades de 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*. La norma fue publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 26 de noviembre del 2012 y entró en vigor el 04 de Enero del 2013.

Esta norma involucra la operación, infraestructura y educación en materia de salud, siendo la Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud quien las emite, por lo cual su alcance y apego es de carácter obligatorio a nivel nacional.

³¹ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx> consultado el 06Mar2017

➤ Participantes.

Entre los participantes en la elaboración de esta Norma, además del Consejo de Salubridad General, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Dirección General de Calidad y Educación en Salud, Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE), COFEPRIS, se enlistan entre otros:

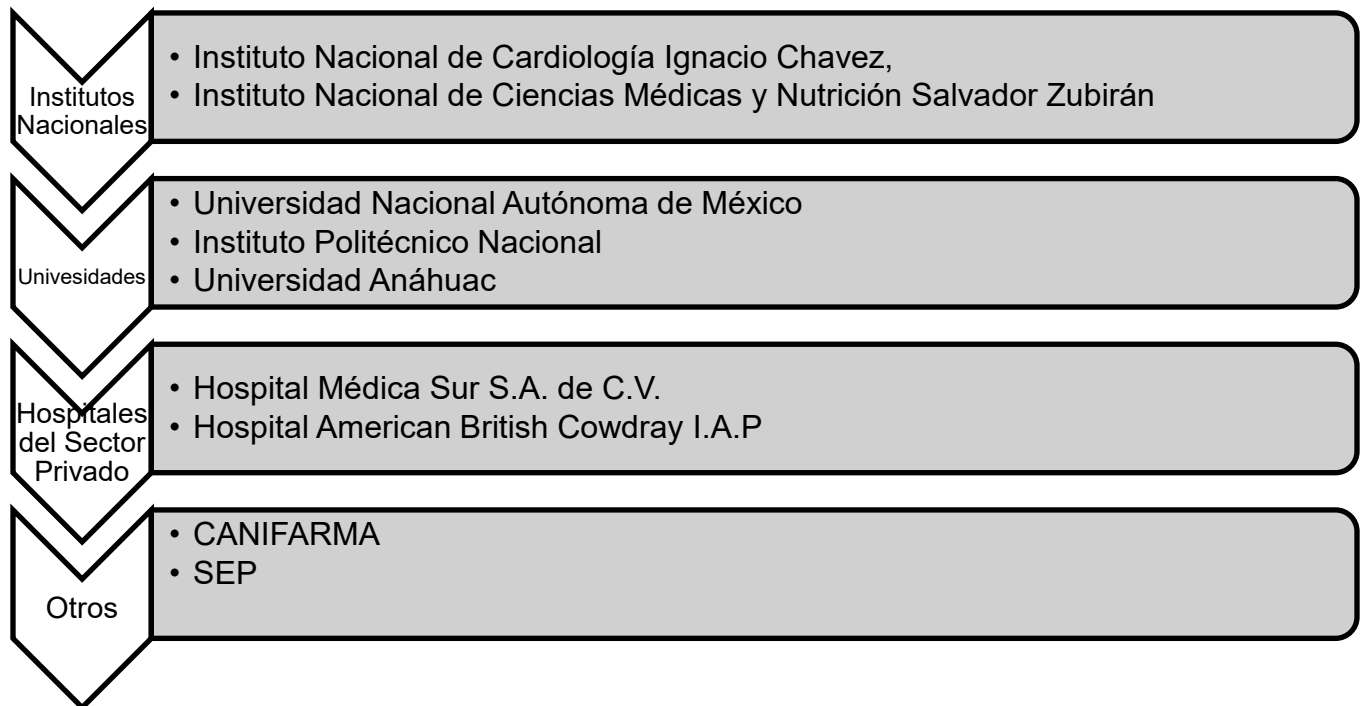


Tabla 3. Algunos de los participantes involucrados en la NOM-012-SSA3-2012.

El lineamiento principal de esta norma es constituir la regla de conducta para todo Investigador del área de la salud definiendo los elementos mínimos que los Investigadores deben cumplir de manera obligatoria cuando realizan actividad en seres humanos, siguiendo las disposiciones que marca la Secretaría de Salud en la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de Investigación para la Salud.

Lo anterior no limita, a la adaptación de principios éticos y científicos que justifican a la investigación médica disponible en instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la CNB (Comisión Nacional de Bioética).

➤ Objetivo Principal

Establecer los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de

investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

➤ Campos de Aplicación.

Su aplicación es de carácter obligatorio 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, con las características señaladas en el objetivo de la norma.

➤ Referencias.

- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

➤ Definiciones Importantes dentro de la norma.

Esta norma enlista una amplia variedad de definiciones, como procesos (consentimiento informado, autorización de una investigación para la salud en seres humanos, enmienda, informe anual) y personal involucrado en protocolos de investigación (investigador principal, comités en materia de investigación para la salud, institución o establecimiento donde se realizada investigación para la salud, patrocinador, sujeto de investigación).

A continuación se hace referencia a algunas definiciones incluidas dentro de la NOM-012.

▪ **Autorización de una investigación para la salud en seres humanos.**

Es el acto administrativo mediante el cual, la Secretaría de Salud aprueba al profesional de la salud la realización de actividades de investigación para la salud, en las que el ser humano es el sujeto de investigación, para el empleo de medicamentos o materiales de acuerdo con el objetivo de esta norma.

La definición va refrendada con el Numeral 5.2 que establece que *Todo proyecto o protocolo de investigación para el empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de*

*productos ya conocidos, deberá contar con autorización de la Secretaría antes de iniciar su desarrollo*³²

Lo anterior, se refiere a la Aprobación que emita COFEPRIS en relación al sometimiento de un protocolo en investigación realizado por el patrocinador del estudio. Un oficio de aprobación, en el área de protocolos de Investigación, se emite para los siguientes trámites:

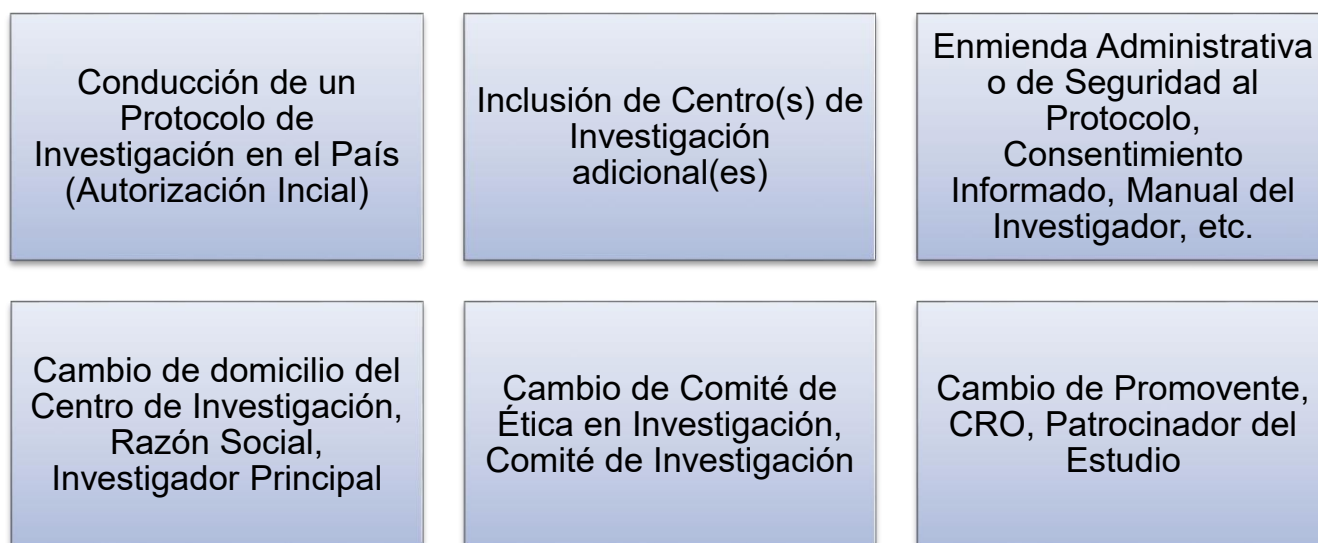


Figura 5. Ejemplos de Autorización de investigación para la salud en seres humanos.

El oficio de autorización inicial del estudio emitido por la COFEPRIS contiene la siguiente información en el mismo:

- Objetivo Principal del Estudio
- Diseño del Estudio
- Grupo(s) de tratamiento
- Tamaño de Muestra
- Pruebas o procedimientos de laboratorios involucrados en el estudio
- Datos de Identificación del Estudio como Código y Título Completo.
- Datos de Identificación del Patrocinador del Estudio como Dirección, Nombre y Razón Social
- Datos de Identificación de los Comités Revisores: Fecha de dictamen, Dirección y Nombre del Comité

³² http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de septiembre del 2016

- Documentos aprobados del Estudio, señalando nombre completo del mismo, versión y fecha.
- Datos de Identificación del Centro de Investigación donde se realizará el Estudio
- Nombre completo del Investigador Principal
- Datos de Identificación del Centro donde se atenderán las Urgencias Médicas

Razón Social del Patrocinador y Datos

No. De Oficio

Ciudad de México, México Fecha

En respuesta a solicitud con número de ingreso [redacted] No. De Oficio [redacted], de fecha [redacted] recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4° párrafo tercero, 8°, 14° y 16° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17°, 39° fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1°, 2°, 3°, 15°, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1°, 3° fracciones I, XXII y XXV, 4° fracción III, 13° Apartado A fracciones IX y X, 17° bis fracción IV, 102°, 194° último párrafo, 194° bis, 204°, 262°, 315°, 316°, 317°, 317° bis, 317° bis 1, 318° y 319° del Título Décimo Cuarto, 368° y 371° de la Ley General de Salud; 1°, 2° inciso C fracción X y 36° del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 13°, 14°, 16°, 21°, 22°, 62°, 64°, 67°, 73°, 98° y 116° fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1°, 155°, 156° y 184° del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4° fracción II inciso c y 14° fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7°, 8°, 9°, 10° y 11° del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de Julio de 2013.

Se autoriza la conducción del protocolo de investigación:

Se autoriza la conducción del protocolo de investigación:

Título

No. de protocolo
Patrocinador

Centro(s) de investigación participante(s):

1) Nombre del Centro de Investigación

Dirección: [redacted]

Unidad para la atención de urgencias médicas: [redacted]

Dirección: [redacted]

Investigador principal: Dr. [redacted]

Comité de Ética en Investigación (CEI) de: [redacted]

Dirección: [redacted]

Dictamen avalado por: [redacted], Presidente del Comité.

Fecha: [redacted]

Comité de Investigación (CI) de:

[redacted]

Dirección: [redacted]

Dictamen avalado por: [redacted], Presidente del Comité.

Fecha: [redacted]

Documentos aprobados para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen del CEI y CI:

Figura 6. Ejemplo cegado de un Oficio de Autorización Inicial de un Protocolo de Investigación

Considerando los objetivos expuestos en el presente trabajo, los procesos, definiciones referidas anteriormente y para llegar a la obtención del oficio de autorización inicial el Patrocinador de un estudio clínico debe seguir el proceso regulatorio general descrito a continuación:

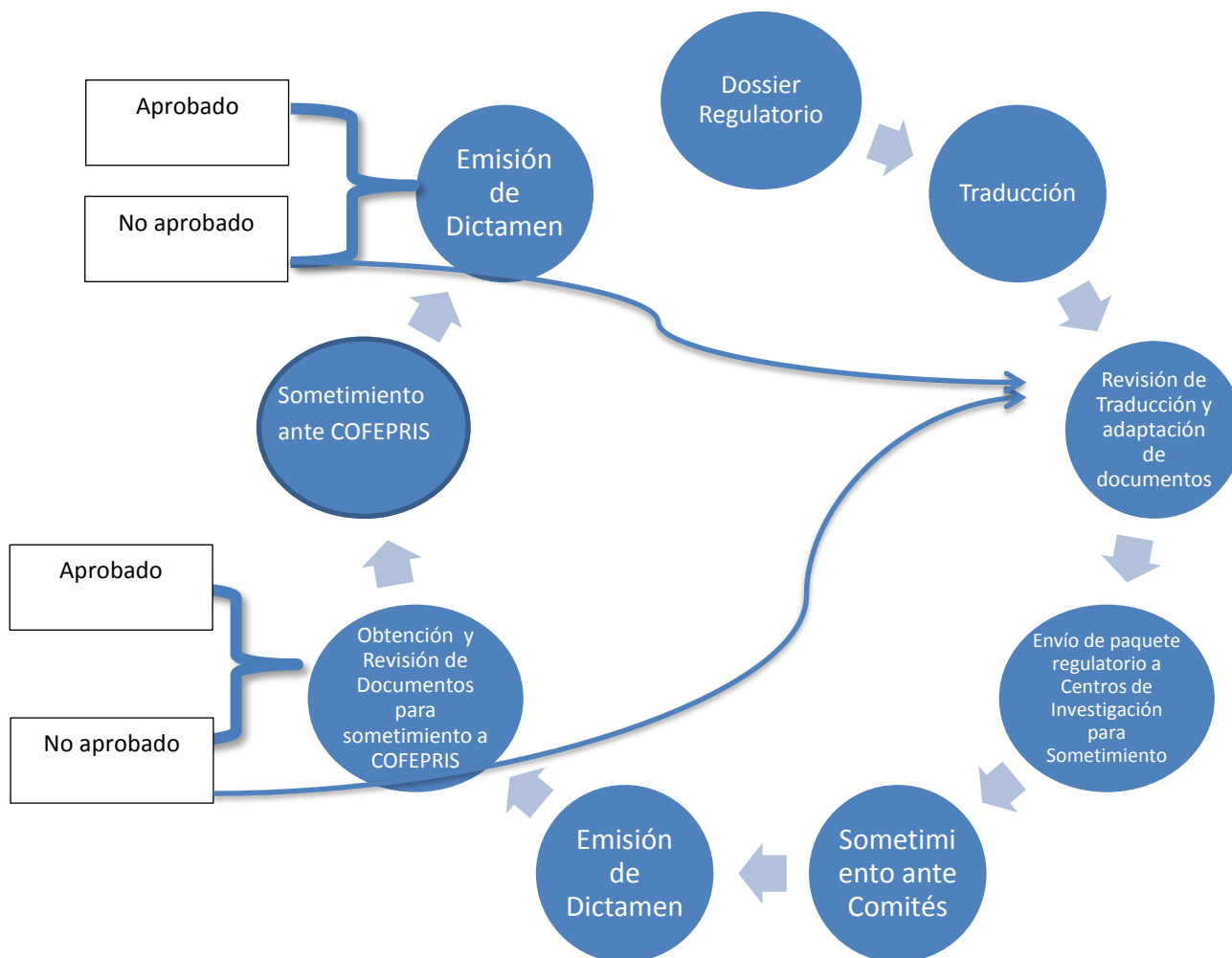


Figura 7. Proceso regulatorio general para autorización de un protocolo de investigación

El patrocinador del estudio clínico como parte de su “paquete regulatorio”, es decir, la documentación de soporte para la conducción del mismo como por ejemplo: manual del investigador, protocolo de investigación, consentimiento informado, etc., viene en un idioma extranjero. Por ello, es que la documentación que integra este paquete sigue un proceso de traducción, el cual varía de acuerdo a los lineamientos y procedimientos estándar e internos de cada Patrocinador.

Una vez que toda la documentación del paquete regulatorio es recibida, se revisa para asegurar la calidad de la traducción, y se adaptan de manera local la(s) versión(es) del(los) consentimiento(s) informado(s). Posteriormente, el paquete regulatorio es enviado al(los) centro(s) de investigación participante(s), para que ellos presenten dicha documentación a revisión con los comités: comité de ética en investigación y comité de investigación.

Durante la revisión por parte de los comités, en caso de no tener observaciones se genera un dictamen aprobatorio para la conducción del estudio clínico en el centro de investigación. En caso contrario, se genera una carta de prevención, la cual, dependiendo de sus observaciones puede impactar generando nueva documentación de soporte no considerada en el sometimiento inicial, por ejemplo una nueva versión del consentimiento informado, una carta aclaratoria al protocolo de investigación, etc. Por ello, es que el proceso puede retroceder y deberá seguir nuevamente el flujo del proceso para presentar la respuesta a la prevención generada.

Con el dictamen aprobatorio generado por los comités, se obtienen los demás documentos que señala COFEPRIS para solicitud de aprobación de un protocolo de Investigación. Generalmente, el patrocinador trabaja en conjunto con el centro de investigación para obtener esta documentación: carta de autorización del titular del centro para realizar el protocolo, carta compromiso del investigador principal, carta de delegación de actividades, carta de recursos del centro de investigación para la realización del estudio clínico, carta de recursos para atención de urgencias del centro de investigación para la realización del estudio clínico y convenio para atención de urgencias vigente cuando aplique.

El Patrocinador del estudio con la documentación generada hasta este punto, revisa y prepara el paquete regulatorio que será sometido ante COFEPRIS para solicitar autorización del protocolo de Investigación. Una vez sometido, COFEPRIS tiene un plazo de 90 días para emitir dictamen, el cual, al igual que con los comités puede ser aprobado o no aprobado. En caso de ser aprobado, el protocolo de investigación puede ser implementado e iniciado en el país. En caso contrario, COFEPRIS emite un oficio de prevención donde señala las observaciones que deberán seguirse o presentar en caso de seguir con el trámite. Entre las observaciones emitidas puede ser que no se haya presentado algún documento por omisión, generar nueva documentación de soporte no considerada en el sometimiento inicial, por ejemplo una nueva versión del consentimiento informado, una carta aclaratoria al protocolo de investigación, etc.

Carta de consentimiento informado (CI) en materia de investigación.

La norma lo define como el documento escrito, signado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el

sujeto de investigación acepta participar voluntariamente en una investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz sobre los riesgos y beneficios esperados. Deberá indicarse los nombres de los testigos, dirección y la relación que tienen con el sujeto de investigación.³³

Este documento, es sumamente importante y crucial para la conducción del estudio, ya que en éste se le explica al paciente lo que le va a pasar durante el desarrollo del mismo. Por ello es indispensable que la información sea lo más clara y sencilla posible.

Además de los lineamientos arriba expuestos, la norma solicita que el CI contenga como mínimo datos de identificación, que integre el título del proyecto o protocolo de investigación, nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación, así como en su caso, la unidad, departamento o servicios a la que estará adscrita, que el investigador se cerciore de que éste cumpla con los requisitos y supuestos que se indican en el reglamento, cuidando que se hagan explícitas la gratuidad para el sujeto de investigación, la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación y la disponibilidad del tratamiento médico gratuito para éste, aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación, antes de que concluya.

Sin embargo, los lineamientos internacionales de las Buenas Prácticas Clínicas, consideran los siguientes 20 puntos, como los esenciales en la elaboración de un CI:³⁴

1. De que el estudio involucra investigación.
2. El objetivo del estudio.
3. Tratamiento(s) del estudio y la probabilidad de una asignación aleatoria a cada tratamiento.
4. Los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
5. Las responsabilidades del sujeto.
6. Los aspectos del estudio que sean experimentales.
7. Los riesgos o inconveniencias razonablemente previstos para el sujeto y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante.
8. Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para el sujeto, el/ella tendrán que estar conscientes de esto.
9. Procedimiento(s) o tratamiento(s) alternativo(s) disponible(s) para el sujeto y sus beneficios y riesgos potenciales importantes.
10. La compensación y/o tratamiento disponible para el sujeto en el caso de una lesión relacionada con el estudio
11. El pago prorrateado anticipado si lo hubiera al sujeto por participar en el estudio.

³³ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de septiembre del 2016

³⁴ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf> Consultado el 26 de septiembre del 2016

12. El pago de los gastos anticipados si los hubiera al sujeto por participar en el estudio.
13. 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 penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.
14. Que se les permitirá el acceso directo a monitor(es), auditor(es), al CRI/CEI y a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) a los registros médicos originales del sujeto para verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar una forma de consentimiento de informado escrita, el sujeto o su representante legalmente aceptado está autorizando dicho acceso.
15. Que los registros que identifican al sujeto se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la Identidad del sujeto se mantendrá confidencial.
16. Que el sujeto o su representante legalmente aceptado será informado de manera oportuna si surgiera alguna información que pudiera ser relevante para el deseo del sujeto de continuar su participación en el estudio.
17. La(s) personas a contactar para mayor información referente al estudio y a los derechos de los sujetos del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio.
18. Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación del sujeto en el estudio.
19. La duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
20. El número aproximado de sujetos involucrados en el estudio.

La mayoría de los patrocinadores de estudios clínicos, además de los lineamientos establecidos en la norma, consideran los lineamientos establecidos en las GCPs para un CI.

Comités en materia de investigación para la salud.

Se define como el conjunto de profesionales pertenecientes a una institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud o de otros sectores, encargados de revisar, aprobar y vigilar que los proyectos o protocolos de investigación se realicen conforme a los principios científicos de investigación, ética en la investigación y de bioseguridad que dicta la lex artis médica y de conformidad con el marco jurídico-sanitario mexicano.³⁵

En el marco regulatorio nacional actual, se considera mandatorio la existencia de dos comités revisores: comité de ética en investigación y comité de investigación. Para solicitar la autorización de un protocolo de investigación ante COFEPRIS, debe presentarse el dictamen favorable de ambos comités. La norma en este sentido no es

³⁵ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de septiembre del 2016

clara y falta actualizarla, ya que en los numerales 6.3.2.5. y 9.1.4 establece que en el sometimiento ante la autoridad regulatoria para un protocolo de investigación debe presentarse:

Numeral 6.3.2.5. Copia simple del formato de inscripción de los comités de investigación, ética en la investigación y en su caso, de bioseguridad, con acuse de recibo de la Secretaría³⁶.

Numeral 9.1.4. El titular de la institución o establecimiento deberá registrar los comités de Investigación, ética en la investigación y bioseguridad, según corresponda, ante la Secretaría, informar acerca de la modificación, designación o sustitución de alguno de sus miembros y entregar un informe anual de sus actividades, referente a la evaluación de proyectos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.³⁷

Sin embargo, en el año 2012 se emitió un ACUERDO por el que se reforma y adiciona el diverso por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética, publicado el 31 de octubre de 2012.

Adicional, en el 2014 se publicó la Reforma al reglamento de la Ley General de Salud en materia de comités de ética en investigación.

Tanto el acuerdo del 2012 como la reforma emitida en el 2014 tienen un impacto en esta norma, ya que oficializan que en el artículo 101 del Título Quinto establece ahora que el registro de los comités de ética en investigación corresponde a la CONBIOETICA, contrario a lo dispuesto en el Numeral 9.1.4³⁸

Los Comités de Investigación y de Bioseguridad son los únicos que continuarán su Registro ante COFEPRIS.

En la actualidad, el tema de los comités ha sufrido varias modificaciones a los lineamientos regulatorios inicialmente establecidos. Por ello es considerado un “*hot topic*” en la conducción de estudios clínicos.

A continuación, consideremos la siguiente información tomada del Foro “Actualidades en Investigación Clínica”, organizado por la CANIFARMA, los días 29, 30 de Noviembre

³⁶ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de septiembre del 2016

³⁷ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de setiembre del 2016

³⁸ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de septiembre del 2016

y 01 de Diciembre del 2016. Las presentaciones e información compartida fue impartida por la M. en C. Areli Cerón, actual Directora Operativa de la CONBIOÉTICA.

Actualmente, la Comisión que supervisa a los comités de ética en investigación es la CNB. Sin embargo, su desarrollo se remonta a 1989, cuando el consejo de salubridad general instaura el grupo de estudio de la bioética y conforma un cuerpo colegiado. En 1992 se instala la Comisión Nacional de Bioética en la sala de consejos de la Secretaría de Salud.

En 2000 se publica en el diario oficial el acuerdo presidencial por lo que se crea con carácter permanente la Comisión Nacional de Bioética. Finalmente en el 2005 la CNB se constituye como un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica y operativa.

La evolución normativa de los Comités de Ética en Investigación, se puede apreciar en la siguiente línea del tiempo.

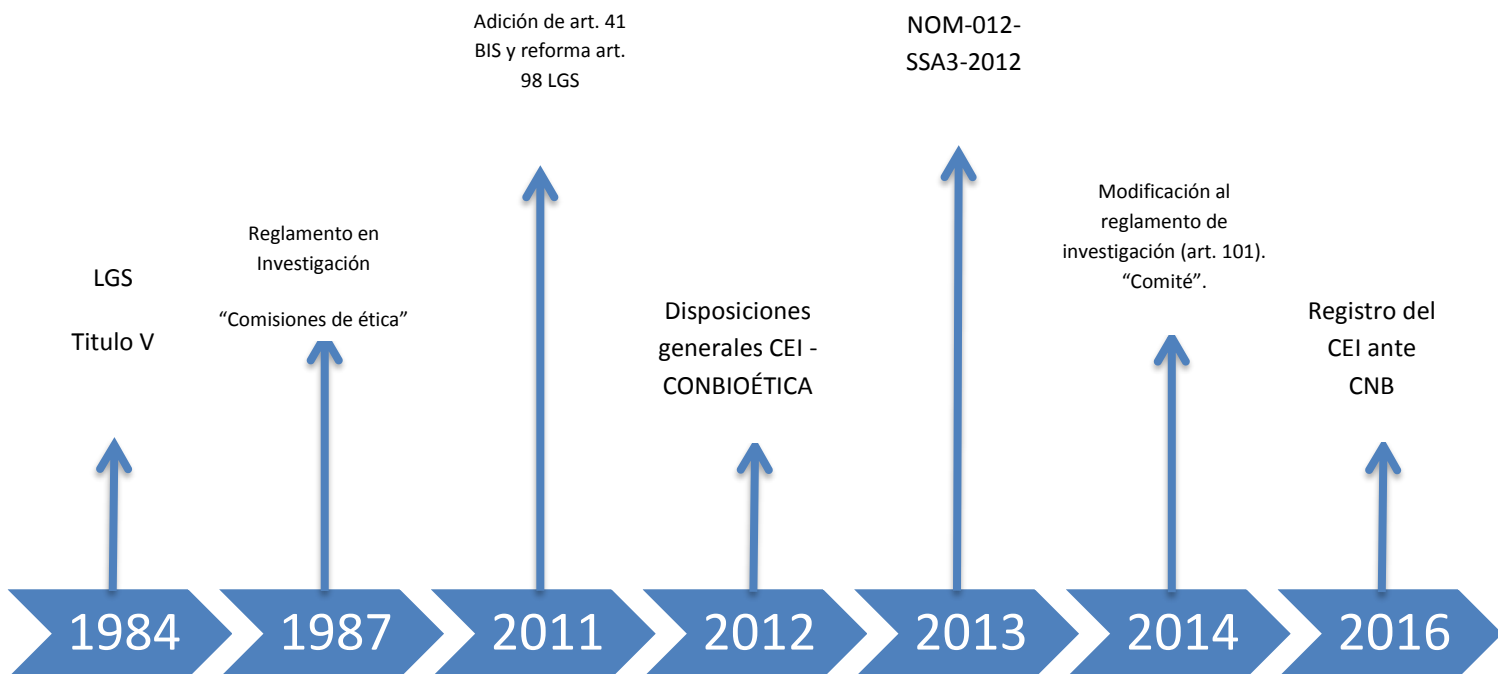


Figura 8. Evolución del CEI

El Título V de la Ley General de Salud (publicada en 1984) en su Capítulo único habla sobre la Investigación para la Salud. En el artículo 98 se define por primera vez a los Comités.

Posteriormente, en 1987, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, TITULO SEGUNDO, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I, se menciona el término “Comisiones de ética”. De acuerdo al artículo 14, se menciona.³⁹

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

I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;

II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.

III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;

IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;

V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;

VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

No fue hasta 2011, que la primera modificación se realizó al término. Se adiciona el art. 41 BIS y reforma el art. 98 a la LGS

³⁹ <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php>

<p>Art. 41 BIS⁴⁰</p>	<p>Art. 98⁴¹</p>
<p>Artículo 41 Bis. Los establecimientos para la atención médica del sector público, social o privado del sistema nacional de salud, además de los señalados en los artículos 98 y 316 de la presente Ley, y de acuerdo con su grado de complejidad y nivel de resolución, contarán con los siguientes comités:</p> <p>I. Un Comité Hospitalario de Bioética para la resolución de los problemas derivados de la atención médica a que se refiere el artículo 33 de esta Ley; así como para el análisis, discusión y apoyo en la toma de decisiones respecto a los problemas bioéticos que se presenten en la práctica clínica o en la docencia que se imparte en el área de salud, así como promover la elaboración de lineamientos y guías éticas institucionales para la atención y la docencia médica. Asimismo, promoverá la educación bioética permanentemente de sus miembros y del personal del establecimiento, y</p> <p>II. En los casos de establecimientos de atención médica que lleven a cabo actividades de investigación en seres humanos, un Comité de Ética en Investigación que será responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones.</p> <p>Los Comités Hospitalarios de Bioética y de Ética en la Investigación se sujetarán a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética. Serán interdisciplinarios y deberán estar integrados por personal</p>	<p>Artículo 98. En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán:</p> <p>I. Un Comité de Investigación;</p> <p>II. En el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, un Comité de Ética en Investigación, que cumpla con lo establecido en el artículo 41 Bis de la presente Ley, y</p> <p>III. Un Comité de Bioseguridad, encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base en las disposiciones jurídicas aplicables.</p> <p>El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario.</p>

⁴⁰ <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php> Consultado el 26 de septiembre del 2016

⁴¹ <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php> Consultado el 26 de septiembre del 2016

Art. 41 BIS⁴⁰	Art. 98⁴¹
médico de distintas especialidades y por personas de las profesiones de psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía o derecho que cuenten con capacitación en bioética, siendo imprescindible contar con representantes del núcleo afectado o de personas usuarias de los servicios de salud, hasta el número convenido de sus miembros, guardando equilibrio de género, quienes podrán estar adscritos o no a la unidad de salud o establecimiento.	

En el 2012, se emiten las disposiciones generales para los comités de ética en investigación, donde, entre otras actualizaciones, se hace oficial el registro de los CEI ante COFEPRIS, previa autorización y emisión del “Dictamen Favorable” emitido por la CNB. El impacto en aquel entorno regulatorio para todos los CEI en operación, fue la suspensión en la emisión de dictámenes aprobatorios para sometimiento ante COFEPRIS, ya que el riesgo de someter ante la Secretaría implicaba un riesgo de prevención al no contar con este documento.

Posterior a este cambio, en el 2013 se hace oficial la liberación de la NOM-012-SSA3-2012, siendo ésta la primera norma en establecer los criterios para la ejecución de protocolos de investigación.

En el 2014, se modifica el Art. 101 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de la siguiente manera:

Art. 101 (1984)⁴²	Art. 101 (2014)⁴³
ARTICULO 101.- Los titulares de las instituciones de salud registrará las comisiones ante la Secretaría, la cual determinará las características y la periodicidad de los informes que habrán de proporcionar.	ARTICULO 101.- Los titulares de las instituciones de salud registrarán los Comités a que se refiere el artículo 99 del presente Reglamento ante la Secretaría, la cual determinará las características y la periodicidad de los informes que habrán de proporcionar. Cuando se trate de los Comités de Ética en Investigación, el registro se realizará ante la Comisión Nacional de Bioética.

Básicamente el termino modificado es “Comisiones” por Comités.

⁴² ⁴² <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php> Consultado el 26 de septiembre del 2016

Finalmente, la última actualización regulatoria a este tema ocurrió en el año 2016, al emitirse la Modificación a las Disposiciones Generales para los CEI emitida en 2012. El impacto, entre otros, fue que el documento conocido como “Dictamen Favorable” emitido por la CNB, perdía validez, y debía iniciarse un nuevo Registro ante la CNB por parte de los CEI. La mayor limitante y el impacto, al día de hoy más fuerte, es que obliga a que los CEI cuenten con una Licencia Sanitaria para poder operar y solicitar este Registro ante CNB.

El resultado de este requisito impactó en la disolución de los CEI en operación, ya que muchos de ellos no contaban con una Licencia Sanitaria ni podrían llegar a obtenerla.

Al día de hoy, de acuerdo a la página oficial de la CNB, existen 71 CEI ya registrados, los cuales pueden ser consultados en el link: [http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Listados Comites/Registros_CEI.pdf](http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Listados_Comites/Registros_CEI.pdf)

Enmienda.

La norma (NOM-012-SSA3-2012) la define como cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación.⁴⁴ Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma.

Anteriormente, comentamos que COFEPRIS en la homoclave 09-012 hace referencia al término de modificación o enmienda al Protocolo de Investigación. En la norma, además de la definición, menciona los tipos de enmienda que existen: administrativa y de seguridad.

La diferencia entre una y otra se establece en el Numeral 10.3:⁴⁵

Cuando el investigador principal desee efectuar enmiendas en el diseño metodológico del proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base para la emisión de la autorización original de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con esta norma, deberá solicitar a la Secretaría una nueva autorización, previo dictamen favorable del Comité que validó el proyecto o protocolo inicial, en los términos del numeral 4.6, de definiciones. En los casos en que se encuentre en peligro la vida de los sujetos de investigación, las enmiendas podrán ser aplicadas de

⁴⁴ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de septiembre del 2016

⁴⁵ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 Consultado el 26 de septiembre del 2016

inmediato, previa aprobación del Comité de Ética en la Investigación y posteriormente con la autorización de la Secretaría, de todo lo cual, deberá quedar constancia documental.

La diferencia es que una enmienda administrativa debe pasar nuevamente por el flujo regulatorio definido en la autorización inicial, y una enmienda de seguridad deberá ser implementada inmediatamente posterior a la aprobación del Comité de Ética en Investigación.

A continuación ejemplificaremos el Proceso Regulatorio General para Implementación de Enmiendas tanto Administrativas como de Seguridad:

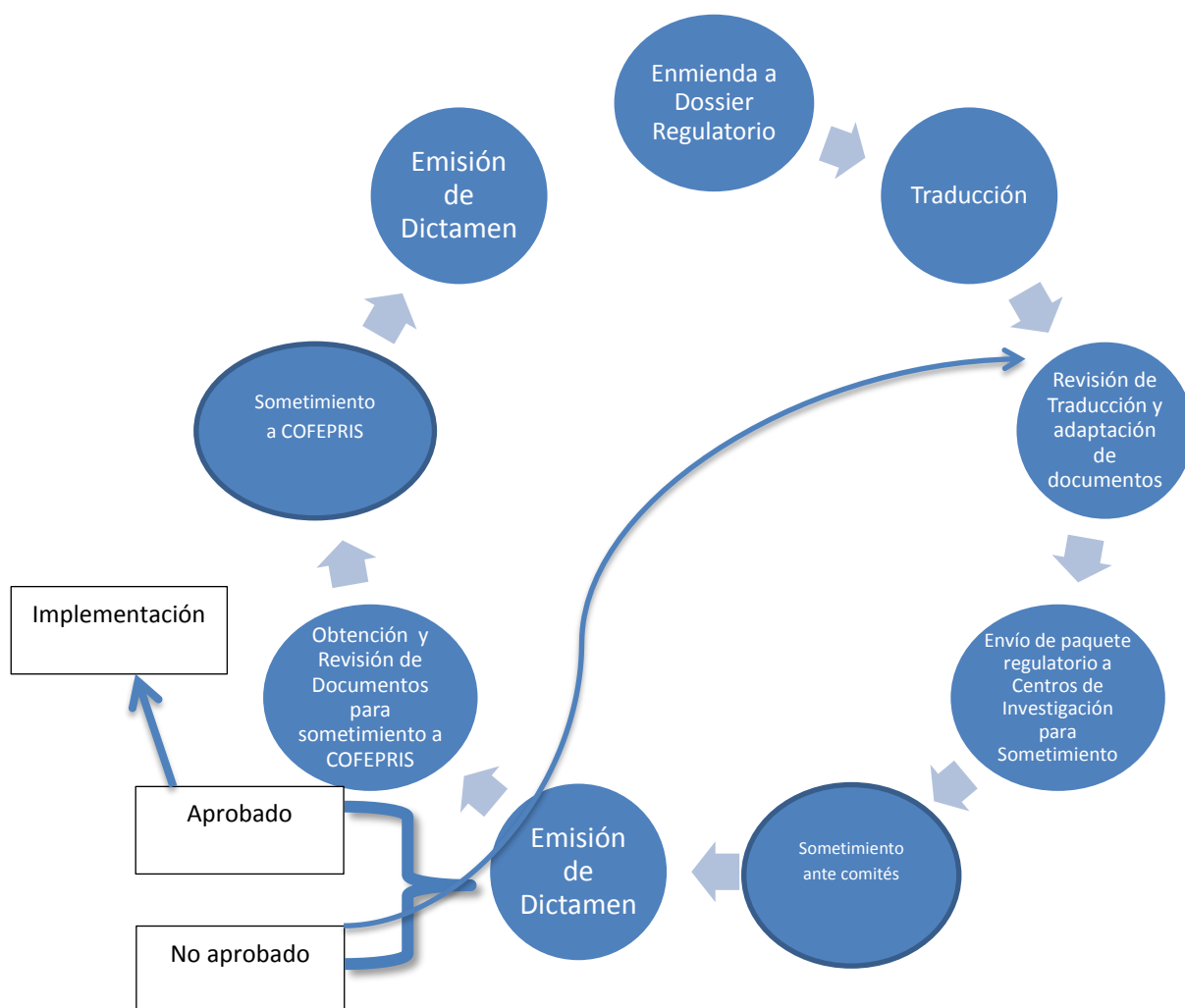


Figura 9. Proceso Regulatorio General para Implementación de Enmiendas de Seguridad.

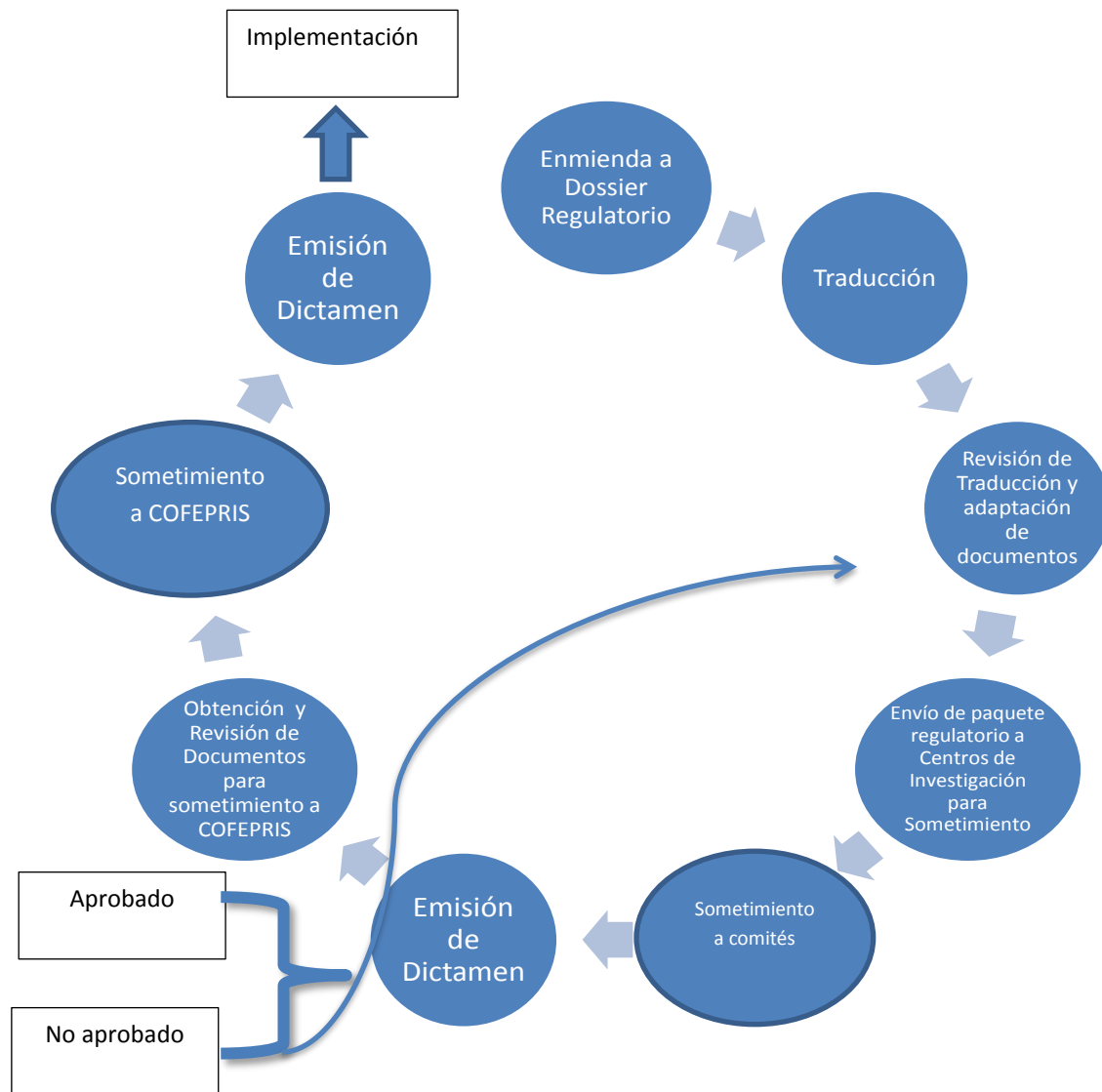


Figura 10. Proceso Regulatorio General para Implementación de Enmiendas Administrativas.

Informe Técnico Parcial e Informe Técnico Final⁴⁶

En los numerales 4.9 y 4.10 se describen por primera vez estos documentos.

4.9 Informe técnico final, al documento que presenta el investigador principal a la Secretaría de Salud, para comunicar los resultados finales de un protocolo o proyecto

⁴⁶ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 Consultado el 26 de septiembre del 2016

de investigación conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, así como, los principales hallazgos obtenidos al inicio, durante y al final de la ejecución.

4.10 Informe técnico parcial, al documento que debe presentar el investigador principal a la Secretaría de Salud en cualquier tiempo o al menos una vez al año, para comunicar los avances y resultados parciales de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.⁴⁷

La diferencia entre un Informe y otro, es el momento en el que deben de ser presentados a la Secretaría de Salud. De acuerdo a la norma, ambos documentos deben ser presentados por el Investigador Principal a la Secretaría de Salud. El informe final al término del estudio, y el parcial en cualquier momento o al menos una vez al año.

Sin embargo, en la práctica, la definición difiere un poco. En primera instancia, aun cuando el Investigador Principal es el responsable de presentar estos informes ante Secretaría de Salud, generalmente la notificación la realiza el Patrocinador en apoyo al Investigador Principal, ya que por desconocimiento del trámite, ubicación del Centro de Investigación con respecto a Secretaría de Salud y proceso se dificulta la Notificación.

Por otro lado, la norma tiene áreas de oportunidad, como por ejemplo, el tiempo establecido para la notificación del Informe Técnico Parcial, ya que describe que éste debe presentarse en cualquier momento o al menos una vez al año. Sin embargo, en distintos Foros de Investigación Clínica en México, COFEPRIS ha refrendado la postura y el lineamiento de que éste debe ser presentado al año de aprobación del Oficio Inicial del Estudio. Es decir, para un estudio aprobado el 28 de Noviembre del 2016 por la COFEPRIS, el Informe Técnico Parcial deberá ser presentado el 28 de Noviembre del 2017.

Institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud⁴⁸

La norma (NOM-012-SSA3-2012) lo define como todo aquel donde se proporcionen servicios de atención médica, perteneciente a los sectores público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, que pueda efectuar actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación, por si misma o subrogadas, dirigidas a mantener o reintegrar el estado de salud de las personas y efectuar actividades de formación y desarrollo de personal para la salud, así como de investigación.

⁴⁷ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 26 de septiembre del 2016

⁴⁸ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 26 de septiembre del 2016

De acuerdo a la norma, el numeral 8.1 establece las características de un Centro, las cuales deben de:

Toda investigación en seres humanos, deberá realizarse en una institución o establecimiento, el cual deberá contar con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado.⁴⁹

De igual modo, se hace de carácter obligatorio en el Numeral 8.6 a que aquellos Centros que no cuenten con el Servicio para atención de urgencias dentro del mismo, podrá participar en un estudio clínico, siempre y cuando cuente con un servicio para la atención de urgencias médicas. En su caso, se deberá contar con un convenio suscrito con un establecimiento para la atención médica de mayor capacidad resolutive, que a manera de tercero, brinde dicha atención de urgencias.

Investigador Principal⁵⁰

Se define como el 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, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma y es responsable de conducir, coordinar y vigilar el desarrollo de dicha investigación.

El Numeral 10.4.1., pide especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato). Es mandatorio considerar que el Investigador Principal, deberá conducir el Protocolo de Investigación, de acuerdo a su Especialidad y área terapéutica del estudio. Es decir, un Médico General no podrá realizar un Protocolo de Investigación en Oncología.

Medicamentos o materiales⁵¹

Son los principios farmacológicos, químicos, biológicos, materiales y dispositivos médicos, utilizados o aplicados en seres humanos con fines de investigación científica,

⁴⁹ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 26 de septiembre del 2016

⁵⁰ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 26 de septiembre del 2016

⁵¹ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 26 de septiembre del 2016

respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria.

Modificación⁵²

Como lo mencionamos en la Figura 4, se refiere a cualquier cambio de tipo administrativo que no altere el proyecto o protocolo de investigación, como son: cambio de domicilio, razón social, cambio en la integración del equipo o grupo de trabajo del investigador, entre otros.

Patrocinador⁵³

Es la persona física o moral que acepta responsabilidades que se expresan por escrito, para participar y financiar total o parcialmente un proyecto o protocolo de investigación.

Proyecto o protocolo de investigación para la salud en seres humanos⁵⁴

Se refiere al documento que describe la propuesta de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización y presupuestación; estructurado de manera metodológica y sistematizada en sus diferentes fases de trabajo, que se realizarán bajo la responsabilidad, conducción y supervisión de un investigador principal.

La norma especifica los puntos que deben ser considerados en la elaboración de un protocolo de investigación en los Numerales 5.2, 5.6, 5.10, 6.2., 6.2.1 al 6.2.11⁵⁵

5.2. Todo proyecto o protocolo de investigación para el empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, deberá contar con autorización de la Secretaría antes de iniciar su desarrollo

5.6 Para la autorización de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, el proyecto o protocolo de investigación debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría, evaluar la garantía

⁵² http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 27 de septiembre del 2016

⁵³ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 27 de septiembre del 2016

⁵⁴ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 27 de septiembre del 2016

⁵⁵ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 27 de septiembre del 2016

de seguridad de los sujetos de investigación, en su caso, podrá observar las Buenas Practicas de investigación clínica.

5.10 La justificación de los proyectos o protocolos de investigación que se presente con la solicitud de autorización de una investigación para la salud en seres humanos, debe incluir: la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio.

6.2 El proyecto o protocolo de investigación deberá contener como mínimo los siguientes elementos: ⁵⁶

6.2.1 Título del proyecto o protocolo de investigación;

6.2.2 Marco teórico;

6.2.3 Definición del problema;

6.2.4 Antecedentes;

6.2.5 Justificación;

6.2.6 Hipótesis (en su caso);

6.2.7 Objetivo general (en su caso, objetivos específicos);

6.2.8 Material y métodos;

6.2.9 Diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información;

6.2.10 Referencias bibliográficas;

6.2.11 Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados (señalar un máximo de 5, en orden de su participación en la investigación

Sujeto de investigación⁵⁷

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.

Generalidades y Ámbito de la Norma.

⁵⁶ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 27 de septiembre del 2016

⁵⁷ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 27 de septiembre del 2016

En principio, la norma refrenda que cualquier protocolo de investigación, previo a su conducción y desarrollo deberá contar con la autorización inicial de la Secretaría de Salud.

De igual modo, establece que toda investigación debe garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental.

Aun cuando entre sus referencias bibliográficas, refiera a la NOM-004-SSA3-2012 y NOM-220-SSA1-2012 para mayor conocimiento, también destaca que haga referencia a las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en pro de que el protocolo de investigación describa ampliamente los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría evaluar la seguridad de los sujetos de investigación.

En términos del presupuesto del estudio, el Numeral 5.7 y 5.14 hacen referencia a los requisitos y aplicabilidad del mismo durante el desarrollo de un Protocolo de Investigación:

5.7 Toda investigación debe garantizar de manera clara, objetiva y explícita, la gratuidad de la maniobra experimental para el sujeto de investigación, lo cual deberá ser considerado en el presupuesto de la investigación, de conformidad con el numeral 10.6, de esta norma.⁵⁸

5.14. En el presupuesto de la investigación deberá incluirse la disponibilidad de un fondo financiero, así como los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho el sujeto de investigación, en caso de sufrir daños directamente relacionados con la misma; en su caso, este fondo financiero puede ser cubierto con el seguro del estudio.⁵⁹

Otra de las características de esta norma, es que establece la presentación y autorización de los proyectos de investigación.

Adicional a lo establecido en la Figura 5, ahondaremos en el proceso y características en el Sometimiento de Autorización de un Protocolo de Investigación.

⁵⁸ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 27 de septiembre del 2016

⁵⁹ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 27 de septiembre del 2016



Figura 11. Documentación para solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación

Revisaremos a continuación, las características y definición de cada documento enlistado en la Figura 11.

1. Formato de COFEPRIS.

En la página de COFEPRIS: <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Formatos.aspx> se pueden consultar los formatos vigentes para sometimiento de un Protocolo de Investigación. El Formato se llama Autorizaciones, Certificados y Visitas.

Los numerales del Formato que deben ser llenados para esta solicitud son:



2. Protocolo de Investigación.

Previamente descrito. Referirse a pág. 32

3. Escrito Libre

Se refiere a la carta que dirige la persona moral o física que solicita la autorización. Generalmente se trata del escrito del patrocinador del estudio dirigido a la COFEPRIS. Entre las características que debe llevar dicho escrito, de acuerdo a lo establecido en la norma:

1. Duración del estudio, por lo que deben anotarse las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo.
2. Número necesario de sujetos de investigación
3. Datos de identificación: título del protocolo de investigación, nombre del Investigador e Institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación

Seguimiento de la Investigación y de los informes técnicos descriptivos⁶⁰

La norma 012 define la labor de seguimiento como la elaboración y entrega a la Secretaría de un informe técnico descriptivo de carácter parcial con respecto al avance de la investigación y al término de ésta, uno de carácter final que describa los resultados obtenidos.

Los responsables en esta acción, definidos en la norma son: el titular del establecimiento o institución, los comités de investigación, ética en la investigación o bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador. Estos roles, serán responsables de acuerdo a su ámbito de competencia en:

- a) Seguimiento de la Investigación
- b) Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación, así como también aquellos daños que se deriven de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas ajenas al sujeto de investigación
- c) Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida
- d) Información que deba ser presentada ante la Secretaría

Las características entre un Informe Técnico Descriptivo Parcial y Final se enlistan a continuación:

⁶⁰ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 27 de septiembre del 2016

Informe Técnico Parcial e Informe Técnico Final
Datos de Identificación: fecha de inicio del estudio y la fase, periodo o etapa del estudio en relación con los resultados
Material y Métodos, mencionando los aparatos e instrumentos y haciendo referencia a los mecanismos de control de calidad y seguridad con los que fueron utilizados
Resultados presentados en forma descriptiva, en forma de cuadros, gráficas, dibujos, etc, anexando siempre el análisis e interpretación correspondiente.
Conclusiones, indicando si tuvieron relación o no con la hipótesis, así como con los objetivos planteados en el protocolo de investigación
Referencias Bibliográficas, incluyendo solo aquellas que sirvieron de base para la planeación, ejecución de la investigación y análisis de los resultados.
Anexos que el Investigador Principal considere necesarios como sustento

Aun cuando lo vimos anteriormente, el investigador principal es quien debe presentar este Informe Técnico Parcial/Final según aplique ante la Secretaría y de igual modo, debe ser presentado copia de este informe a los titulares de los comités de investigación, ética en investigación y en su caso de bioseguridad, de la Institución o establecimiento donde se realiza el protocolo de investigación.

En caso de que la Secretaría, considere que la información presentada es insuficiente o no cumple con los requisitos establecidos en la Ley General de Salud, tiene la facultad de solicitar información adicional. De igual modo, en caso de comprobar a través de estos informes que la investigación no se ha realizado en apego al protocolo de investigación, que sirvió de base para la autorización inicial, al autoridad instaurará un procedimiento administrativo en contra del Investigador Principal, y en su caso, podrá revocar dicha autorización y suspender la investigación.

De las Instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación.⁶¹

⁶¹ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 27 de septiembre del 2016

En este apartado, se definen los requisitos y características de un centro para poder llevar a cabo protocolos de investigación.

Éste, deberá contar con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado.

La norma, también involucra las responsabilidades y personas encargadas de la conducción del protocolo de investigación, delimitando que deberán supervisar y garantizar que su desarrollo esté a cargo de profesionales de la salud, con apego a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y que los sujetos de investigación no sean expuestos a daños ni a riesgos innecesarios o mayores que los beneficios esperados.

Entre las responsabilidades aplicables al titular del establecimiento e investigador principal resaltan las siguientes, en relación a los tiempos, reporte y seguimiento de eventos adversos:

8.7 El titular de la institución o establecimiento, debe notificar a la Secretaría, cualquier efecto adverso derivado de la maniobra experimental, en un plazo máximo de 15 días hábiles contados a partir de su presentación, que incluya las medidas de atención adoptadas, las secuelas identificadas, así como un informe detallado sobre el estado físico del paciente, en el que se mencione si se encuentra libre de todo riesgo hasta el momento de la notificación.⁶²

8.8 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación, Bioseguridad o el investigador principal, deberán ordenar la suspensión o cancelación inmediata de la investigación, ante la presencia de cualquier efecto adverso severo, que se constituya en impedimento ético o técnico para continuar con el estudio, acerca de lo cual, deberá notificar a la Secretaría, en forma detallada, con la oportunidad que se indica en el numeral 8.7. En tal caso, la reanudación de la investigación requerirá de una nueva autorización.

8.9 El investigador principal, deberá informar al Comité de Ética en la Investigación, de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación. Asimismo, deberá informar a dicho Comité con la periodicidad que la misma establezca, sobre la ausencia de efectos adversos en los proyectos o protocolos de investigación que estén bajo su responsabilidad.⁶³

⁶² ⁶² http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 27 de septiembre del 2016

8.10 Las reacciones o efectos adversos graves o letales deben ser reportados inmediatamente a la Secretaría. En los casos de sospecha de efectos adversos por medicamentos se debe observar lo que señala la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.2 de esta norma.⁶⁴

Por otro lado, en caso de no contar con las instalaciones y equipo adecuado para la atención de urgencias en un protocolo de investigación, la institución o establecimiento donde se realiza una investigación, podrá respaldarse con un tercero, es decir, un establecimiento para la atención médica de mayor capacidad resolutive, que pueda brindar dicha atención de urgencias. Lo anterior, debe formalizarse mediante un convenio entre el establecimiento donde se realiza una investigación y el establecimiento donde se atenderán las urgencias.

Constitución, inscripción y funcionamientos de los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad.⁶⁵

La Ley General de Salud en el Artículo 41 BIS, menciona las características sobre la conformación, definición y características de los Comités:

Artículo 41 Bis. Los establecimientos para la atención médica del sector público, social o privado del sistema nacional de salud, además de los señalados en los artículos 98 y 316 de la presente Ley, y de acuerdo con su grado de complejidad y nivel de resolución, contarán con los siguientes comités.⁶⁶

I. Un Comité Hospitalario de Bioética para la resolución de los problemas derivados de la atención médica a que se refiere el artículo 33 de esta Ley; así como para el análisis, discusión y apoyo en la toma de decisiones respecto a los problemas bioéticos que se presenten en la práctica clínica o en la docencia que se imparte en el área de salud, así como promover la elaboración de lineamientos y guías éticas institucionales para la atención y la docencia médica. Asimismo, promoverá la educación bioética permanentemente de sus miembros y del personal del establecimiento, y

II. En los casos de establecimientos de atención médica que lleven a cabo actividades de investigación en seres humanos, un Comité de Ética en Investigación que será responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de

⁶⁴ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 28 de septiembre del 2016

⁶⁵ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 28 de septiembre del 2016

⁶⁶ <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php> consultado el 28 de septiembre del 2016

elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones.

Los Comités Hospitalarios de Bioética y de Ética en la Investigación se sujetarán a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética. Serán interdisciplinarios y deberán estar integrados por personal médico de distintas especialidades y por personas de las profesiones de psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía o derecho que cuenten con capacitación en bioética, siendo imprescindible contar con representantes del núcleo afectado o de personas usuarias de los servicios de salud, hasta el número convenido de sus miembros, guardando equilibrio de género, quienes podrán estar adscritos o no a la unidad de salud o establecimiento.

Sobre la **conformación** de los Comités de Investigación y Bioseguridad, menciona que éstos se integrarán con un mínimo de tres científicos, más los representantes de la sociedad civil que se consideren necesarios, contando en total con al menos 6 integrantes y con máximo 20.

Sobre su Registro ante la Autoridad Regulatoria, la norma pide que los tres Comités: Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad sean registrados ante la Secretaría. Sin embargo, anteriormente comentamos, cuando abordamos la definición de Comités en materia de investigación para la Salud que en el 2014, a través de la *Reforma al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Comités de Ética en Investigación*, se hace oficial que la CNB es a quien debe registrarse el CEI. Por lo cual, la información contenida en la norma en este apartado no es vigente.

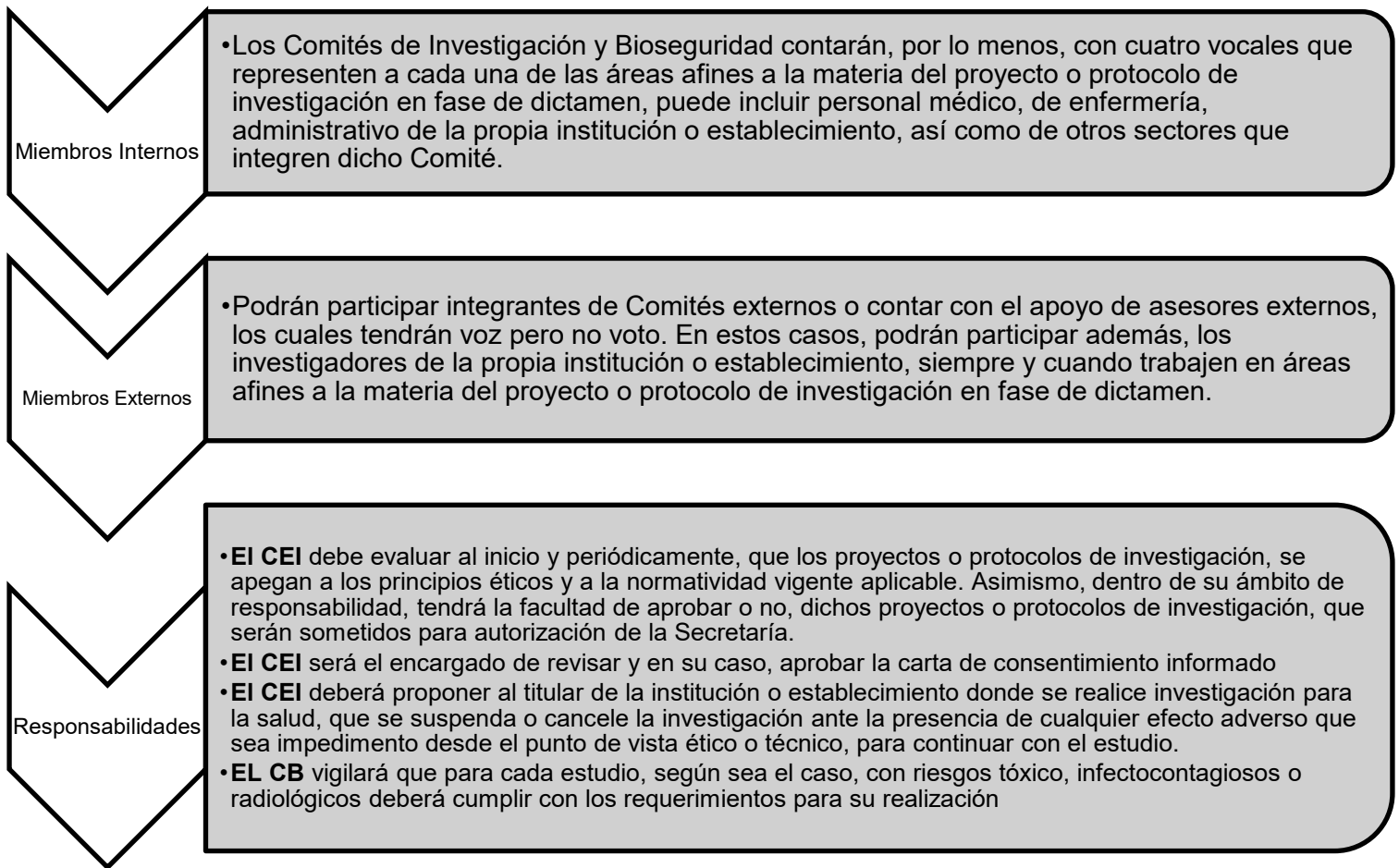


Figura 12. Diagrama General de Funcionamiento de los Comités.⁶⁷

⁶⁷ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 28 de septiembre del 2016

Investigador Principal⁶⁸

La norma establece los siguientes criterios, características y responsabilidades del Investigador Principal.⁶⁹

- Será quien se encargue de la conducción de la investigación. Por tanto, debe ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia de acuerdo al área de Investigación.
- Puede elaborar enmiendas al protocolo inicialmente aprobado, la cual deberá seguir el proceso de aprobación ante Secretaría de Salud. Dependiendo del alcance o cambios de la enmienda: seguridad o administrativa, será su implementación.
- Selecciona y especifica el número de pacientes a incluir en el protocolo. Es el responsable de suspender la investigación
- Considerar en el CI gratuidad a los pacientes, indemnización en caso de daños atribuibles a la investigación y disponibilidad del tratamiento médico. De igual modo, deberá abstenerse de aplicar un CI a sujetos de investigación ligados a el.
- Deberá especificar su adscripción al centro donde se pretenda realizar el protocolo de investigación, cargo/función, horas/semana que dedicará al proyecto.
- Responsable en elaborar el Informe Técnico y reportar los eventos adversos

Seguridad física y jurídica del sujeto de investigación

Este rol es el más importante en la conducción de un protocolo de investigación, por lo cual es indispensable considerar sus garantías, derechos y responsabilidades antes, durante y después de un estudio clínico.

^{68, 68} http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 28 de septiembre del 2016

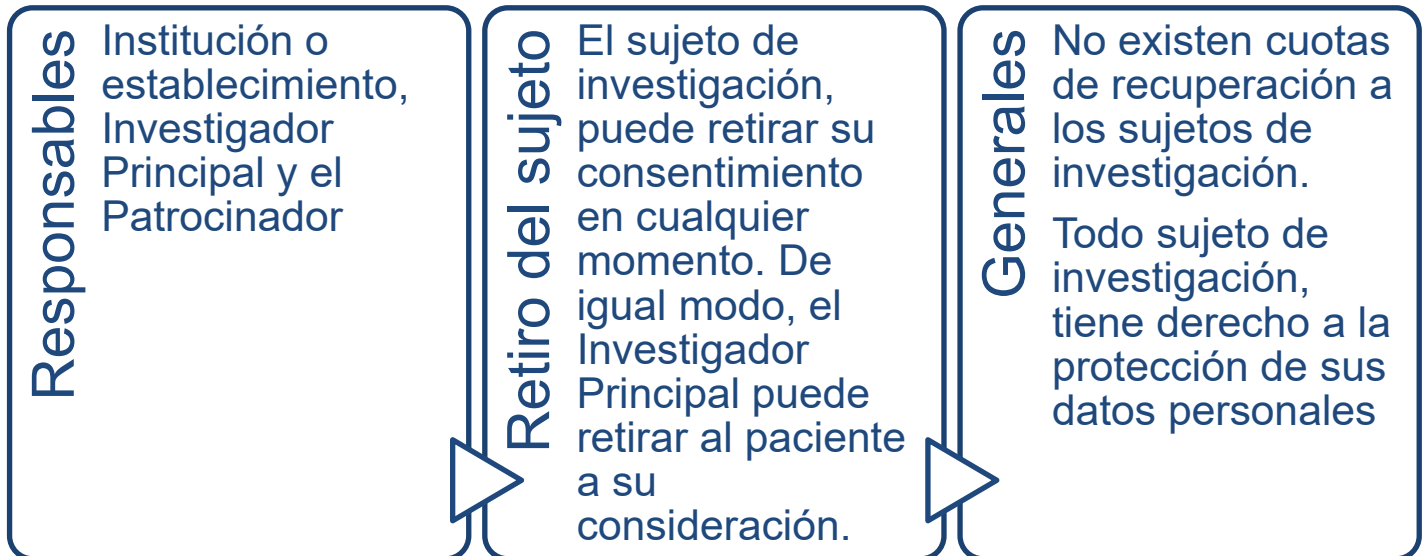


Figura 13. Esquema General del Sujeto de Investigación⁷⁰

Como generalidades de la norma, ésta, establece la confidencialidad de la información relacionada con cualquier investigación aplicable al Investigador Principal, Secretaría de Salud y Comités Revisores.

Finalmente, uno de los principales huecos que debe considerarse en la actualización de la norma es la sección aplicable a los Comités Revisores, , referirse y ahondar en los lineamientos internacionales de BPC, ya que las referencias ligadas no las mencionan.

⁷⁰ http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013 consultado el 28 de septiembre del 2016

Capítulo IV. Análisis Comparativo.

Considerando la NOM-012-SSA3-2012 vs. la guía para el sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos, Homoclave COFEPRIS 04-010 A, con fecha de versión de septiembre del 2016, Versión No. 2.3, a continuación, realizaremos un análisis comparativo. Lo anterior, para ejemplificar el objetivo general del presente trabajo: establecer puntos de concordancia, áreas de mejora y puntos en común.

La actual guía de la COFEPRIS, adiciona por cada requisito documental el fundamento regulatorio o normatividad que soporta dicha solicitud. En este ejercicio comparativo, se revisarán aquellos lineamientos que se consideren en cada módulo de la información y la opinión del autor se resaltarán en *letras cursivas*.

Ejemplo:

Requisito documental	Descripción del requisito	Fundamento legal
22. Copia simple de la autorización de funcionamiento (Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento según sea el caso)	Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento según sea el caso	LGS Art. 45, 47, 198, 200, 200 Bis, 315, 318, 368, 369, 370, 371 y 375. RLGSMIS Art. 10 Fracción I y 62 Fracción II. NOM-012 Numeral 8.1. Acuerdo de trámites.

Para iniciar, consideremos la evolución a lo largo del tiempo de la Guía de COFEPRIS para protocolos iniciales.

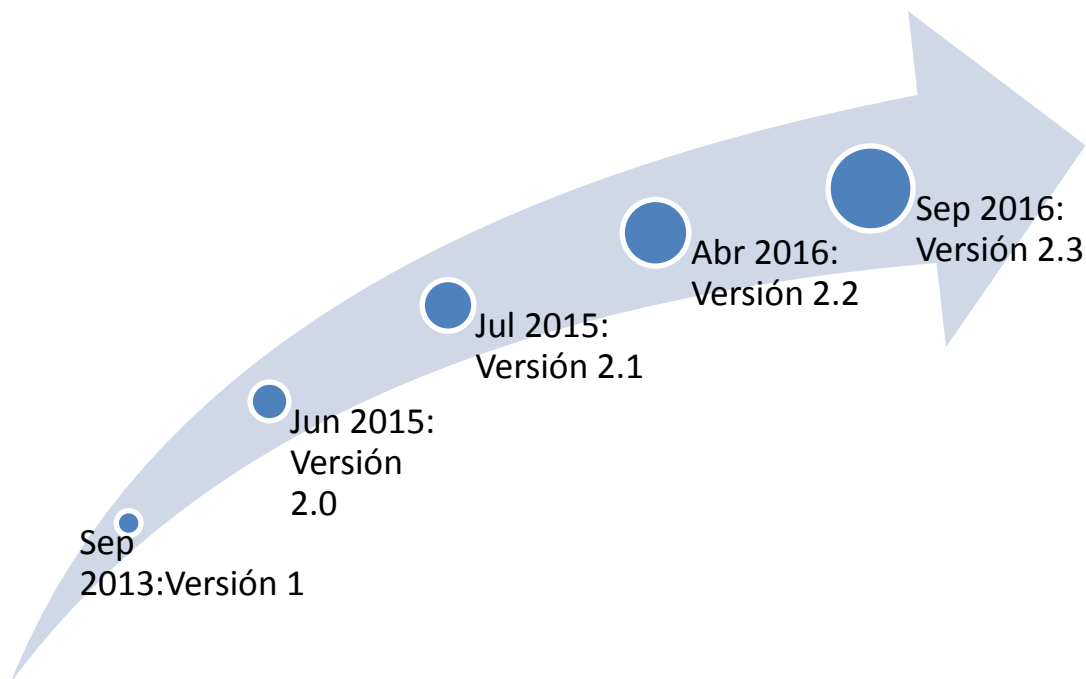


Figura 14. Línea del Tiempo en la evolución de las Guías emitidas por COFEPRIS (04-010 A).

Las primeras guías emitidas por la COFEPRIS se oficializaron a través de su página web

(<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20CI%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx>) en el 2013 y mencionaba a grandes rasgos las características de la documentación a presentar en el sometimiento de este trámite. En estos tres años, desde su lanzamiento oficial, existen 5 versiones generadas, las cuales se han ido puliendo y mejorando para eficientar el proceso regulatorio y evitar prevenciones por parte de la COFEPRIS.

Sin embargo, al estar el marco regulatorio en constante modificación, ha impactado en que en menos de 1 año, se generen dos versiones diferentes, considerando al día de hoy, la vigente de Sep2016.

Generalidades

Revisaremos a detalle los trámites relacionados a la modalidad 04-010-A, los cuales, incluyen:

Protocolos, durante su valoración a través de las fases I a IV que involucran:⁷¹

- Medicamentos de Origen Farmacoquímico;
- Biotecnológicos;-Vacunas;
- Productos biológicos;-Hemoderivados;
- Productos que son remedios herbolarios y pretenden estudiar alguna propiedad terapéutica para comercializarse como medicamentos;
- Productos que son Suplementos alimenticios y pretenden estudiar alguna propiedad terapéutica para comercializarse como medicamentos;
- Protocolos que involucren toma de muestras biológicas;
- Estudios de farmacogenética y/o farmacogenómica;
- Otros

⁷¹ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> consultado el 30 de septiembre del 2016

Sobre la presentación de la información, la Guía la Contempla en Módulos:

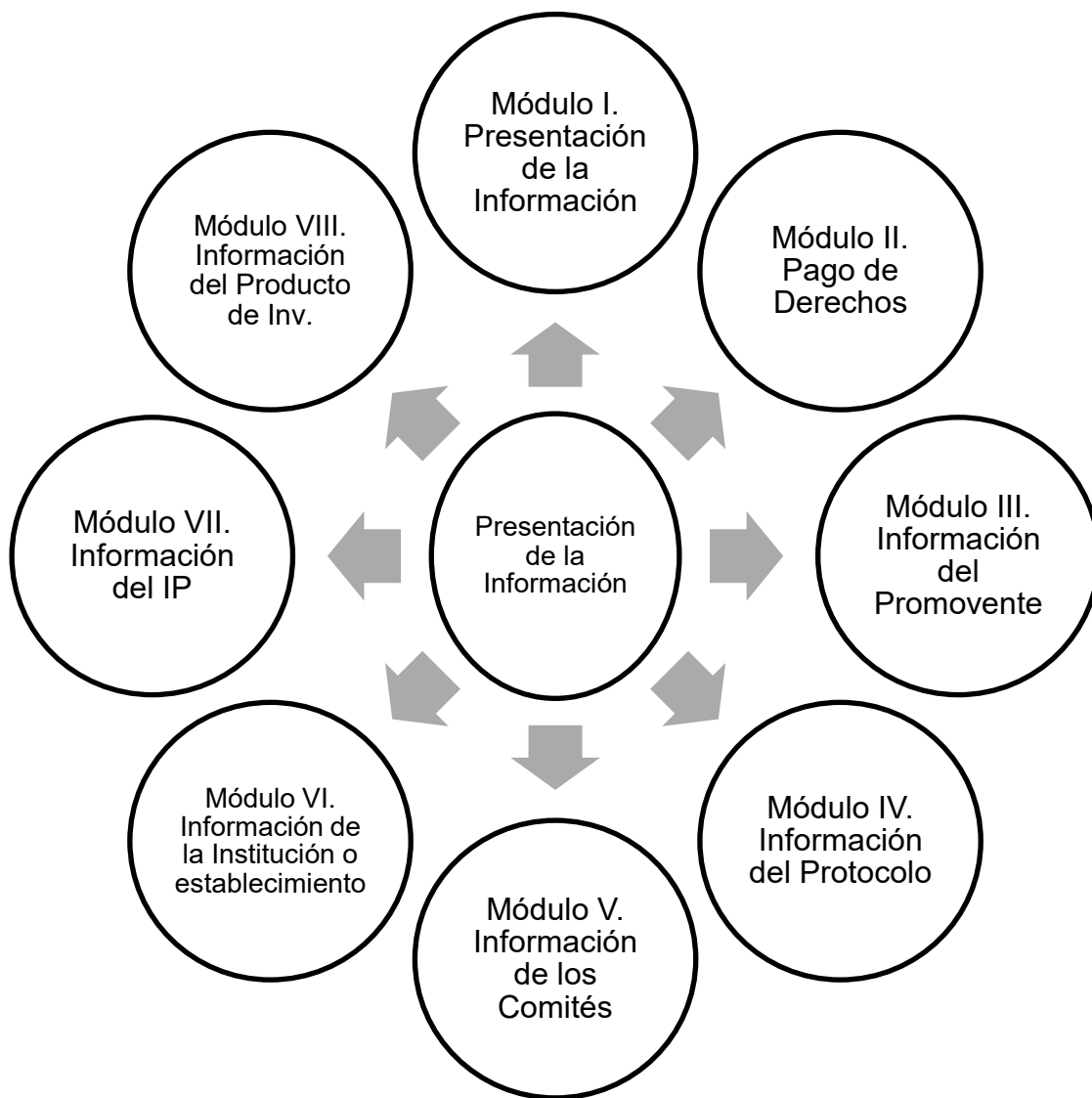


Figura 15. Representación de los Módulos de Información de acuerdo a la Guía COFEPRIS.⁷²

⁷² <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> consultado el 30 de septiembre del 2016

➤ **Módulo I. Presentación de la Información**

Guía COFEPRIS ⁷³	NOM 012 ⁷⁴
1. Formato de Solicitud	Numeral 6.1 A efecto de solicitar la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con el objetivo y campo de aplicación de esta norma, los interesados deberán realizar el trámite ante la Secretaría, utilizando el formato correspondiente.

La norma hace referencia al Formato correspondiente y actualmente vigente por parte de la Secretaría. Al no versionar el formato, cualquier referencia hecha al formato seguirá siendo vigente. Sin embargo, para distinguir y llevar un mejor control de las versiones generadas, es recomendable considerar el versionamiento de dicho formato.

➤ **Módulo II. Pago de Derechos.**

Al no estar fundamentado en una Norma Oficial, sino regularizado por el acuerdo de trámites, no existe relación.

➤ **Módulo III. Información del Promovente.**

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Carta de aceptación expresa del cargo del patrocinador de la investigación en la que se describan todas y cada una de las instituciones y/o empresas a las que el patrocinador ha cedido alguna actividad en la conducción de la investigación. Cuando exista patrocinio u otras formas de remuneración, deberán describirse también las medidas necesarias para evitar que éstos originen conflictos de interés al investigador principal referido a la protección de los derechos de los sujetos de investigación, para la preservación de la veracidad de los	Numeral 7.4.5 En caso de que la investigación sea patrocinada por algún organismo público o privado, deberá garantizarse que ello no generará conflictos de intereses que puedan provocar la interrupción del tratamiento para el sujeto de investigación, para lo cual deberá anexarse al proyecto o protocolo de investigación una explicación detallada de los recursos con que se cuenta y la forma en que serán proporcionados y distribuidos.

⁷³ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> Consultado el 30 de septiembre del 2016

⁷⁴ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 30 de septiembre del 2016

Guía COFEPRIS	NOM 012
resultados y en la asignación de los recursos.	

En la Guía 2.1 de Jul2015, para homologar esta información, al momento de ser presentada, COFEPRIS, a través de su página web, compartió un formato modelo para esta información, conocidos en ese momento como “Anexos”. Al día de hoy, éstos, ya no están disponibles en la página web, sin embargo, se sigue solicitando proporcionar esta información. Por ello, comparto el modelo de carta para referencia, conocido como ANEXO 1.

➤ **Módulo III. Información del Promovente.**

Guía COFEPRIS ⁷⁵	NOM 012 ⁷⁶
2. Carta de descripción de los recursos humanos y materiales que serán destinados para la investigación en los sitios de investigación.	Numeral 7.4.5 : arriba descrito. Numeral 6.3.2.4 Apoyo externo: nombre de la institución o establecimiento y tipo de apoyo (recursos humanos, materiales, financieros, asesoría, información y otros);

En la Guía 2.1 de Jul2015, para homologar esta información, al momento de ser presentada, COFEPRIS, a través de su página web, compartió un formato modelo para esta información, conocidos en ese momento como “Anexos”. Al día de hoy, éstos, ya no están disponibles en la página web, sin embargo, se sigue solicitando proporcionar esta información. Por ello, comparto el modelo de carta para referencia, conocido como Anexo 2.

➤ **Módulo IV. Información del Protocolo.**

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Protocolo de Investigación	<ul style="list-style-type: none"> Sobre la implementación del mismo: <p>Art. 62 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: I.- Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos, involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del</p>

⁷⁵ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> Consultado el 30 de septiembre del 2016

⁷⁶ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 30 de septiembre del 2016

Guía COFEPRIS	NOM 012
	<p data-bbox="824 231 1430 304">sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto;</p> <p data-bbox="824 342 1430 703">Numeral 5.2 Todo proyecto o protocolo de investigación para el empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, deberá contar con autorización de la Secretaría antes de iniciar su desarrollo</p> <p data-bbox="824 741 1430 1102">Numeral 5.6 Para la autorización de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, el proyecto o protocolo de investigación debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría, evaluar la garantía de seguridad de los sujetos de investigación, en su caso, podrá observar las Buenas Practicas de investigación clínica.</p> <p data-bbox="824 1140 1430 1470">Numeral 5.10 La justificación de los proyectos o protocolos de investigación que se presente con la solicitud de autorización de una investigación para la salud en seres humanos, debe incluir: la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio.</p> <ul data-bbox="824 1507 1430 1581" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="824 1507 1430 1581">• Características del Protocolo definidas en los siguientes numerales: <p data-bbox="824 1585 1430 1732">Numeral 6.2 Anexo al formato de solicitud de autorización, el proyecto o protocolo de investigación deberá contener como mínimo los siguientes elementos:</p> <p data-bbox="824 1770 1430 1843">Numeral 6.2.1 Título del proyecto o protocolo de investigación;</p>

Guía COFEPRIS	NOM 012
	<p>Numeral 6.2.2 Marco teórico;</p> <p>Numeral 6.2.3 Definición del problema;</p> <p>Numeral 6.2.4 Antecedentes;</p> <p>Numeral 6.2.5 Justificación;</p> <p>Numeral 6.2.6 Hipótesis (en su caso);</p> <p>Numeral 6.2.7 Objetivo general (en su caso, objetivos específicos);</p> <p>Numeral 6.2.8 Material y métodos;</p> <p>Numeral 6.2.9 Diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información;</p> <p>Numeral 6.2.10 Referencias bibliográficas;</p> <p>Numeral 6.2.11 Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados (señalar un máximo de 5, en orden de su participación en la investigación); y</p> <p>Numeral 6.2.12 Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación.</p>

En la Guía 2.1 de Jul2015, para homologar esta información, al momento de ser presentada, COFEPRIS, a través de su página web, compartió un formato modelo para esta información, conocidos en ese momento como “Anexos”. Al día de hoy, éstos, ya no están disponibles en la página web, sin embargo, se sigue solicitando proporcionar esta información. Por ello, comparto el modelo de carta para referencia, conocido como ANEXO 5.

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Modelo de Carta de Consentimiento Informado por escrito que se le	Numeral 4.3 Carta de consentimiento informado en materia de investigación, al

Guía COFEPRIS	NOM 012
<p>proporcionará al sujeto de investigación o en su caso a su representante legal, en idioma español, e indicando versión y fecha del documento</p>	<p>documento escrito, signado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el sujeto de investigación acepta participar voluntariamente en una investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz sobre los riesgos y beneficios esperados. Deberá indicarse los nombres de los testigos, dirección y la relación que tienen con el sujeto de investigación.</p> <p>Numeral 6.3.2.10 Modelo de carta de consentimiento informado en materia de investigación.</p> <p>Numeral 7.2 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de acuerdo con su ámbito de competencia en materia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Seguimiento de la investigación; b) Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación; c) Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida; d) Oportunidad de la información que debe ser presentada a la Secretaría. <p>Numeral 10.6 Al formular la carta de consentimiento informado en materia de investigación, el investigador debe cerciorarse de que ésta cumpla con los requisitos y supuestos que se indican en el Reglamento, cuidando que se hagan</p>

Guía COFEPRIS	NOM 012
	<p>explícitas la gratuidad para el sujeto de investigación, la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación y la disponibilidad del tratamiento médico gratuito para éste, aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación, antes de que concluya.</p> <p>Numeral 11.1 La seguridad del sujeto de investigación respecto del desarrollo de la maniobra experimental, es responsabilidad de la institución o establecimiento, del investigador principal y del patrocinador, en los términos del numeral 7.2, de esta norma.</p> <p>Numeral 11.2 El sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo, su consentimiento para dejar de participar en la investigación de que se trate, en el momento que así se solicite. Cuando esto suceda, el investigador principal debe asegurar que el sujeto de investigación continúe recibiendo el cuidado y tratamiento sin costo alguno, hasta que se tenga la certeza de que no hubo daños directamente relacionados con la investigación.</p> <p>Numeral 11.3 La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento.</p> <p>En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.</p>

Los siguientes numerales se excluyeron del análisis aún, cuando en las guías se enlistan como fundamento:

5.7 Toda investigación debe garantizar de manera clara, objetiva y explícita, la gratuidad de la maniobra experimental para el sujeto de investigación, lo cual deberá ser considerado en el presupuesto de la investigación, de conformidad con el numeral 10.6, de esta norma.⁷⁷

Al ser un punto que debe ser considerado en el presupuesto del protocolo de investigación, y ya que esta información no se debe detallar para conocimiento del paciente en el Consentimiento Informado, se sugiere cambiar y complementar la redacción a únicamente asegurarse de que siempre se describa que la maniobra experimental para el sujeto de investigación sea gratuita.

5.14 En el presupuesto de la investigación deberá incluirse la disponibilidad de un fondo financiero, así como los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho el sujeto de investigación, en caso de sufrir daños directamente relacionados con la misma; en su caso, este fondo financiero puede ser cubierto con el seguro del estudio.⁷⁸

Definitivamente, uno de los criterios fundamentales en la conducción de un protocolo de investigación, es el seguro del estudio o fondo financiero para indemnización del paciente. Sin embargo, la redacción carece de este complemento, ya que en el consentimiento informado no se desglosa el presupuesto del fondo financiero. Únicamente se hace referencia al número de póliza del estudio para conocimiento y referencia al paciente.

6.3.1 Datos de identificación, que integre el título del proyecto o protocolo de investigación, nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación, así como en su caso, la unidad, departamento o servicios a la que estará adscrita.⁷⁹

Los datos de identificación que deben personalizarse y adaptarse en el Consentimiento son: la Información del Centro de Investigación de acuerdo a su Licencia o Aviso de Funcionamiento Vigente, enlistando Nombre del Centro de Investigación y del Centro de Investigación para atención de urgencias (en caso de que aplique) Dirección, Teléfono y Contacto, Información de los Comités Revisores: CEI y CI, describiendo

⁷⁷ ⁷⁷ ⁷⁸ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf Consultado el 30 de septiembre del 2016

Nombre completo de los Comités, Dirección, Teléfono y Dato de Contacto. De igual modo, se recomienda complementar la redacción para mayor entendimiento en la solicitud.

En la Guía 2.1 de Jul2015, para homologar esta información, al momento de ser presentada, COFEPRIS, a través de su página web, compartió un formato modelo para esta información, conocidos en ese momento como “Anexos”. Al día de hoy, éstos, ya no están disponibles, sin embargo, se sigue solicitando proporcionar esta información. Por ello, comparto el modelo de carta para referencia, conocido como ANEXO 6.

Guía COFEPRIS⁸⁰	NOM 012⁸¹
1. Cronograma del estudio	6.3.2.2 Duración prevista: señalando mes y año, de las fechas estimadas de inicio y término, así como el periodo calculado para el desarrollo de la investigación

En las guías se enlista como fundamento el siguiente numeral, sin embargo difiere de su fundamento en este apartado.

.Como tal, el numeral hace referencia a las fechas de inicio (FPV, first patient visit por sus siglas en inglés) y término del estudio (LPV Last Patient Visit, por sus siglas en inglés), así como al periodo del reclutamiento. Lo anterior, no coincide con el cronograma, ya que es éste, donde se enlistan y desglosan la totalidad de las visitas del protocolo, con la descripción de lo que sucederá en cada una de ellas en relación a los procedimientos y pruebas aplicadas a los pacientes. Por lo cual este fundamento, debería modificarse en las guías, ya que generalmente este contenido se encuentra dentro del protocolo de investigación.

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Carta de descripción de la cantidad total aproximada de insumos que requieren de importación en cada etapa del estudio.	Numeral 6.4 La autorización de una investigación para la salud en seres humanos, no autoriza por sí misma la comercialización de los medicamentos, procedimientos o aparatos resultantes, aun cuando se haya oficializado la conclusión de la investigación, mediante la entrega y acuse de recibo del informe final.

⁸⁰ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> Consultado el 30 de septiembre del 2016

⁸¹ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 30 de septiembre del 2016

En la Guía 2.1 de Jul2015, para homologar esta información, al momento de ser presentada, COFEPRIS, a través de su página web, compartió un formato modelo para esta información, conocidos en ese momento como “Anexos”. Al día de hoy, éstos, ya no están disponibles en la página web, sin embargo, se sigue solicitando proporcionar esta información. Por ello, comparto el modelo de carta para referencia, conocido como ANEXO 8.

Guía COFEPRIS⁸²	NOM 012⁸³
<p>1. Copia simple del documento vigente en el que se exprese el fondo financiero o seguro del estudio</p>	<p>Numeral 5.14 En el presupuesto de la investigación deberá incluirse la disponibilidad de un fondo financiero, así como los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho el sujeto de investigación, en caso de sufrir daños directamente relacionados con la misma; en su caso, este fondo financiero puede ser cubierto con el seguro del estudio.</p> <p>Numeral 7.2 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de acuerdo con su ámbito de competencia en materia de:</p> <p>a) Seguimiento de la investigación;</p> <p>b) Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación;</p> <p>c) Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida;</p> <p>d) Oportunidad de la información que debe ser presentada a la Secretaría.</p>

⁸² <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> consultado el 30 de septiembre del 2016

⁸³ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 30 de septiembre del 2016

Aun cuando, el fundamento regulatorio coincide con el documento solicitado, el Patrocinador del estudio, generalmente no proporciona a la COFEPRIS el presupuesto del estudio para sometimiento del protocolo. En vez de ello, se presenta la póliza del seguro del estudio vigente, ya que el presupuesto del estudio varía de Centro de Investigación a otro.

➤ **Módulo V. Información de los Comités.**

Guía COFEPRIS⁸⁴	NOM 012⁸⁵
<ol style="list-style-type: none"> 1. Copia simple del Registro vigente del Comité de Ética en Investigación (CEI) emitido por la autoridad competente (COFEPRIS o CONBIOETICA) 2. Copia simple del Registro del Comité de Investigación emitido por COFEPRIS, o en su caso copia de la modificación 3. Copia simple del Registro de Bioseguridad emitido por COFEPRIS, cuando aplique. 	<p>Numeral 6.3.2.5 Copia simple del formato de inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso, de Bioseguridad, con acuse de recibo de la Secretaría.</p> <p>Numeral 9.1.4 El titular de la institución o establecimiento deberá registrar los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad, según corresponda, ante la Secretaría, informar acerca de la modificación, designación o sustitución de alguno de sus miembros y entregar un informe anual de sus actividades, referente a la evaluación de proyectos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.</p>

Adicional a la justificación arriba mencionada, sugiero la inclusión como referencia del siguiente numeral:

9.2.1 La constitución y funcionamiento de los Comités se sujetarán a lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, a los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

En la actualidad, por lo que hemos visto referente al cambiante entorno regulatorio en relación a los Comités Revisores, deberá complementarse la justificación y actualizar lo establecido en la NOM-012-SSA3-2012, ya que el registro del CEI ante la COFEPRIS no aplica.

Guía COFEPRIS	NOM 012
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dictamen favorable emitido por el Comité de Ética en Investigación (CEI) 	<p>Numeral 6.3.2.8 Dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la</p>

⁸⁴ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> consultado el 30 de septiembre del 2016

⁸⁵ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 30 de septiembre del 2016

Guía COFEPRIS	NOM 012
<p>2. Dictamen favorable del Comité de Investigación (CI).</p> <p>3. Dictamen favorable emitido por el Comité de Bioseguridad (CB) (si aplica comité de bioseguridad de acuerdo con el Reglamento de investigación y su modificación) según el Art 99 Fracción II del RLGSMIS</p>	<p>Investigación de la institución o establecimiento en que se llevará a cabo la investigación. En caso de que se incluya el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, será necesario además, el dictamen favorable del Comité de Bioseguridad</p> <p>Numeral 7.2 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de acuerdo con su ámbito de competencia en materia de:</p> <p>a) Seguimiento de la investigación;</p> <p>b) Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación;</p> <p>c) Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida;</p> <p>e) Oportunidad de la información que debe ser presentada a la Secretaría.</p> <p>Numeral 8.8 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación, Bioseguridad o el investigador principal, deberán ordenar la suspensión o cancelación inmediata de la investigación, ante la presencia de cualquier efecto adverso severo, que se constituya en impedimento ético o técnico para continuar con el estudio, acerca de lo cual, deberá notificar a la Secretaría, en forma</p>

Guía COFEPRIS	NOM 012
	<p>detallada, con la oportunidad que se indica en el numeral 8.7. En tal caso, la reanudación de la investigación requerirá de una nueva autorización.</p> <p>Numeral 9.1.1 La constitución de los Comités de Investigación y Bioseguridad, que se requieran en la institución o establecimiento, deberá ser multidisciplinaria, con profesionales de la salud de distintas especialidades relevantes para los temas sobre los que se investiga en la institución, pudiendo o no tener experiencia en metodología científica aplicada a la investigación. Deberán incluir profesionales de otras disciplinas, usuarios y personas de la sociedad civil, que representen los valores morales, culturales y sociales de los sujetos de investigación, pueden provenir de la propia institución o de otras instituciones médicas.</p> <p>Numeral 9.1.4 El titular de la institución o establecimiento deberá registrar los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad, según corresponda, ante la Secretaría, informar acerca de la modificación, designación o sustitución de alguno de sus miembros y entregar un informe anual de sus actividades, referente a la evaluación de proyectos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.</p> <p>Numeral 9.2 Del funcionamiento de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad</p> <p>Numeral 9.2.1 La constitución y funcionamiento de los Comités se sujetarán a lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, a los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.</p>

En la guía existe un error, ya que hace referencia al Numeral 6.2.3.5, el cual no existe dentro de la NOM-012-SSA3-2012. De igual modo, no existe correlación entre el siguiente numeral y la descripción del documento, ya que únicamente se define el término de enmienda:

Numeral 4.6 Enmienda, cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma.⁸⁶

Por lo tanto, el fundamento en este punto debería enmendarse

Guía COFEPRIS ⁸⁷	NOM 012 ⁸⁸
1. Listado de integrantes del Comité de ética en investigación.	No existe fundamento basada en la NOM-012-SSA3-2012

Sería recomendable eliminar esta solicitud, ya que los Registros tanto del CEI ante CNB como la del CI ante COFEPRIS, enlistan los miembros de los Comités Revisores. El enlistar este documento, es algo repetitivo, ya que dicha información viene contenida en los Registros del CEI y CI ante CNB y COFEPRIS respectivamente.

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Carta de no voto para cada miembro que sea parte del equipo de investigación.	Numeral 9.2.3 Los miembros de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad deberán abstenerse de participar en la evaluación y dictamen de sus propias investigaciones.

Dependiendo de la conformación de los Comités, y si alguno de los miembros participa en el protocolo de investigación a revisar, esta carta debe ser generada cada vez que se presente cualquier solicitud de aprobación ante los Comités.

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Carta del Comité de Seguimiento continuo al estudio por parte del Comité.	Numeral 7.2 Descrito anteriormente. Numeral 9.2.8 El Comité de Ética en la Investigación debe evaluar al inicio y periódicamente, que los proyectos o

^{86 87} http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 30 de septiembre del 2016

⁸⁷ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> consultado el 30 de septiembre del 2016

	protocolos de investigación, se apegan a los principios éticos y a la normatividad vigente aplicable, de conformidad con el reglamento interno que cada Comité haya elaborado. Asimismo, dentro de su ámbito de responsabilidad, tendrá la facultad de aprobar o no, dichos proyectos o protocolos de investigación, que serán sometidos para autorización de la Secretaría.
--	--

Los fundamentos de la norma no son claros, ya que no se describe con claridad que esta carta es emitida posterior a la aprobación de los Comités Revisores. Básicamente enlista y describe todas las actividades, procesos y responsabilidades que a partir de la autorización del estudio clínico, el Comité será responsable de dar seguimiento.

De igual modo, al ser documentos que emite el CEI, la guía referencia a revisar los lineamientos y características descritas y emitidas en la guía actual de CNB. Sin embargo, sería recomendable que la CNB emitiera una carta modelo para que así los Comités consideren cada uno de los puntos que deben ser cubiertos en dicho documento.

Guía COFEPRIS ⁸⁹	NOM 012 ⁹⁰
1. Carta expresa de No Conflicto de Interés y confidencialidad, firmada por todos y cada uno de los miembros externos del Comité Evaluador, asistentes en la revisión y aprobación del protocolo.	Sin Fundamento.

Las Guías de COFEPRIS anteriores, solicitaban que este documento se generará posterior a la emisión de dictamen. Sin embargo, esta versión de la guía enlista que únicamente aplica cuando hay miembros externos del Comité Evaluador.

➤ **Módulo VI. Información de la Institución o establecimiento donde se realiza la investigación para la salud.**

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Copia simple de la autorización de funcionamiento (Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento según sea el caso)	Numeral 8.1 Toda investigación en seres humanos, deberá realizarse en una institución o establecimiento, el cual deberá contar con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para

⁸⁹ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 30 de septiembre del 2016

⁹⁰ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf> consultado el 30 de septiembre del 2016

	proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado.
--	--

Una de las áreas de oportunidad de la norma es que describa y enliste la definición de un Centro Privado, en el cual se realiza investigación para la salud. Aun cuando la norma lo define como una institución o establecimiento, no existe en la normatividad un criterio que defina la naturaleza de los centros de investigación privados para llevar a cabo actividades de investigación en seres humanos.

Adicional, añadiría como fundamento en este requisito el numeral 4.11 que cita:

4.11 Institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud, a todo aquel donde se proporcionen servicios de atención médica, perteneciente a los sectores público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, que pueda efectuar actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación, por sí misma o subrogadas, dirigidas a mantener o reintegrar el estado de salud de las personas y efectuar actividades de formación y desarrollo de personal para la salud, así como de investigación.⁹¹

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Carta de autorización para realizar la investigación, firmada por el titular de la unidad o institución donde se efectuará la investigación.	Numeral 6.3.2.6 Carta de autorización del titular de la institución o establecimiento para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones;

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. El documento en donde se exprese la descripción de los recursos disponibles de la unidad o institución donde se efectuará la investigación, incluyendo áreas, equipos, servicios auxiliares de laboratorio y gabinetes, número de personal, todo lo anterior única y específicamente para el desarrollo del estudio.	Numeral 6.3.2.9 Descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias médicas, de acuerdo con el tipo de estudio de investigación que se desarrolle. La atención médica deberá brindarse con recursos propios o a través de terceros, este hecho se deberá consignar en el contenido de la descripción genérica a que se refiere el presente numeral;

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

⁹¹ http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 30 de septiembre del 2016

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. 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.	Numeral 6.3.2.9 Descrito anteriormente Numeral 8.6 Toda institución o establecimiento, en el que se lleve a cabo o se pretenda realizar una investigación, debe contar con un servicio para la atención de urgencias médicas. En su caso, se deberá contar con un convenio suscrito con un establecimiento para la atención médica de mayor capacidad resolutive, que a manera de tercero, brinde dicha atención de urgencias.

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Copia Simple de la Autorización de Funcionamiento de la Institución para atención de urgencias.	Sin fundamento

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Carta de la descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias	Numeral 6.3.2.9 Descrito anteriormente

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

➤ **Módulo VII. Información del Investigador Principal y equipo de trabajo.**

Guía COFEPRIS	NOM 012
1. Carta de aceptación, confidencialidad y compromiso de reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos, fechada y firmada por el investigador principal.	Numeral 10.9 El investigador debe informar al Comité de Ética en la Investigación de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación. Numeral 12.1 La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría, será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del

Guía COFEPRIS	NOM 012
	investigador principal, en particular, cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

Falta enlistar un numeral dentro de la norma donde defina las responsabilidades del Investigador y que en esta carta debe definir explícitamente que acepta la conducción del protocolo de investigación, ya que los dos numerales de soporte únicamente hacen referencia a la confidencialidad y reporte de eventos adversos.

Adicional, recomiendo enlistar en dicha carta el fundamento del numeral 10.5, es decir que el Investigador podrá detener la investigación:

10.5 *El investigador es responsable de suspender la investigación, de conformidad con lo establecido en la fracción VI del artículo 100 de la Ley General de Salud.⁹²*

Guía COFEPRIS	NOM 012
<ol style="list-style-type: none"> 1. Resumen del historial profesional del investigador principal. 2. Copia simple de la documentación legalmente expedida y registrada por las autoridades educativas competentes. 	<p>Numeral 10.4.1. Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato).</p>

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

Guía COFEPRIS	NOM 012
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Resumen de la preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación. 	<p>Numeral 10.4 Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación, por lo que será responsable solidario del proceder y pericia de éstos en relación con la investigación, por lo cual deberá tener facultades amplias para, en su caso,</p>

⁹² http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf consultado el 30 de septiembre del 2016

Guía COFEPRIS	NOM 012
	<p>solicitar al titular de la institución o establecimiento, que suspenda la participación de cualquiera de ellos.</p> <p>Numeral 10.4.1. Descrito anteriormente</p>

Este numeral de la norma es muy general y no específico. Por una parte, la guía de COFEPRIS describe personal médico, paramédico y otros expertos. Por otro lado, la norma como fundamento cita como personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación. En el caso de un personal administrativo como Coordinadores de estudio, la presentación de una cédula no debería de ser forzosa a presentarse, contrario a la del SubInvestigador o Investigador Principal. Sugiero enlistar que personal debe forzosamente presentar cédula, de acuerdo a su rol en el estudio.

Guía COFEPRIS	NOM 012
Carta descriptiva de la delegación de responsabilidad del equipo de investigación.	<p>Numeral 10.4 Descrito anteriormente</p> <p>Numeral 10.4.1. Descrito anteriormente</p>

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

➤ **Módulo VIII. Información del Producto en Investigación.**

Guía COFEPRIS	NOM 012
Manual del investigador o documento equivalente.	Sin Fundamento

Ningún comentario adicional o modificación sugerida.

Guía COFEPRIS	NOM 012
<p>Copia simple del documento en el que se exprese la información necesaria para asegurar que los medicamentos usados en investigación clínica cumplen las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y tienen las características de calidad esperadas (cBPFs) solo para el producto en investigación, o carta bajo protesta de decir verdad que se cumplen las BPF.</p> <p>Estatus de los estudios de estabilidad, o carta bajo protesta de decir verdad que se están llevando a cabo los estudios de estabilidad del producto de acuerdo a la</p>	Sin Fundamento

Guía COFEPRIS	NOM 012
Normatividad aplicable.	

En la Guía 2.1 de Jul2015, para homologar esta información, al momento de ser presentada, COFEPRIS, a través de su página web, compartió un formato modelo para esta información, conocidos en ese momento como “Anexos”. Al día de hoy, éstos, ya no están disponibles, sin embargo, se sigue solicitando proporcionar esta información. Por ello, comparto el modelo de carta para referencia, conocido como ANEXO 11.

De igual modo, no existe un Fundamento dentro de la norma en proporcionar esta documentación. Generalmente, esta documentación no la tiene el Patrocinador del corporativo nacional, y debe ser solicitada a la casa matriz o global, impactando en el tiempo del proceso regulatorio.

Con la información anteriormente presentada, ¿cuál es el esquema de tiempos actuales en el proceso regulatorio de activación de centros de investigación en México?

De acuerdo al Foro “Actualidades en Investigación Clínica”, organizado por la CANIFARMA, los días 29, 30 de noviembre y 01 de diciembre del 2016, expuesto por la Dra. Rosa Legaspi, de COFEPRIS, el tiempo actual es de 290 días, generando una gran desventaja ante otros países.

Considerando el esquema regulatorio, características de la documentación, módulos para presentación de la misma para sometimiento ante COFEPRIS, relación y correlación entre la NOM-012 y las Guías, a continuación, revisaremos como se ve la unión de todos estos puntos en el Proceso de Activación de Centros de Investigación en Estudios Clínicos.

➤ **Propuesta de diagrama general para el Proceso de Activación de Centros de Investigación en Estudios Clínicos.**

Considerando como antecedente para la propuesta del diagrama general para el proceso de activación de centros de investigación clínica, una carrera profesional en la Industria Farmacéutica de poco más de 6 años, con inicios en diciembre del 2010 como becaria en una Farmacéutica Trasnacional con labores administrativas y de soporte para el proceso regulatorio y de archivo en la activación de Centros de Investigación Clínica en el área de Oncología.

Posteriormente en marzo 2011, como responsable del Proceso Regulatorio para la activación de protocolos de investigación en el área de protocolos de investigación clínica en al área de oncología. En diciembre 2011, con el cargo de CTA (Clinical trial analyst) y en marzo del 2014 como Regulatory Clinical Trial Analyst.

Finalmente, en marzo 2016 con la posición de activación de centros en estudios clínicos.

Por ello, y con base en esta experiencia, a continuación, se ejemplifica y comparten los puntos necesarios para considerar en la activación de Centros de Investigación para un Estudio Clínico.



Figura 16. Propuesta de Diagrama General para Proceso de Activación de Centros de Investigación en Estudios Clínicos.

La mayoría de los protocolos de investigación patrocinados por la Industria Farmacéutica, son generados en sus respectivas casas matrices. Estas casas matrices o corporativas globales, desarrollan los documentos que componen a un protocolo de investigación (Manual del Investigador, Protocolo de Investigación, Consentimiento Informado, etc) en un idioma ajeno al nacional y por lo general en inglés.

A continuación, revisaremos brevemente los procesos involucrados en la activación de un centro de investigación clínica en México.

Protocolo Por ello, cuando un Estudio Clínico es autorizado por el corporativo para realizarse en México, mediante el proceso de “factibilidad/visita de selección”, se le proporciona al país toda la documentación necesaria para iniciar el proceso regulatorio del estudio.

Traducción. Una vez que toda la documentación del estudio es proporcionado al país, el corporativo local manda a traducción la totalidad de los documentos. Este proceso puede variar de empresa a empresa, pero generalmente se manda a traducción de un

tercero y en algunos casos, adicional a la traducción se solicita la validación médica de los documentos al mismo traductor. Este proceso, en promedio, y dependiendo de la magnitud y volumen de los documentos, puede tomar de 3 a 5 semanas. Una vez que la documentación traducida al español es recibida, se realiza una supervisión de calidad de los documentos recibidos. Este proceso es uno de los más importantes, ya que un error en la traducción, puede impactar de manera directa en los pacientes o en la correcta conducción del estudio. Posterior a ello, se procede a la adaptación local de documentos como el consentimiento informado, el cual en México, debe incluir en la página de firmas, 2 testigos.

Visita de selección/Factibilidad. Este proceso, lo lleva a cabo el Patrocinador del estudio. Es el primer acercamiento del Patrocinador del Estudio con los potenciales Centros de Investigación e Investigadores Principales considerados para la realización del estudio. Varios factores contribuyen en esta selección, por considerar algunos: número de pacientes potenciales del Investigador Principal para ser incluidos en el Estudio en el periodo de enrolamiento del estudio, instalaciones del Centro, Equipo de trabajo, complejidad del estudio, periodo de enrolamiento, carga de trabajo del Investigador Principal, etc. Si el Centro de Investigación e Investigador Principal cumplen con los requisitos solicitados por el Patrocinador, se formaliza esta decisión a través de un comunicado oficial para iniciar el proceso regulatorio de activación del Centro.

Comités. Como hemos visto anteriormente, para autorizarse la realización de un protocolo de investigación dentro del territorio nacional, es necesario que éste sea aprobado por la Secretaría, y uno de los requisitos para ser aprobado por la Secretaría, es que el protocolo de Investigación, cuente con el dictamen Favorable de los Comités Revisores: Ética en Investigación, Investigación y Bioseguridad (si aplica). Toda la documentación relacionada al protocolo de Investigación, es enviada por el Patrocinador del estudio al Centro de Investigación, para que éste proporcione el paquete regulatorio para revisión de los Comités en las fechas calendarizadas para ello.

En este proceso, puede haber 2 esquemas: aprobación o prevención por parte de uno, ambos o la totalidad (si aplica Bioseguridad). En caso de ser una aprobación, se puede proceder con el proceso regulatorio de sometimiento ante COFEPRIS. En caso de ser una prevención por parte de uno, ambos o la totalidad de los Comités, deberá revisarse y atender la solicitud. Una prevención, puede tratarse desde un cambio administrativo a alguno de los documentos del estudio, o la generación de nuevas versiones a los documentos inicialmente sometidos.

COFEPRIS. Hemos descrito las características de la documentación que debe ser presentada ante COFEPRIS para la autorización en la conducción de un estudio clínico

en México. En este proceso, al igual que en los Comités, puede haber 3 esquemas: aprobación, prevención o rechazo del trámite.

En caso de contar con la aprobación del trámite, el protocolo de investigación podrá realizarse en México. En caso de prevención, habrá que atender las observaciones solicitadas, que pueden ser desde administrativas: omisión de algún documento en el paquete regulatorio, generación de documentos administrativos adicionales que requieran un mayor soporte para autorizar la solicitud del Patrocinador, o en última instancia el rechazo del trámite. En mi trayectoria profesional, al día de hoy no he sido testigo de este escenario, sin embargo, en caso de que la Secretaría considere que la realización del estudio no es viable o no se atiendan en tiempo y forma las solicitudes emitidas en la prevención, se podría rechazar el trámite.

Presupuesto y Contrato. Este proceso, por lo general, se lleva en paralelo al proceso regulatorio, en lo que se espera el dictamen de COFEPRIS. Lo anterior, para que una vez emitido el dictamen por parte de la Secretaría, pueda iniciarse al Centro de Investigación en el menor tiempo posible y ya con un contrato firmado.

Mientras el proceso regulatorio sigue su flujo, el Patrocinador, negocia con el Investigador Principal o Centro de Investigación (dependiendo de la estructura del Centro: privado o público o tipo de contrato: Bipartita, Tripartita, etc) a través del presupuesto la parte económica que conlleva la realización del estudio. El presupuesto, por lo general considera el número de visitas de los pacientes, procedimientos, medicamentos, exámenes, etc. Una vez que el presupuesto es aceptado por el investigador principal, se puede proceder con la elaboración y firma del contrato.

Control de calidad. La mayoría de los Patrocinadores, previo al inicio del protocolo de Investigación, realizan un control de calidad, donde se asegura y verifica que los elementos como insumos, materiales para los pacientes, documentación como aprobación tanto de los Comités como de COFEPRIS, medicamento y procesos han sido completados en forma y están disponibles. Este control de calidad se documenta y en caso de tener todo en orden se procede a la visita de inicio del estudio. En caso contrario, se levanta un reporte, que dependiendo del impacto o desviación al proceso puede repercutir en la visita de inicio del estudio.

Visita de Inicio. Es el proceso mediante el cual, el Patrocinador del estudio formaliza la apertura del estudio en el/los Centros de Investigación previamente autorizados por la COFEPRIS. En esta visita, se entrena al centro y Equipo de Investigación en las particularidades del estudio, molécula del estudio, procesos administrativos y regulatorios, etc. Esta visita se documenta en un reporte llamado "Reporte de Visita de Inicio".

Es a partir de este momento, que el Patrocinador, autoriza el ingreso de pacientes en el protocolo de investigación.

FPV (First Patient Visit). Este término se refiere a la primera visita del paciente en el protocolo de investigación. Si el paciente cumple con los criterios de inclusión del protocolo de investigación, este, previa firma de consentimiento informado, podrá ingresar al estudio. Una vez ingresado al estudio, por lo general se realizan pruebas específicas de acuerdo al protocolo de investigación, para asegurar que el paciente es elegible para iniciar con el tratamiento del estudio.

Capítulo V. Conclusiones

En los últimos 4 años, el proceso de Investigación Clínica ha sufrido grandes modificaciones, las cuales han impactado en la postura y competitividad de México frente a otros países. Adicional, los cambios son solicitados con poco tiempo entre la liberación de un nuevo lineamiento vs. otro ya existente. En el caso de las guías de COFEPRIS, éstas han tenido 2 modificaciones en menos de 1 año de su liberación: 2015 y 2016.

Contrario a esto, la NOM-012-SSA3-2012, fue liberada en el 2013, y aún al día de hoy 2016, ésta no ha sufrido modificación alguna. La norma actual está caduca en varias definiciones, lineamientos y solicitudes en la ejecución de protocolos de investigación, como ya hemos abordado previamente.

La diferencia de tiempos de emisión tanto de la norma como de las Guías, también muestra la poca comunicación y esfuerzo en conjunto de todos los involucrados en pro de alinear estrategias, conceptos y procesos. Al final, un ambiente regulatorio, debería modificarse y estar en constante cambio, sin que los lineamientos se contradigan entre si y busquen la alianza en conjunto.

México, actualmente tiene 2632 protocolos de investigación activos, lo cual representa un muy bajo porcentaje, en comparación con otros países de menor tamaño.

De acuerdo a datos de la COFEPRIS, el número de protocolos iniciales de este año es de 215.

El impacto y consecuencia de los continuos cambios impactan en la visión y atracción de México ante otros países, poniendo en desventaja a pacientes mexicanos ante la oportunidad de beneficiarse de un tratamiento innovador y gratuito para su enfermedad.

El control y supervisión en la conducción de protocolos de Investigación Clínica, debe siempre adherirse a los lineamientos nacionales, considerar lineamientos internacionales y siempre apegarse al lineamiento más estricto.

Aun con todos estos lineamientos, al día de hoy los protocolos de investigación clínica, pueden seguir teniendo un impacto negativo, si no lleva una supervisión y monitoreo adecuado. Casos fatales como la Talidomida, siguen ocurriendo en la actualidad y ningún país está ajeno a vivirlo.

Un ejemplo de ello es el caso de “BioTrial-Bial” ocurrido en Francia el 15 de Enero del 2016, donde un Estudio Clínico Fase I cobró la vida de 1 persona y 5 en hospitalización.⁹³

La mayor repercusión, adicional a la vida perdida, fue que todos los estudios clínicos donde se experimentaba con ese fármaco fueron suspendidos. Estos estudios incluían tratamiento para ansiedad y desordenes de coordinación, ligados a daños neurológicos. De igual modo es alarmante, que entre los antecedentes destacan que hubo reporte de eventos adversos, pero no fueron considerados significativos por el patrocinador.

Un estudio clínico puede representar o una gran oportunidad al paciente en el tratamiento de su enfermedad o una desventura como el caso mencionado anteriormente.

El objetivo del trabajo presentado se cumplió, ya que con la comparación entre la NOM-012-SSA3-2012 y los lineamientos para protocolos de investigación clínica en seres humanos, se encontraron puntos de concordancia, puntos de mejora, puntos sin modificación y puntos sin relación. En el carácter más estricto, es la NOM-012-SSA3-2012, al ser de carácter obligatorio y con alcance nacional el primer documento que debería ser actualizado, para así plasmar y ser coherente con todo lineamiento que emita la COFEPRIS como apoyo a los patrocinadores al momento de someter cualquier solicitud.

En el caso de los objetivos particulares, el diagrama general para el proceso de activación de centros de investigación en estudios clínicos, puede variar de patrocinador a patrocinador en México y a nivel internacional. Sin embargo, considerando la experiencia profesional expuesta, y hablando del diagrama a nivel nacional, al ser el flujo que marca el ámbito regulatorio nacional, podrá haber pequeñas diferencias entre patrocinador, pero el flujo deberá ser siempre el mismo.

Finalmente, el diagrama del proceso regulatorio para sometimiento inicial, enmienda administrativa y de seguridad, puede variar en un futuro cercano, ya que en foros de investigación clínica, COFEPRIS ha mostrado postura e interés junto con la industria farmacéutica en acelerar los tiempos, para impulsar la investigación clínica en el país.

⁹³ <http://www.reuters.com/article/us-france-health-tests-idUSKCN0YE132> consultado el 08 de octubre del 2016

Anexos.

ANEXO 1

CARTA DE ACEPTACIÓN Y DELEGACIÓN DE RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR

<FECHA>

Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

Comisión de Autorización Sanitaria

Ensayos Clínicos

PATROCINADOR:

NÚMERO DE PROTOCOLO:

TÍTULO DE PROTOCOLO:

<Nombre del Patrocinador>, una compañía debidamente constituida y localizada en <Dirección del Patrocinador> planea conducir el protocolo <Número de Protocolo> en México y tendrá la responsabilidad del financiamiento y del desarrollo del mismo.

Para la conducción del mismo, otorga a la empresa:

<Nombre de la CRO/Otro Particular> y a su filial <Nombre de la Filial> (cuando aplica) localizada en <Dirección de la CRO/Otro Particular>, colectivamente nombrado como <"CRO/Otro Particular"> el poder para <representar, firmar y actuar en representación> a <Nombre del Patrocinador> para la conducción del estudio clínico <Número de Protocolo> en México en cumplimiento con las regulaciones locales y delega las siguientes actividades:

ACTIVIDAD / RESPONSABILIDAD	PATROCINADOR	CRO (según aplique)¹	OTRAS EMPRESAS (cuando aplique)²
<i>Selección del investigador y equipo de investigación</i>			
<i>Reporte de eventos y</i>			

<i>reacciones adversas</i>			
<i>Monitoreo</i>			
<i>Importación de producto y/o insumos para la investigación</i>			
<i>Sometimientos al Comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación y Comité de Bioseguridad (cuando aplique)</i>			
<i>Sometimientos a COFEPRIS</i>			
<i>Distribución de Insumos</i>	NTA		
<i>Análisis de las muestras biológicas</i>			
<i>Auditorías</i>			
<i>Almacén</i>			
<i><Agregar actividades según corresponde></i>			

<Vigencia>

Firma: <Representante Legal del Patrocinador>

Nombre del Patrocinador:

Nombre:

Cargo:

Teléfono y/o correo electrónico:

¹ Localizado en <incluir dirección completa>

² Localizado en <incluir dirección completa>

ANEXO 2

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES QUE SERÁN DESTINADOS PARA LA INVESTIGACIÓN

<FECHA>

Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

Comisión de Autorización Sanitaria

Ensayos Clínicos

PATROCINADOR:

NÚMERO DE PROTOCOLO:

TÍTULO DE PROTOCOLO:

Por medio de la presente, se enlistan los recursos humanos y materiales necesarios para la conducción del protocolo <Número de Protocolo>:

Tipo de Recurso	Descripción del Recurso Necesario	Comentarios
Recursos Humanos	<i>Ej:</i> <i>1 Investigador Principal</i> <i>2 Sub-Investigadores</i> <i>1 Coordinadora de Estudio</i>	<Incluir si hay algún requisito de especialidad>
Materiales	<i>Ej:</i> <i>Espirómetro, Refrigerador, glucómetros, diarios electrónicos, centrífuga, ultracongelador etc...</i>	<Definir si algún material será importado o proporcionado por el Patrocinador>

Durante la selección de los sitios, se garantizará que cuenten con los recursos mínimos necesarios para la conducción adecuada del protocolo.

Una vez que sea finalizado el estudio, los insumos sobrantes (medicamento, kits de laboratorio, etc...) serán destruidos y/o retornados con base en el siguiente proceso:

<Incluir proceso>

Se podrá [no podrá] donar los recursos sobrantes al sitio (*En caso de que no se puedan donar aclarar si se regresan y a quién*).

Atentamente,

Firma: <Representante Legal del Promovente (Patrocinador o CRO)>

Nombre del Promovente (Patrocinador o CRO):

Nombre:

Cargo:

ANEXO 5

REQUISITOS MÍNIMOS QUE DEBE INCLUIR UN PROTOCOLO CLÍNICO

PATROCINADOR:

NÚMERO DE PROTOCOLO:

TÍTULO DE PROTOCOLO:

VERSIÓN DEL PROTOCOLO A REVISAR:

NÚMERO DE PÁGINAS:

Requisitos		Comentarios
1. Título de protocolo		
2. Marco Teórico		
3. Definición del problema		
4. Antecedentes		
5. Justificación (<i>información y elementos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio</i>)		
6. Hipótesis (<i>en su caso</i>)		
7. Objetivos (<i>general y específicos según aplique</i>)		
8. Material		
9. Métodos		
Diseño:		
10. Criterios de Inclusión y exclusión		

11. Captura, Procesamiento, Análisis e Interpretación de la información		
12. Referencias bibliográficas		
13. Página de firmas (<i>según aplique</i>)		
14. Otros documentos (<i>ej: anexos</i>)		

NOTAS:

Este documento es para referencia y no es necesario incluir el anexo como parte del paquete de sometimiento para la evaluación del protocolo de investigación.

Este anexo incluye los requisitos mínimos de acuerdo a la regulación vigente (NOM-012-SSA3-2012, numeral 5.2, 5.10, 6.2.1 y 6.2.12).

La denominación de los campos del protocolo puede variar.

ANEXO 6

REQUISITOS MÍNIMOS QUE DEBE INCLUIR UN FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PATROCINADOR:

NÚMERO DE PROTOCOLO:

TÍTULO DE PROTOCOLO:

VERSIÓN DEL FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A REVISAR:

NÚMERO DE PÁGINAS:

Requisitos	Cumple	Comentarios
1. Indica que es un estudio de investigación.		
2. La información en el Consentimiento Informado es consistente con el protocolo de investigación (por ejemplo, título del estudio, visitas y procedimientos)		
3. El lenguaje usado es apropiado para la comprensión de los pacientes.		
4. Propósito del estudio y justificación de la Investigación		
5. Tratamiento(s) del estudio y la probabilidad de ser incluido en cada uno de los tratamientos del estudio.		
6. Procedimientos del estudio (experimentales y no experimentales) incluyendo todos los procedimientos invasivos.		
7. Responsabilidad de los pacientes.		
8. Descripción de los riesgos o molestias esperados para los pacientes y/o cuando aplique, para el embrión, feto o lactante.		
9. Beneficios esperados que pueden observarse. Cuando no existan beneficios esperados los pacientes deben ser informados.		
10. Procedimiento(s) alternativo (s) durante el curso del tratamiento que puedan estar disponibles para el paciente y sus potenciales beneficios y riesgos.		

11. Compensación y/o tratamiento disponible para el paciente en caso de lesión (es) relacionadas con el estudio.		
12. Póliza del seguro del estudio clínico, cuando sea requerido.		
13. Los pagos anticipados prorrateados que recibirán los sujetos de investigación, cuando aplique.		
14. Información donde se asegure que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.		
15. Participación del paciente en el estudios es voluntaria y que el paciente puede negarse a participar o retirar su consentimientos en cualquier momento sin sanción o pérdida de beneficios a los que el paciente tiene derecho.		
16. Autorización del paciente al patrocinador, al Comité de Ética en Investigación/ Comité de Investigación y a las autoridades regulatorias para acceder a sus registros médicos originales para la verificación de los procedimientos y/o datos del estudio, sin violar la confidencialidad del paciente.		
17. El médico de atención primaria puede ser informado acerca de la participación del paciente en el estudio si el paciente está de acuerdo con informarle.		
18. Los registros o información que identifican al paciente se mantendrán como confidenciales. Si los resultados del estudio son publicados, la identidad del paciente permanecerá confidencial en la medida permitida por las leyes y regulaciones de cada país.		
19. Los pacientes serán informados de manera oportuna sobre toda nueva información que pudiera ser relevante y que pudiera modificar su decisión de continuar participando en el estudio.		

20. Garantía de recibir respuestas a cualquier pregunta y aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del paciente.		
21. Nombre y dirección de las personas de contacto para información adicional relacionadas con el estudio, como son, los derechos de los pacientes en el estudio y en caso de daños relacionados con el mismo.		
22. Circunstancias y /o razones predecibles por las que la participación del paciente en el estudio pueden ser finalizadas.		
23. La duración prevista de la participación del paciente en el estudio.		
24. Número aproximado de pacientes involucrados en el estudio.		
25. Espacio para el nombre y apellido del paciente. Así como espacio para fecha y firma.		
26. Espacio para el nombre, firma y fecha del Investigador o persona delegada.		
27. Nombre (s) y dirección (es) de los testigos y relación con el paciente.		
28. Declaración en el consentimiento informado de que el paciente o su representante legal han recibido una copia del consentimiento informado firmado y fechado.		

NOTAS:

Este documento es para referencia y no es necesario incluir el anexo como parte del paquete de sometimiento para la evaluación del protocolo de investigación.

Este anexo incluye los requisitos mínimos de acuerdo a la regulación vigente (REGLAMENTO y NOM-012-SSA3-2012).

La denominación de los campos del formato de consentimiento informado puede variar.

ANEXO 8

**DESCRIPCIÓN DE INSUMOS NECESARIOS PARA LA CONDUCCIÓN DE
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

<FECHA>

Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

Comisión de Autorización Sanitaria

Ensayos Clínicos

PATROCINADOR:

NÚMERO DE PROTOCOLO:

TÍTULO DE PROTOCOLO:

Por medio de la presente se envía la lista de insumos necesarios para el protocolo
<Número de Protocolo> arriba mencionado:

Medicamentos

Medicamento	Cantidad	Presentación	Cantidad Total
<i><Insertar nombre del medicamento de acuerdo a la documentación></i>	<i><Cada caja/frasco, etc... contiene X tabletas/cápsulas/viales, etc.. de <nombre del medicamento></i>		<i><Cantidad Total></i>

<Agregar la cantidad de medicamentos necesarios de acuerdo al protocolo>

Justificación de las Cantidades:

Se espera que en el protocolo participen <Número> sitios en México, y que cada uno enrole <Número> pacientes.

Cada paciente recibirá un total de <Número> <Presentación (viales/ tabletas/cajas, etc.)> de <Insertar nombre del medicamento> durante el protocolo. Por lo tanto, la cantidad total que se requiere para México es:

<Número> sitios x <Número> pacientes por sitio x <Número> <Presentación (viales/ tabletas/cajas, etc.)> por paciente = <Cantidad Total> de <Medicamento>

Kits de Laboratorio

Se espera que en el protocolo participen <Número> sitios en México, y que cada uno enrole <Número> pacientes.

Cada paciente recibirá un total de <Número> kits de laboratorio durante el protocolo. Por lo tanto, la cantidad total que se requiere para México es:

<Número> sitios x <Número> pacientes por sitio x <Número> kits de laboratorio por paciente = <Cantidad Total> kits de laboratorio

<Agregar detalle del insumo (ej: kits de laboratorio) según aplique>

Otros insumos

Se espera que en el protocolo participen <Número> sitios en México, y que cada uno enrole <Número> pacientes.

Cada paciente recibirá un total de <Número> <Nombre del insumo> durante el protocolo. Por lo tanto, la cantidad total que se requiere para México es:

<Número> sitios x <Número> pacientes por sitio x <Número> <Nombre del insumo> por paciente = <Número><Nombre del insumo>

<Agregar detalle de otros insumos (ej: electrocardiógrafo) según aplique>

Atentamente,

Firma: <Representante Legal del Promovente (Patrocinador o CRO)>

Nombre del Promovente (Patrocinador o CRO):

Nombre:

Cargo:

ANEXO 11

**COMPROMISO DE CUMPLIMIENTO CON BUENAS PRÁCTICAS DE
MANUFACTURA**

<FECHA>

Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

Comisión de Autorización Sanitaria

Ensayos Clínicos

PATROCINADOR:

NÚMERO DE PROTOCOLO:

TÍTULO DE PROTOCOLO:

A quien corresponda:

Por medio de la presente, con el objeto de cumplir con los requisitos regulatorios relacionados al medicamento de investigación <Medicamento> del protocolo <Número de Protocolo>, declaro formalmente y bajo protesta de decir verdad, que todos los procesos y controles de fabricación, producción, almacenamiento, del <Medicamento> para el protocolo mencionado cumplen con las buenas prácticas de fabricación de acuerdo al marco regulatorio vigente.

Los documentos disponibles que sustentan lo anterior son:

Información
Características del producto: a) Forma farmacéutica, características fisicoquímicas. b) Fabricación, etiquetado, almacenamiento, envase. c) Datos de estabilidad.

Información
<p>Información preclínica y clínica disponible respecto a:</p> <p>a) Absorción, distribución, metabolismo y eliminación.</p> <p>b) Toxicología, genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogénesis.</p> <p>c) Seguridad, datos de reacciones y eventos adversos.</p> <p>d) Eficacia, Interacciones con medicamentos, Interacciones con alimentos.</p> <p>e) Determinación de dosis, resumen de estudios clínicos previos</p>
<p>El documento en el que se exprese la información necesaria para asegurar que los medicamentos usados en investigación clínica cumplen las Buenas Prácticas de Fabricación y tienen las características de calidad esperadas.</p>

**Nota: En caso de que exista un almacén para la distribución del medicamento en México, incluir la licencia de almacén>*

Asumimos la responsabilidad de mantener disponible dicha información en cualquier momento para consulta y verificaciones posteriores, así como para cualquier requerimiento específico.

Atentamente,

Firma: <Representante Legal del Patrocinador>

Nombre del Patrocinador:

Nombre:

Cargo:

Referencias.

1. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf
2. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/UCM284393.pdf>
3. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073122.pdf>
4. <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>
5. http://www.innsz.mx/descargas/investigacion/informe_belmont.pdf
6. http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10_INTL_Informe_Belmont.pdf
7. <http://www.ich.org/home.html>
8. <http://www.canifarma.org.mx/investigacionydesarrollo.html>
9. <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html#StudyPhase>
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>
11. http://132.247.8.18/openccms/contenido/investigacion/comiteEtica/informe_belmont.html
12. <http://www.nature.com/news/scientists-in-the-dark-after-french-clinical-trial-proves-fatal-1.19189>
13. <http://www.clinicalleader.com/doc/france-tragedy-update-bial-biotrial-at-fault-ema-reviews-guidelines-0001>