

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Derecho**

**Análisis sobre la protección jurídica de voluntarios en la investigación  
clínica farmacológica, una perspectiva normativa nacional e internacional.**

**Tesis para obtener el título de Licenciado en Derecho**

**PRESENTA**

**Erick Adrián García León**

**DIRECTOR DE TESIS**

**María Guadalupe Fernández Ruíz**

**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019**



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.

### **Dedicado a:**

*Todos aquellos que de alguna manera volcaron su atención y apoyo a mi persona, a mis profesores que se tomaron el tiempo para encaminar mis esfuerzos por un buen camino, a mis mentores que día con día me han enseñado que las cosas grandes llevan tiempo, requieren dedicación y es mejor con un guía, a mi familia que muy a su manera me enseñaron a perseverar y esforzarme, a mis amigos que con pleno conocimiento de la vehemencia de mi persona se han mantenido a mi lado, aunque sea en la distancia.*

### **Agradecimientos para...**

*La Universidad Nacional Autónoma de México mi alma mater ya que sus valores y enseñanzas siempre han fungido y fungirán como directrices de mi actuar profesional y personal.*

*La Facultad de Derecho de la Universidad Nacional Autónoma de México ya que tuve la fortuna de adquirir los conocimientos que el día de hoy me posibilitan aspirar al grado de Licenciado en Derecho, de la misma manera agradezco a aquellos profesionistas que fungieron como mis profesores y dedican tiempo a mi formación y la de mis colegas.*

*El Licenciado Jorge Pasquel Muñoz y el Doctor Alejandro Briseño Sierra García, por haber creído en mí, por todo su apoyo en mis proyectos venideros y más aún por las oportunidades y las enseñanzas que me brindan día con día.*

*Al Licenciado Augusto Martínez por recordarme que la vehemencia no es mala si es bien encaminada, siempre respaldada por un pensamiento crítico y una actitud de servir.*

*A la Maestra Garbiñe Saruwatari Zavala, quien me tendió su mano y posibilitó mi entrada en la vertiente del derecho que ahora se ha vuelto la ordenada de mis esfuerzos, así como por tomarse el tiempo para asesorarme, sus consejos y contribuciones han sido torales para mi desarrollo académico y laboral.*

*A la Doctora María Guadalupe Fernández Ruíz, por haber creído en el presente proyecto a pesar de que ya muchos habían mostrado su renuencia gracias porque mediante sus comentarios me ha permitido mejorar mi entendimiento de muchos temas así mismo ha hecho posible que hoy sea una realidad este trabajo.*

*Al área clínica, por permitirme trabajar con ustedes y desarrollar la vertiente de derecho que tanto me apasiona, así mismo agradezco la paciencia ante los paroxismos de mi persona tanto como todo lo que he aprendido de ustedes.*

Dedicado a:.....	i
Agradecimientos para.....	i
Introducción .....	1
I.    Conceptos introductorios.....	3
I.1.    Investigación Clínica.....	4
I.2.    Investigación Farmacológica .....	6
I.2.1.    Investigación farmacológica en medicamentos de patente.....	9
I.2.2.    Investigación farmacológica en medicamentos genéricos .....	11
I.3.    Calidad de paciente y voluntario.....	13
I.4.    Riesgos de Índole Médica .....	16
I.5.    Daños o percances (Eventos adversos) .....	19
I.6.    Comités de investigación (Comités de bioseguridad, investigación y ética en investigación).....	19
I.7.    Consentimiento informado.....	21
I.8.    Investigador principal.....	23
I.9.    Patrocinador .....	24
I.10.    Patente .....	24
I.11.    Registro Sanitario .....	29
II.    Estudio jurídico nacional del ensayo clínico farmacológico.....	30
II.1.    Ensayos clínicos farmacológicos en la legislación nacional .....	30
II.1.1.    Análisis Legislativo.....	31
II.1.1.1.    Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos .....	31
II.1.1.2.    Ley General de Salud .....	33
II.1.1.3.    Reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación para la salud (RIS).....	35

II.1.1.4. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.....	38
II.1.1.5. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. ....	39
II.1.1.6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.....	40
II.1.1.7. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.....	41
II.1.1.8. Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la secretaría de salud. ....	44
II.1.1.9. Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en investigación.....	44
II.1.2. Pautas para la Instrumentación del ensayo clínico .....	45
II.1.2.1. Ámbito técnico.....	46
II.1.2.1.1. Previo a la puesta en marcha del protocolo de investigación clínica	46
II.1.2.1.2. Acotaciones durante la realización del protocolo de investigación clínica farmacológica.....	53
II.1.2.1.3. Acotaciones respecto de la terminación del protocolo de investigación clínica. ....	57
II.1.2.2. Requisitos documentales .....	58
II.1.2.3. Requisitos de forma .....	72

II.1.3.	Inclusión de voluntarios en la práctica .....	74
II.1.3.1.1.	Consentimiento informado .....	76
II.1.3.2.	Grupos vulnerables y subordinados.....	82
II.1.4.	El papel del Comité de Ética en Investigación .....	87
II.1.5.	Riesgo farmacológico del ámbito nacional.....	92
II.1.5.1.	Clasificación de los tipos de riesgo .....	92
II.1.5.2.	Ponderación riesgo – beneficio.....	97
II.1.5.3.	Pautas de prevención y prosecución en materia de riesgos ...	98
II.1.6.	Autoridades competentes en materia de investigación clínica farmacológica. ....	100
III.	Estudio jurídico internacional del ensayo clínico farmacológico.....	113
III.1.	Análisis legislativo.....	113
III.1.1.	Código de Núremberg (1947).....	113
III.1.2.	Declaración de Helsinki.....	116
III.1.3.	Informe Belmont.....	118
III.1.4.	Pautas del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.....	122
III.1.5.	Guías operacionales para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica (OMS).....	139
III.1.6.	Guías para Buenas Prácticas Clínicas en Ensayos sobre Productos Farmacéuticos (Annex 3 de <i>The Use of Essential Drugs, Sixth Report of the WHO Expert Committee</i> ).....	140
III.1.7.	Pautas del Consejo internacional para la armonización ( <i>International Council for Harmonisation</i> ).....	141
III.1.7.1.	Guía de Eficacia 6 Buenas Prácticas Clínicas .....	142

III.1.7.2.	Guía de Eficacia 7 Ensayos Clínicos en Población Geriátrica	157
III.1.7.3.	Guía de Eficacia 8 Consideraciones Generales para Estudios Clínicos	160
III.1.7.4.	Guía de Eficacia 11 – 11A Ensayos Clínicos en Población Pediátrica	166
III.1.7.5.	Guía de Eficacia 17 Ensayos Clínicos Multi – Regionales ...	169
III.2.	Contraposición de aspectos en cuanto a la legislación mexicana ...	170
IV.	Casos de riesgo materializado en materia de Ensayos clínicos farmacológicos. ....	173
IV.1.	Casos Nacionales.....	173
IV.1.1.	Experimento en el Instituto Nacional de Neurología .....	175
IV.2.	Casos internacionales .....	177
IV.2.1.	Protocolo trovan en Nigeria.....	177
IV.2.2.	Ensayo clínico BIA 10-2474 .....	180
IV.2.3.	Ensayo clínico TGN 1412.....	183
IV.2.4.	Ensayo clínico Beloranib .....	186
IV.3.	Implicaciones jurídicas de los casos analizados.....	187
V.	Prospección y posibilidades de la investigación farmacológica .....	190
V.1.	Biotecnológicos.....	190
V.2.	Nanomedicina.....	196
	Conclusiones .....	200
VI.	Abreviaturas: .....	209
VII.	Referencias.....	210

## Introducción

Las enfermedades siempre han sido algo concatenado a la humanidad, ya sean provocadas por micro o macro organismos o incluso por errores de codificación en nuestro material genético, y como resultado pueden tener variadas cuestiones desde síntomas someros hasta la muerte. La realidad es que su aparición es hasta cierto punto natural, en tiempos primitivos el dar con la cura exacta para una enfermedad era las más de las veces un asunto de azar, no obstante, cuando las técnicas científicas y médicas vieron su avance se empezó a echar mano de la repetición de ciertos factores y su observación en el desarrollo del paciente, situación que poco a poco fue dando forma a lo que se conoce como investigación clínica. Lastimosamente los inicios más fehacientes de esta actividad se realizaron en condiciones violatorias de derechos fundamentales, sin embargo, en este punto se puede hablar de una estructuración paulatina.

Como toda actividad humana importante se hizo necesario que la investigación clínica fuese normada y supervisada. Esta necesidad se hizo fehaciente en la época moderna tras la segunda guerra mundial y la salida a la luz de todos los experimentos que se condujeron con personas; situación que puso en evidencia la necesidad ingente de generar estándares internacionales de protección para los participantes o sujetos en este tipo de protocolos, así como ordenadas, directrices y restricciones encaminadas a guiar el actuar de los especialistas que llevan a cabo estas actividades. Como todo proceso los primeros ordenamientos fueron un tanto laxos respecto de situaciones cuya importancia y necesidad de regulación se hizo evidente conforme los protocolos avanzaban, por ello los ordenamientos que subsiguieron fueron considerando situaciones cada vez más concretas y requisitos cada vez más certeros a cumplir, al menos en el ámbito internacional esa fue la ordenada de actuación.

Con respecto al ámbito local probablemente no se tuvo que atravesar por un proceso tan largo puesto que en algunos casos existen ordenamientos que no guardan una relación de jerarquía respecto del tópico de la salud y aun así son sumamente importantes puesto que para estos ordenamientos el interés principal

radica en el hecho de si efectivamente establecen los estándares necesarios para regular efectivamente la actividad que hoy se conoce como investigación clínica farmacológica.

Actualmente el mundo es globalizado y tiende a la armonización de normas, por ello es importante ver la posibilidad de que se aproveche la legislación internacional como referente de aquellas cuestiones que puedan ser un tanto confusas en la propia, sin que esto signifique eliminar la tendencia a la mejora regulatoria propia, puesto que aún con el apoyo de ordenamientos internacionales pueden existir cuestiones que en materia de investigación clínica no cuenten con la especificidad necesaria para el correcto desarrollo de un protocolo o estudio clínico (estos términos son sinónimos).

El presente trabajo pretende dar pormenor jurídico de la investigación clínica farmacológica enfocándose a los riesgos inherentes que conlleva, así como las pautas de prevención y prosecución sobre los mismos. Lo anterior se realizará estableciendo los conceptos principales y realizando un análisis legal tanto local como internacional, para de esta manera poder focalizar aquellas cuestiones que pudiesen parecer un tanto laxas o insuficientes.

Acompañando lo anterior se expondrán una serie de casos que se espera sirvan de evidencia para denotar que aún con los estándares legales actuales queda mucho trabajo por hacer.

Para finalizar el presente trabajo se dará somera exposición a aquellos campos que recién incursionan en materia de investigación clínica farmacológica y que pueden generar severas controversias acorde a los estándares legales actuales focalizados a la temática que nos atañe; esperando con lo anterior dar razones más que fundadas para exponer la necesidad de volcar la atención al desarrollo regulatorio de las temáticas concomitantes y propias de la investigación clínica farmacológica en cuestión de riesgos.

## Capítulo primero

### Conceptos introductorios

*“Nuestras acciones hablan tanto  
De nosotros como nosotros sobre ellas”  
-George Eliot*

En la historia de la humanidad se han dado infinidad de procesos que traen aparejada la prueba y el error para encontrar la solución a múltiples cuestiones que van desde problemas cotidianos hasta cuestiones sociales y científicas, por lo que, no es extraño que la manera de paliar las enfermedades haya pasado por este proceso; una muestra de lo anterior fue registrada en 1747 en un barco de la corona británica, el médico de abordaje tenía como finalidad descubrir una forma de tratar el escorbuto<sup>1</sup> haciendo uso de la mecánica siguiente; seleccionó un grupo de doce marineros, los dividió en seis grupos con dos integrantes cada uno, a cada grupo le proporcionó un batido que variaba en su composición, uno de los batidos estaba formado por naranjas y limones, el grupo que ingirió dicho batido fue el que se curó.<sup>2</sup>

Históricamente se ha constatado que los remedios encontrados para paliar las dolencias que aquejaban a la humanidad eran más bien resultado de la experiencia, lo que devenía que dichos conocimientos en principio no fueran del todo fiables y estuvieran restringidos geográficamente a áreas generalmente no muy vastas por las dificultades al momento de difundir los mismos; en tanto que en los tiempos contemporáneos estas barreras ya no son problema, razón por la cual al día de hoy toda esta labor entorno a encontrar una forma de tratar las

---

<sup>1</sup> El escorbuto es una enfermedad ocasionada por el déficit de ácido ascórbico, este último es también conocido con el nombre de vitamina C. Rizzi, Milton, “Historia del escorbuto”, *Revista Faso*, Argentina, año 17, número 2, mayo - agosto, p. 7.

<sup>2</sup> European Communication on Research Awareness Needs, *La investigación clínica también te concierne a ti: ¿quieres saber algo más?*, 13 de septiembre de 2013, Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=PrQDYNk4CU0&t=39s>, consultado el 15 de diciembre de 2017.

diversas enfermedades esta concatenada a una serie de estándares y requisitos necesarios al momento de innovar en el ámbito de la salud.

A pesar de que actualmente la investigación en el ámbito de la salud es una materia regulada y sistematizada de una manera nada comparable a sus rudimentarios inicios, no podemos negar que la manera de la cual dispone la ciencia médica para avanzar, al igual que en otras disciplinas, ha sido y es aquella que involucra a la prueba, el error y la ponderación de resultados, esto en forma de investigación para la salud.

El presente capítulo tiene como finalidad sentar conceptos clave en torno a la labor anteriormente descrita, mismos que, en el presente trabajo serán referidos más de una vez, así desarrollados con una profundidad más focalizada en capítulos posteriores del presente trabajo.

## **I.1. Investigación Clínica**

Con base en el Diccionario de la Real Academia Española de la lengua, el término “investigación” puede entenderse como aquella actividad que busca acrecentar el conocimiento, sin que esto conlleve la obtención de aplicaciones prácticas, y, por ende, un beneficio, puesto que la finalidad en sí misma es conocer. En materia de investigación en salud lo anterior no resulta del todo aplicable puesto que, si bien esta tiene como finalidad la obtención de información, esta deberá ser en todo momento adecuadamente justificada por los beneficios que pueda traer consigo, mismos que necesariamente deberán contribuir a cuestiones tales como el conocimiento de procesos biológicos y psicológicos en seres humanos, vínculos entre enfermedad y práctica médica, producción de insumos para la salud, estudio de técnicas y métodos para la prestación de servicios de salud<sup>3</sup>, entre otros.

Por lo tanto, cuando se instrumenta un protocolo en materia de investigación que tenga como finalidad algo de lo mencionado en el párrafo anterior, esto será

---

<sup>3</sup> *cfr.* Ley General de Salud, título quinto, capítulo uno, art. 96.

clasificado como investigación para la salud, y en caso de que esta investigación requiera la participación de seres humanos, para su correcta realización y por ende la consecución de sus objetivos, se denominará investigación clínica.

En este punto es preciso mencionar que antes de poder proceder a realizar investigación en humanos o investigación clínica, se deben realizar pruebas en cultivos celulares (pruebas in vitro) para tener un parámetro de seguridad, mismas cuyos resultados sentaran precedentes para decidir si se procede o no a realizar pruebas en animales, las cuales que se tildan como pruebas preclínicas y también constituyen una fase previa a la investigación clínica.

Las especies de animales usados en investigación preclínica deberán guardar cierta semejanza con el ser humano, por lo que deberán ser mamíferos; dentro de las especies más socorridas se encuentran los conejillos de indias y ratones, lo que puede variar dependiendo la molécula que se busque probar, cuidando en todo momento la cercanía fisiológica con el ser humano.

Las pruebas preclínicas en animales se llevan a cabo para determinar algunos parámetros como los siguientes<sup>4</sup>:

- Estudios toxicológicos: mismos que determinaran la toxicidad aguda, subaguda, crónica, carcinogenicidad, genotoxicidad.
- Estudios de teratogenicidad: teniendo estos por objeto el determinar los efectos del fármaco en el sistema reproductivo, así como en lo que a hormonas sexuales se refiere.

La finalidad de realizar investigación preclínica como una antesala de un protocolo de investigación clínica es que, mediante resultados favorables de la molécula en investigación relacionada con los criterios antes mencionados, así como con características físico – químicas, se tenga suficiente certeza (en la

---

<sup>4</sup> cfr. Ramírez, Herrera; Rocío, Norma Edith; Soto, Ruíz; *Estudios Pre – clínicos y Clínicos*, Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA%20DE%20EXPEDIENTES/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS.pdf>, Consultado el 25 de diciembre de 2017.

medida de lo posible) de la seguridad de la molécula para su administración en el ser humano<sup>5</sup>.

## **I.2. Investigación Farmacológica**

Hoy en día alrededor del mundo se realiza gran cantidad de investigación en materia de salud en lo que a medicamentos se refiere; la aprobación de un fármaco para su venta al público en general está ligada a una serie de pruebas y requerimientos que son tildados como investigación clínica farmacológica.

Investigación clínica farmacológica también puede tomarse desde su objeto de estudio como se observa en la siguiente definición:

Es la disciplina médica que estudia la farmacodinamia y la farmacocinética de los fármacos en humanos, incluyendo sus efectos terapéuticos y adversos, así como los riesgos que acompañan su empleo. La farmacología clínica es el puente entre las ciencias básicas y la terapéutica clínica; el farmacólogo clínico es el responsable de realizar los estudios que evidencian la seguridad y la eficacia de los fármacos en la especie humana. (Magos Guerrero, Gil Alfonso y Lorenzana Jiménez, Marte, 2009: 260).

De la definición anterior podemos notar que la finalidad específica de la investigación clínica farmacológica es estudiar a fondo las características de un fármaco en el humano para tener evidencia fehaciente al momento de determinar si un medicamento es seguro y eficaz.

Acorde con la legislación mexicana la investigación farmacológica clínica es aquella que deberá llevarse a cabo para obtener información de medicamentos de los que aún no se tenga registro en el país, así como de aquellos que cuenten con registro, pero se busque explorar nuevas modalidades del mismo como pueden ser dosis, formas farmacéuticas, sinergias con otros medicamentos, entre otras.<sup>6</sup>

---

<sup>5</sup> *cfr.* RIS, 2014, título tercero, capítulo dos, art. 67.

<sup>6</sup> *cfr.* RIS, título tercero, capítulo dos, art. 65.

La investigación clínica farmacológica será una sucesión de cuatro fases mismas que se diferencian por la finalidad que guardan, la calidad de salud o enfermedad de quienes participan en dicha fase y la cantidad de personas que se requieren enrolar para dar por válidos los resultados obtenidos.

La fase I del ensayo clínico se realiza generalmente en voluntarios sanos, en grupos que no sobrepasan las decenas y los estudios se centran en determinar la farmacocinética de la molécula<sup>7</sup>.

La fase II de los ensayos clínicos está orientada a determinar la eficacia de la molécula en relación con la patología a la cual está dirigida<sup>8</sup>, se divide en:<sup>9</sup>

- Fase IIa que puede enfocarse en determinar la dosis del fármaco más prudente que debe ser administrada al paciente; son ensayos clínicos “piloto”.
- Fase IIb tienen la misma finalidad en lo que respecta a demostrar la eficacia de un fármaco sin embargo por la manera en la que están estructurados se puede decir que son más rigurosos en lo que a demostrar la eficacia respecta; se les tilda estudios “pivote”.

Como se pudo observar las primeras dos fases de un ensayo clínico buscan determinar si la molécula es segura<sup>10</sup>, en la primera fase colaboran decenas de sujetos sanos, en tanto que en la fase dos se investiga con centenas de voluntarios enfermos.

---

<sup>7</sup> *cfr.* Ramírez Herrera, Rocío; Norma Edith, Soto Ruíz, *Estudios Pre – clínicos y Clínicos, op. cit.*

<sup>8</sup> *cfr.* Magos Guerrero, Gil Alfonso; Lorenzana Jiménez, Marte; “Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos”, *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, México, Vol. 52, No. 6, Noviembre – Diciembre, 2009, pp. 261 – 262.

<sup>9</sup> *cfr.* Ramírez Herrera, Rocío; Norma Edith, Soto Ruíz, *Estudios Pre – clínicos y Clínicos, op. cit.*

<sup>10</sup> *cfr.* U.S. Department of Health and Human Services, *¿Que son los ensayos clínicos?*, 8 de marzo de 2017, Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=U8Wti3PhKN8>, Consultado el 1 de enero de 2018.

En la tercera fase se busca determinar si la molécula es eficaz a una escala masiva al momento de tratar la patología sobre la que se busca tener efecto<sup>11</sup>, por ello para esta fase se requiere que colaboren millares de voluntarios enfermos.

En la cuarta fase la molécula en forma de medicamento ya ha salido al mercado por lo que se requiere de una constante vigilancia; es preciso considerar que el comportamiento de una molécula solo puede ser observado en su totalidad cuando ya está al alcance de la población en general, porque la variación genética entre persona y persona permite ver expresiones no esperadas de la molécula.

Para efectos de la legislación sanitaria en México las fases se conciben concretamente de la siguiente forma.

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;

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;

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, y

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. (RIS, Artículo 66)

Resulta importante destacar que la finalidad de esta serie de pruebas será en todo momento comprobar las características de calidad, seguridad y eficacia con las que debe contar un medicamento; las cuales deberán ser respaldadas y

---

<sup>11</sup> *Idem.*

documentadas para eventualmente integrar un expediente clínico que será evaluado por la autoridad sanitaria correspondiente; misma que dará fe de la fiabilidad de dicha información y por ende de las tres características necesarias e importantes, calidad, seguridad y eficacia. Sin embargo, la forma en la que es llevada la investigación clínica farmacológica en medicamentos innovadores y medicamentos genéricos tiene ligeras variaciones.

### **I.2.1. Investigación farmacológica en medicamentos de patente**

En el argot farmacéutico el término “medicamentos de patente” es comúnmente usado para referirse a medicamentos innovadores, sin embargo, éste puede ser catalogado como un error en la concepción o una confusión de los términos, debido a que una patente es el derecho de exclusividad que otorga la autoridad correspondiente (en este caso el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial)<sup>12</sup> sobre una invención dentro de los parámetros establecidos en la Ley de la Propiedad Industrial.

Acorde con lo mencionado por María Narváez Tijerina en su libro “El sistema Mexicano de Propiedad Industrial” en su capítulo V dedicado a Invenciones, una patente es un documento que expide el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) a través del cual se garantiza la exclusividad sobre la explotación de un invento determinado.<sup>13</sup>

Ahora bien, una patente en lo que a medicamentos respecta puede ser otorgada por aspectos tales como la molécula (principio activo) si ésta en sí misma es innovadora (patente de producto), la indicación farmacéutica (patente de uso), o la innovación en la forma de producir el medicamento (patente de proceso), razón por la cual en estricto sentido se puede considerar que todo medicamento

---

<sup>12</sup> *cfr.* Secretaría de Economía, *¿Qué es una patente y en dónde tramitarla?*, Disponible en: <https://www.gob.mx/se/articulos/que-es-una-patente-y-en-donde-tramitarla>, Consultado el 24 de enero de 2018.

<sup>13</sup> Narváez Tijerina María, *El sistema mexicano de propiedad industrial*, Monterrey, Nuevo León, Departamento de comunicación de la universidad regiomontana, 2008, p. 47.

innovador es un medicamento de patente sin embargo no necesariamente todo medicamento de patente es un medicamento innovador.

Por su parte un medicamento estrictamente innovador será aquel que tenga como principio activo una molécula nueva, siendo una sustancia que para el momento de comenzar el protocolo de investigación aún no está autorizada para su uso en el país, así mismo no se ha comprobado su calidad, seguridad y eficacia.<sup>14</sup>

Aún con todo lo anterior el punto queda sujeto a una gran cantidad de discusión a causa de que es posible disertar sobre la exactitud de lo que se plantea como molécula nueva y entidad molecular nueva, sin embargo, por la extensión y temática del presente trabajo no se entrara al análisis minucioso de lo anterior.

Para efectos del presente trabajo se tomará como medicamento innovador o medicamento de patente, la definición orientada al “medicamento en investigación” establecida en la norma oficial mexicana 059, misma que a continuación se cita.

Medicamentos en investigación, a la forma farmacéutica de un fármaco, un producto biológico, respecto del cual no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no se hayan distribuido en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las autorizadas, incluyendo su empleo en combinaciones. (NOM 059, numeral 3.77)

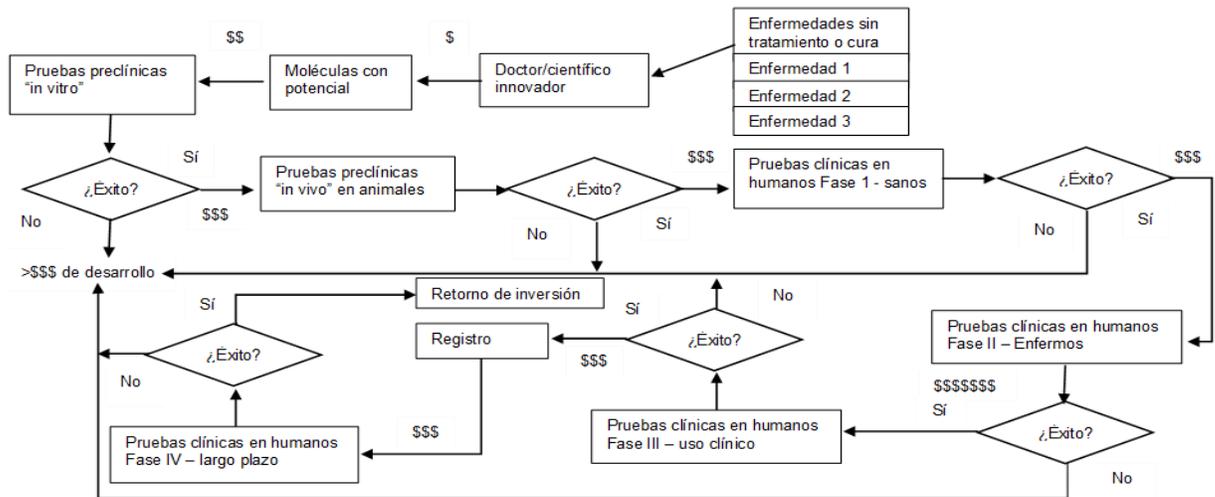
Una vez establecido el término anterior resulta importante el hacer la acotación de que un medicamento de este tipo comenzará como una molécula con potencial farmacéutico, misma que se someterá a pruebas *in vitro*, pruebas preclínicas y posteriormente a tres de las fases que componen la investigación clínica farmacológica, una vez cumplimentado todo lo anterior mediante el sometimiento del dossier a la autoridad correspondiente esta dictaminara si se otorga o no el

---

<sup>14</sup> *cfr.* Reglamento de Insumos para la Salud, art. 2, fracción XV.

registro del medicamento, en caso de que la respuesta sea afirmativa, durante el tiempo que el medicamento esté en el mercado se debe establecer una vigilancia correspondiente a la fase cuatro en investigación farmacológica.

A grandes rasgos la investigación clínica farmacológica para medicamentos innovadores es llevada acorde al siguiente diagrama de flujo tomado del libro “La propiedad y la investigación Farmacéutica, del cual el coordinador es Hugo Carrasco Soulé.<sup>15</sup>



Es preciso hacer acotación de que la patente es registrada desde la molécula con potencial farmacéutico, por lo que la duración de ésta estará en todo momento corriendo durante la realización de las pruebas clínicas conducentes. De la misma manera no todas las moléculas con potencial farmacéutico obtienen el registro tras la realización de dichas pruebas, por lo cual el riesgo financiero es importante.

### 1.2.2. Investigación farmacológica en medicamentos genéricos

En lo que respecta a los medicamentos genéricos estos serán aquellos que tienen la misma sustancia activa, concentración, forma farmacéutica, vía de

<sup>15</sup> Carrasco Soulé, Hugo (coord.) *La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica*, México, Porrúa – UNAM, 2012, p. 5.

administración, así como todos los aspectos que respalden la calidad, seguridad y eficacia del medicamento que toman como referencia (medicamento innovador) Y que ha comprobado dicha igualdad mediante las pruebas establecidas en la normativa conducente<sup>16</sup> es preciso mencionar que el medicamento que se tome como referencia deberá contar con el registro sanitario conducente.

Resulta importante la acotación de que la bioequivalencia de medicamentos que aspiran a ser genéricos de un medicamento de referencia, se comprueba de distintas maneras esto acorde al Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos<sup>17</sup>, mismo que toma de referencia el catálogo de especialidades farmacéuticas que pueden incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos.

El acuerdo mencionado contiene los criterios utilizados para determinar qué tipo de prueba será necesaria para demostrar la debida intercambiabilidad de un medicamento genérico.

El primer criterio, identificado con la letra “A”, corresponde a medicamentos que no requieren ser sometidos a pruebas de bioequivalencia o intercambiabilidad; la letra “B” se refiere a medicamentos que requieren de una prueba de perfil de disolución; en tanto que la letra “C”, es destinada para el tercer criterio, conforme al cual se requieren diferentes pruebas en las que es necesaria la participación de sujetos humanos.<sup>18</sup>

Como fue mencionado en el párrafo anterior, las pruebas de bioequivalencia o biodisponibilidad mismas que incluyen la participación de sujetos humanos, solo son un requisito para algunos medicamentos genéricos, de más está decir que se llevaran a cabo acorde a la legislación en materia de salubridad orientada a investigación clínica farmacológica conducente, sin embargo en comparación las

---

<sup>16</sup> *cfr.* Reglamento de insumos para la salud, art. 2, fracción XIV.

<sup>17</sup> Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos, Disponible en [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5497684&fecha=19/09/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5497684&fecha=19/09/2017), Consultado el 27 de enero de 2018.

<sup>18</sup> *Idem.*

pruebas para un medicamento innovador éstas pueden ser consideradas más sencillas, ejemplo de ello es que el número de voluntarios no deberá ser menor a 12 acorde a lo enunciado en el numeral 8.5.2 de la NOM 177 SSA 1 de 2013 misma que enuncia los criterios de intercambiabilidad de medicamentos, es importante notar que a pesar del mínimo enunciado anteriormente el cálculo final de la muestra deberá ser respecto del cálculo de la significancia o bibliografía internacionalmente reconocida acorde a lo establecido en la misma norma oficial mexicana.

El siguiente diagrama se puede encontrar en el libro que lleva por título “La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica” y tiene por objetivo describir de una manera somera el proceso para demostrar bioequivalencia en un medicamento genérico.<sup>19</sup>



Como se puede ver en el diagrama anterior el proceso aparejado a la bioequivalencia de un medicamento genérico es bastante más sencillo que aquel que debe presentarse en un medicamento innovador en lo que a la obtención del registro sanitario respecta.

### **I.3. Calidad de paciente y voluntario**

Actualmente la legislación mexicana hace un distingo en lo que a la calidad del paciente se refiere, pues establece una diferencia entre aquéllos pacientes que

<sup>19</sup> Carrasco Soulé, Hugo (coord.) *La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica, op. cit.*, p. 6.

son usuarios de servicios de atención médica que no necesitan hospitalización, a los que el reglamento de la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica en su artículo 6 fracción IV denomina como pacientes ambulatorios<sup>20</sup>; y los pacientes que ameritan de un internamiento en un establecimiento para la atención médica, mismos que no se encuentran definidos en el reglamento de la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica.

Para efecto del presente trabajo se entenderá por paciente aquella persona que recibe atención médica, siendo esta última un conjunto de servicios que se brindan con miras a proteger, promover y restaurar la salud, en el caso de enfermos en situación terminal se consideran los cuidados paliativos dentro de esta atención médica<sup>21</sup>.

En lo que respecta al voluntario éste será la persona que voluntariamente aceptará participar en el desarrollo de un protocolo de investigación clínica, mismo que será aceptado siempre y cuando cumpla con los criterios de inclusión del protocolo, así como las acotaciones específicas en caso de que sea parte de un grupo vulnerable o subordinado.

El voluntario o sujeto de investigación podrá ser una persona sana o un paciente que esté siendo tratado de alguna afección (esto dependerá de la fase del ensayo clínico) que otorga personalmente o a través de su representante legal (esto para el caso de menores y personas que no pueden actuar por si mismas) su consentimiento por escrito para que se le practiquen los procedimientos intrínsecos al ensayo clínico<sup>22</sup>.

En cuanto a la calidad de paciente y voluntario estas pueden o no ser independientes; en la primera fase de investigación clínica farmacológica se puede trabajar en el supuesto de que el voluntario es una persona sana (lo cual tiene sus

---

<sup>20</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica, art. 6, fracción IV.

<sup>21</sup> *Ibidem.* fracción I.

<sup>22</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 012 ssa3 2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 4.21.

excepciones), en la segunda y tercera fase el medicamento en investigación debe ser administrado a grupos de pacientes con una afección directamente relacionada a la indicación terapéutica que se busca comprobar, razón por la que se podría decir que la calidad de paciente y voluntario obligatoriamente se reúnen en una sola persona en las fases posteriores a la primera.

En lo que respecta a la cuarta fase en investigación clínica farmacológica ya no resulta correcto aplicar el término voluntario a la persona que hace uso del medicamento puesto que en este ya ha sido liberado al mercado y por ende para ser adquirido y usado no se deberá firmar un consentimiento sino más bien observar los requisitos para su adquisición que dependerán de la fracción que se le dé al medicamento acorde con el artículo 226 de la Ley General de Salud (LGS), por lo que solo se puede hablar de una calidad de paciente.

A continuación, se agrega una tabla descriptiva para los términos de paciente y voluntario presentes en las distintas en investigación clínica farmacológica.

Fase	Finalidad	Calidad de paciente o voluntario
<b>Primera Fase</b>	Busca probar la seguridad de la molécula en sujetos sanos.	Al ser pacientes sanos en la mayoría de las ocasiones solo se puede hablar de la figura del voluntario.
<b>Segunda Fase</b>	Busca probar la seguridad y eficacia en grupos pequeños de sujetos enfermos.	Al ser sujetos enfermos la calidad de paciente y voluntario se reúnen en una sola persona.
<b>Tercera Fase</b>	Busca probar seguridad y eficacia de la molécula en grupos grandes de sujetos enfermos.	Al ser sujetos enfermos la calidad de paciente y voluntario se reúnen en una sola persona.

<b>Cuarta Fase</b>	Da una constante vigilancia del comportamiento del medicamento en público en general.	La calidad de voluntario ya no se aplica, se puede hablar únicamente de paciente.
--------------------	---	---

Es importante mencionar que en lo que respecta a aquellos voluntarios (y pacientes) que formen parte de grupos vulnerables (grupos que por sus características intrínsecas están en una situación de desventaja o en mayor riesgo) o subordinados (grupos cuya voluntad pueda verse viciada por una figura de autoridad), las definiciones mencionadas les son aplicables sin embargo al momento de su inclusión, participación o separación en lo que al desarrollo del protocolo respecta se deberán observar acotaciones especiales, en un apartado posterior se hará un análisis de dichas directrices adicionales.

#### **I.4. Riesgos de Índole Médica**

En cuestiones médicas todos los actores involucrados están sujetos a una serie de riesgos y situaciones variadas que pueden acarrear problemas de distintos tipos, como pueden ser, a manera de ejemplo, el caso de diversas infecciones nosocomiales<sup>23</sup>, a las que tanto el médico como el paciente se encuentran expuestos en una institución hospitalaria; o el riesgo del médico de enfrentar controversias legales a causa del paciente, mismas que pueden ser de índole civil, penal, administrativa e incluso laboral<sup>24</sup>, los riesgos que puede enfrentar el paciente como consecuencia intrínseca de su tratamiento o

---

<sup>23</sup> La infección hospitalaria (IH) o nosocomial es la que se adquiere en el hospital u otro servicio de salud, es decir que no estaba presente ni en período de incubación cuando el paciente ingresó a dicho centro. Macedo, M; J, Blanco, *Infecciones Hospitalarias*, s.e., s.a. pp. 245 – 254, Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/infeccioneshospitalarias.pdf>. Consultado el 14 de febrero de 2018.

<sup>24</sup> Carrillo Fabela, Luz María, *La responsabilidad profesional del médico en México*, sexta edición, México, Editorial Porrúa, 2009, pp. 5 - 6.

intervenciones que requiera así como aquellas que son producidas por una mala práctica médica, que puede entenderse como la omisión de lo señalado en *la lex artis* o normas que rigen el ejercicio de un profesional de la salud.<sup>25</sup>

A la par de los escenarios anteriormente planteados en el aspecto de la investigación clínica los riesgos son algo intrínseco, si bien es obligatorio que antes de proceder a la realización de ensayos en seres humanos las posibles consecuencias negativas de una nueva molécula sean localizadas con pruebas realizadas *In vitro* y pruebas en animales, es también un hecho de que si bien estas pruebas proporcionan un panorama del comportamiento esperado del nuevo fármaco no describen todos los escenarios posibles. Por poner un ejemplo, las pruebas en animales (gracias a la cercanía de las especies con el ser humano usadas) permiten ver los posibles efectos adversos o la toxicidad de un fármaco, pero es meramente un indicio, una vez administrado el fármaco en humanos el comportamiento se puede desviar bastante de aquel que se observó en animales, a causa de esto es posible ver una razón de porque los ensayos clínicos en lo que a sus etapas respecta y el número de voluntarios involucrados se comportan de manera escalonada.

Para efectos del presente escrito se considerarán únicamente aquellos riesgos intrínsecos a los que se exponen los voluntarios durante su participación en un ensayo clínico, por lo que se deberá entender como riesgo a la probabilidad de que el voluntario sufra un demérito en su salud como consecuencia del estudio del que formo parte, independientemente de si esta ocurre inmediatamente, o no<sup>26</sup>.

Tal es la importancia del ámbito de riesgos dentro de un ensayo clínico que la clasificación de los ensayos clínicos puede ir directamente orientada a dicho tópico, ejemplo de esto es lo establecido en el artículo 17 del RIS, misma que se divide en tres tipos de investigación que a continuación se analizan.

---

<sup>25</sup> *cfr.* Bañuelos, Nicolás, *La Mala Práctica*, CONAMED, Disponible en: [http://www.conamed.gob.mx/comisiones\\_estatales/coesamed\\_nayarit/publicaciones/pdf/mala\\_practica.pdf](http://www.conamed.gob.mx/comisiones_estatales/coesamed_nayarit/publicaciones/pdf/mala_practica.pdf), Consultado el 15 de febrero de 2018, p. 1.

<sup>26</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo primero, art. 17.

La clasificación antes mencionada se estructura de la siguiente manera:

En primer lugar, esta aquella investigación que no tiene un riesgo aparejado para el voluntario a causa de que no hay alguna intervención biológica en el individuo, puesto que se basan meramente en una revisión de índole documental de informes, expedientes clínicos, etc. Ahora bien, es probable que el hecho de que no exista intervención en el individuo posibilita que este tipo de investigación se considere sin riesgo, no obstante, hay que ser cautos en este punto puesto que pueden haber otros aspectos que probablemente vulneren la esfera jurídica del individuo, como son aquellos tópicos aparejados a datos personales y datos personales sensibles, por ello no es viable dar por sentado que este tipo de investigación está exenta de toda posibilidad de vulnerar al sujeto de investigación, en caso de que no esté anonimizado.

El segundo punto de la clasificación se refiere a aquellos protocolos que tienen aparejado un riesgo mínimo, esto porque las intervenciones en el voluntario serán generalmente de un carácter no invasivo, como pueden ser pruebas de rutina como tomar la masa del voluntario o pruebas de agudeza visual o auditiva, dentro de este tipo de investigación también se puede realizar la colecta de excretas y secreciones, saliva y una cantidad establecida de tejido sanguíneo. Dentro de este tipo de investigación también se engloba la prueba de medicamentos autorizados para su venta, siempre y cuando se respeten las dosis y vías de administración aparejadas a la autorización.

Por último esta la investigación con riesgo mayor al mínimo, en este tipo de investigaciones se incluyen procesos que traen una posibilidad factible de afectar al sujeto, por lo cual se engloban algunos estudios invasivos como son aquellos que se apoyan en radiología y microondas, asimismo también se incluyen aquellos ensayos con medicamentos que no cuentan con autorización en el país o aquellos que si bien cuentan con autorización, se busca usar una dosis o vía de administración diferente a la aprobada.

Acorde a la clasificación anterior, la única investigación que no conlleva riesgo (en su concepción orientada a la salud) alguno es aquella en la que no existe un contacto directo con los voluntarios puesto que esta es meramente documental.

De ahí en más toda investigación que requiera un contacto con voluntarios y pacientes implica un riesgo en sí misma, ejemplo de este último panorama es la investigación clínica farmacológica.

### **I.5. Daños o percances (Eventos adversos)**

Como se examinó en el apartado anterior el riesgo representa una posibilidad de que el voluntario o paciente sufra un demerito como consecuencia de su participación en un ensayo clínico ahora bien el daño es la materialización u ocurrencia de esta probabilidad.

En el campo de investigación clínica serán considerados todos los percances que ocurran en el desarrollo del ensayo, así como otros que se deriven de una interrupción anticipada de la toma del medicamento por causas que no sean atribuibles al voluntario o paciente<sup>27</sup>, a grandes rasgos estos deberán ser considerados hasta que se tenga certeza de que no existe una relación causal entre cualquier detrimento y la investigación de la que el voluntario tomo parte<sup>28</sup>.

El tópico de daño cobra especial importancia a causa de que es un factor total que tomar en cuenta al momento de instrumentar y ejecutar un ensayo clínico, así mismo múltiples pautas pueden incluso llevar a la terminación anticipada del ensayo, a la par de lo anterior el daño conlleva una serie de obligaciones y derechos de voluntarios, pacientes, investigadores, institución y patrocinador.

### **I.6. Comités de investigación (Comités de bioseguridad, investigación y ética en investigación)**

Las instituciones públicas o establecimientos privados donde se lleve a cabo investigación para la salud en seres humanos deberán contar con un conglomerado de especialistas encargados de aprobar y vigilar que los ensayos

---

<sup>27</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 012 ssa3 2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 7.2, inciso b.

<sup>28</sup> *Ibidem.* numeral 11.2.

clínicos en todo momento se lleven a cabo sobre las directrices legales, éticas y científicas conducentes.<sup>29</sup>

Atendiendo a la generalidad estos comités deberán estar constituidos por especialistas cuya especialidad esté relacionada al tópico del ensayo clínico, especialistas de otra área, usuarios y personas de la sociedad en general<sup>30</sup>, lo anterior para generar un grupo multidisciplinario y con puntos de vista variados y en ciertos casos contrapuestos.

Se requieren tres tipos de comités en todo establecimiento o institución que tenga como finalidad la realización de investigación en seres humanos<sup>31</sup>, mismos de los que a continuación se da pormenor.

Comité de bioseguridad, es el comité encargado de aprobar y supervisar el uso de radiación e ingeniería genética en los procedimientos del ensayo que se lleven a cabo en el voluntario<sup>32</sup>, es importante notar que por su naturaleza se encargara de supervisar cuestiones meramente orientadas a que los procesos antes mencionados se lleven de la manera correcta según los procedimientos establecidos.

La labor de este comité se realizará a través de la revisión de las instalaciones, materiales, así como los métodos que se utilizaran en la consecución del ensayo clínico, todo esto para resguardar la integridad física del personal de la institución o establecimiento y de los voluntarios que formaran parte del protocolo, así como de la comunidad y el medio ambiente en los casos que se requiera.<sup>33</sup>

Comité de Investigación, es el encargado de aprobar, supervisar y emitir recomendaciones sobre tópicos de carácter científico orientados a la instrumentación de protocolos de investigación<sup>34</sup>, en lo que respecta calidad

---

<sup>29</sup> *Ibidem.* numeral 4.4.

<sup>30</sup> *Ibidem.* numeral 9.11

<sup>31</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título quinto, capítulo Único, art. 99.

<sup>32</sup> *Ibidem.* título quinto, capítulo único, art. 99, fracción II.

<sup>33</sup> *Ibidem.* título quinto, capítulo único, art. 110.

<sup>34</sup> *cfr.* NOM 177, 2013, Numeral 4.19.

técnica y mérito científico<sup>35</sup>, este comité se encarga meramente de pautas orientadas a la metodología científica del ensayo clínico.

El comité de ética en investigación se encarga de todas aquellas cuestiones relacionadas a ponderación de riesgo – beneficio, consentimiento informado, así como cualquier otra de índole ético – legal, que garanticen una protección suficiente a los derechos e integridad de los voluntarios participantes en ensayos clínicos.<sup>36</sup>

Para todo lo relacionado al presente escrito el comité de ética en investigación resulta trascendental, por lo que en apartados posteriores se analizara a detalle necesario esta figura por lo que respecta a organización, trasfondo histórico y pormenor de sus funciones.

## **I.7. Consentimiento informado**

El consentimiento informado constituye un derecho tanto de pacientes en relación con el tratamiento que les será administrado, así como de voluntarios en materia de investigación clínica respecto del protocolo del que formaran parte, el trasfondo histórico de esta figura se remonta a sucesos acaecidos en la Segunda Guerra Mundial, después de la cual, en el Código de Núremberg, se estableció como requisito esencial de la investigación de seres humanos, el hecho indispensable de contar con el consentimiento voluntario del sujeto participante.

En el ámbito de la investigación clínica y trabajando bajo el supuesto de que la participación deber ser voluntaria e informada se requiere se recabe del sujeto de investigación (voluntario) un documento llamado carta de consentimiento informado o consentimiento informado que ampare lo anterior, por lo que para efectos conducentes el consentimiento informado es el documento escrito a través del cual el voluntario o su representante legal (solo en casos especiales), expresa su voluntad de ser parte en el desarrollo del ensayo clínico con pleno

---

<sup>35</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título quinto, capítulo único, art. 111.

<sup>36</sup> *Ibidem.* título quinto, capítulo único, art. 109.

conocimiento de los procedimientos a los cuales se verá sometido y los riesgos que estos traen consigo.<sup>37</sup>

Al respecto, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) por sus siglas en inglés, ha definido al consentimiento informado como la decisión de participar en una investigación, tomada por un individuo competente que ha recibido la información necesaria, la ha comprendido adecuadamente y la ha considerado. Toma la decisión sin haber sido sometido a coerción, intimidación, influencias o incentivos indebidos.<sup>38</sup>

Cabe mencionar que el consentimiento informado deberá ser verificado por el comité de ética en investigación, ya que debe cumplir con requisitos mínimos como un vocabulario entendible, cuestiones que se analizaran a profundidad en apartados posteriores; sin embargo es importante mencionar que el comité de ética en investigación acorde a la Guía Nacional para la integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación, documento publicado por CONBIOETICA en su página 8<sup>39</sup>, es establecido como el organismo responsable de formular las recomendaciones de carácter ético que consideren procedentes en lo que respecta a protocolos de investigación en seres humanos.

Es importante destacar que para la participación de aquellos voluntarios que no puedan proporcionar su consentimiento legal como pueden ser menores o incapaces, se debe obtener su beneplácito respecto de los procedimientos aparejados al ensayo del que formara parte<sup>40</sup> explicándoles con medios entendibles dichos procedimientos; sin embargo, a causa de que el sujeto no tiene pleno ejercicio de sus facultades esta figura no es un consentimiento, esta se

---

<sup>37</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, art. 20.

<sup>38</sup> Instituto Nacional de Salud Pública, *Consentimiento informado*, s.e., s.f., p.1, Disponible en: <https://www.insp.mx/insp-cei/consentimiento-informado.html>, Consultado el 28 de febrero de 2018.

<sup>39</sup> Conbioetica, *Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación*, Secretaría de salud, 5ta edición, 2016, pp. 8, Disponible en: [http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/registrocomites/Guia\\_CEI\\_paginada\\_con\\_forros.pdf](http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/registrocomites/Guia_CEI_paginada_con_forros.pdf), Consultado el 1 de marzo de 2018.

<sup>40</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo III, art. 37.

conoce como asentimiento informado; como acotación en México no hay criterios claros en cuanto a cómo obtenerlo o estructurarlo, estos aspectos se dejan al criterio del comité de ética en investigación, pudiendo este último incluso prescindir del mismo.

## **I.8. Investigador principal**

El llevar a cabo un protocolo de investigación clínica farmacológica implica el trabajo y supervisión de una cantidad considerable de profesionales de la salud, mismos que deberán estar a cargo de un investigador principal.

Este investigador principal es la persona a la que la autoridad le da la aprobación respecto de un protocolo, bajo el entendido de que es responsable de conducir, coordinar y vigilar todos los aspectos aparejados al desarrollo del ensayo clínico.<sup>41</sup>

Dentro de los requisitos que un profesional debe cubrir para ser investigador principal, este debe ser un profesional de la salud, con capacitación y experiencia demostrable y suficiente en lo que a la temática del ensayo clínico se refiere, así como la conducción de este<sup>42</sup>, esto adquiere especial relevancia cuando se trae a colación el hecho de que el investigador principal tiene a su cargo tareas que resultan torales para la realización del ensayo.

Dentro las actividades que realizara el investigador principal se encuentran, elaborar y someter el protocolo del estudio, verificar que la inclusión de voluntarios sea en los parámetros establecidos, supervisar la obtención del consentimiento informado, etc.<sup>43</sup>

---

<sup>41</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 012 ssa3 2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 4.13.

<sup>42</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 177 ssa1 2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad, numeral 10.2.3.1.

<sup>43</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 012 ssa3 2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 10.

Como se puede observar la labor del investigador principal resulta trascendental, así mismo tiene a su cargo responsabilidades que resultan importantes para la temática tratada en el presente escrito.

### **I.9. Patrocinador**

La innovación en materia farmacéutica es una actividad que si bien puede obtener grandes rendimientos trae consigo inversiones considerables, por lo cual se requiere que aquel interesado en la realización de un protocolo de investigación clínica pueda afrontar todos los gastos tanto en materia de instrumentación del ensayo como son pagos a la institución o establecimiento, insumos de voluntarios y pagos al personal que realizaran labores para la correcta consecución del protocolo, como son el investigador principal, comités, etc. Así como todos aquellos que no están previstos en primer lugar, como pueden ser indemnizaciones y costos de tratamiento del voluntario.

Concretamente el patrocinador será aquella persona que expresa por escrito su aceptación respecto de financiar un protocolo de investigación<sup>44</sup>, en el campo de la practica el patrocinador mediante la firma de contratos establece todos los vínculos jurídicos necesarios (tanto derechos y obligaciones) para llevar a cabo el protocolo, es decir, se firma un contrato con el sitio (institución o establecimiento), con el investigador, el sitio y con el comité de ética.

### **I.10. Patente**

Hoy en día el ámbito de la innovación trae consigo la búsqueda de protección sobre aquello a lo que se ha llegado, para dicha finalidad existen distintas figuras en el ámbito del derecho que cumplen con la finalidad de brindar protección, sin embargo para elegir y aplicar la correcta se deben contemplar factores como la naturaleza del bien en sí, puesto que no es lo mismo el proteger una nueva variedad vegetal que una maquina novedosa para la siembra de dichas semillas,

---

<sup>44</sup> *Ibidem.* numeral 4.18.

aunque estos dos pueden ser destinados al uso en conjunto, (nótese que la semilla es protegida mediante derecho de obtentor y la maquina mediante una patente).

A la par de lo anterior también es necesario observar en la medida de lo posible aquello que se desea con dicha protección, por ejemplo, la figura del secreto industrial entendido como “toda información de aplicación industrial o comercial que guarde una persona física o moral con carácter confidencial, que le signifique obtener o mantener una ventaja competitiva o económica frente a terceros en la realización de actividades económicas”<sup>45</sup> tiene sobradas ventajas al momento de la comercialización por su exclusividad en el mercado, puesto que, el secreto industrial tiene una vigencia ilimitada, un ejemplo de lo anterior lo podemos observar comúnmente con la bebida *Coca - cola* la cual desde su invención en 1886 a la fecha se vende en poco más de 200 países, en los cuales ocupa un lugar privilegiado puesto que goza de una exclusividad absoluta en cuanto a su fórmula<sup>46</sup>.

Ahora bien, si contraponemos el hecho de que una patente solo otorga una protección únicamente por veinte años improrrogables, razón por la cual no va a proporcionar esa exclusividad tan amplia, entonces ¿por qué no utilizar esta figura para todo tipo de invenciones?, La respuesta a lo anterior estriba en el hecho de que el secreto industrial requiere ser secreto en sí mismo, por lo que, el particular debe tomar todas las medidas conducentes para su resguardo, ya que si este se revela al público podrá ser utilizado sin mayor contemplación, siguiendo la idea anterior es importante notar que no todos los bienes pueden ser comercializados en la población sin que se tenga certeza de su composición, ejemplo de esto son los medicamentos por lo que esta figura simplemente no resulta procedente ni viable para fármacos.

---

<sup>45</sup> Ley de la Propiedad Industrial, art. 82.

<sup>46</sup> *cf.* Alto nivel, *Coca cola y el secreto industrial*, 12 de marzo de 2011, Disponible en: <https://www.altonivel.com.mx/empresas/negocios/8734-coca-cola-y-el-secreto-industrial/>, Consultado el 2 de marzo de 2018.

Ahora bien al ser la patente la única figura de protección industrial en lo que a fármacos respecta, bajo el entendido de que los aspectos intrínsecos tales como la formulación, más allá de ser públicos y estar debidamente registrados también deben ser comprobados, es prudente hacer mención de que a grandes rasgos una patente es un derecho de exclusividad temporal sobre la explotación de un determinado bien o forma de producir dicho bien, teniendo como patentable todo aquello que es teniendo aplicación industrial, es resultado de la actividad inventiva, con ciertas excepciones las cuales en grandes rasgos se podrían decir se constriñen a seres vivos y las partes que los componen<sup>47</sup>.

Como corolario es importante destacar que las patentes podrán ser sobre todos los campos de la tecnología siempre, y al momento de su solicitud no se deberá hacer discriminación alguna por dicha cuestión o el lugar de la invención<sup>48</sup> esto último refiriéndose al país ya que como se hará evidente el presente trabajo el proceso de innovación e investigación farmacéutico tiene mucho de internacional.

Un aspecto concatenado a una patente que resulta de suma importancia lo constituyen las reivindicaciones o *claims*, de la misma puesto que estas describen la característica que se busca proteger del producto o proceso<sup>49</sup>, en cuestiones de medicamentos es importante destacar que acorde con la Ley de la Propiedad Industrial en la legislación mexicana específicamente las reivindicaciones pueden ser de los siguientes tipos:

Artículo 45.- Una misma solicitud de patente podrá contener:  
I.- Las reivindicaciones de un producto determinado y las relativas a procesos especialmente concebidos para su fabricación o utilización;

---

<sup>47</sup> *cfr.* Ley de la Propiedad Industrial, art. 16.

<sup>48</sup> *cfr.* Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio, sección 5, art. 27, subsección 1.

<sup>49</sup> *cfr.* Ley de la Propiedad Industrial, art. 12, fracción V.

II.- Las reivindicaciones de un proceso determinado y las relativas a un aparato o a un medio especialmente concebido para su aplicación, y

III.- Las reivindicaciones de un producto determinado y las de un proceso especialmente concebido para su fabricación y de un aparato o un medio especialmente concebido para su aplicación. (LPI, artículo 45)

En el ámbito farmacéutico bien vale la pena hacer algunas acotaciones al respecto, las patentes de producto pueden tener reivindicaciones orientadas a protección de fármacos o principios activos, vehículos adyuvantes o excipientes, formulación, compuestos precursores para la síntesis del fármaco, metabolitos, etc.<sup>50</sup>

Lo anterior posibilita que un solo compuesto tenga múltiples patentes, mismas que pueden o no estar vigentes al mismo tiempo, cuyas reivindicaciones están dirigidas a diferentes finalidades, por ejemplo, mientras que el fármaco dulaglutida en su patente de composición farmacéutica se describe como:

Una formulación de solución estable que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de fusión GLP-1-Fc en solución amortiguadora de citrato con polisorbato-80 en el intervalo de 0.01% hasta 0.05% (p/v), manitol en el intervalo de 4.3 hasta 5.0% (p/v), y en donde la solución tiene un pH en el intervalo de pH 6 a 7.<sup>51</sup>

Mientras que en su patente de principio activo que describe de la siguiente manera:

Una proteína de fusión heteróloga que comprende un análogo de GLP-1 que comprende SEQ ID NO:1 en la cual Xaa8 es Gly; una porción Fc de una inmunoglobulina que comprende SEQ ID NO:7 en la cual Xaa en la posición 16 es Glu; Xaa en la posición 17 es Ala; Xaa en la posición 18 es Ala; Xaa en la posición 80 es Asn; y Xaa en la posición 230 es Lys; y un enlazador de

---

<sup>50</sup> cfr. Carrasco Soulé, Hugo (coord.) *La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica*, op. cit. pp.11 – 12.

<sup>51</sup> Instituto mexicano de la propiedad industrial, Gaceta de la propiedad industrial (Búsqueda simple), Disponible en: <http://siga.impi.gob.mx/newSIGA/content/common/busquedaSimple.jsf>, Consultado el 5 de marzo de 2018.

péptido que comprende SEQ ID NO:8 en donde la glicina N-terminal del enlazador de péptido está fusionada directamente al residuo glicina C-terminal del análogo de GLP-1 y la serina C-terminal del enlazador de péptido está fusionada directamente a la alanina N-terminal de la porción Fc.<sup>52</sup>

En cuanto a las patentes de uso en el ámbito farmacéutico es posible aplicar las mismas a las finalidades de un medicamento para tratar una dolencia distinta a la que inicialmente se había orientado dicho medicamento<sup>53</sup>, siendo lo anterior una nueva indicación terapéutica, que a su vez debe estar respaldada por los estudios clínicos conducentes.

En cuanto a las patentes de proceso estas adquieren especial importancia en aquellas cuestiones en las que o se puede patentar el producto final como pueden ser los medicamentos que se adquieren a través de biotecnología aplicada a modificaciones en bacterias y demás organismos puesto que no se pueden patentar organismos vivos, por poner un ejemplo una bacteria que tras una modificación puede sintetizar una nueva sustancia de interés farmacéutico, no podrá ser patentada sin embargo si se puede solicitar una patente en lo que respecta al proceso que se atravesó para realizar esta edición genética, de esta manera posibilitando que aún este tipo de medicamentos cuenten con la protección de una patente.

Como corolario podemos denotar la importancia que tienen las reivindicaciones en lo que respecta a una patente, al ser aquello que específicamente requiere protección, de una u otra manera es posible echar mano de las clasificaciones de reivindicaciones actuales al momento de encuadrarlas en el ámbito farmacéutico, así posibilitando una protección adecuada a las moléculas innovadoras y/o su procedimiento de creación, cuestión que repercute en la posibilidad de recuperar la inversión.

---

<sup>52</sup> *Idem.*

<sup>53</sup> Carrasco Soulé, Hugo (coord.) *La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica*, op. cit. p. 13.

## I.11. Registro Sanitario

Como se hizo notar en el apartado anterior para que un medicamento se pueda comercializar requiere una autorización para ello; dicha autorización es el registro sanitario, mismo que se otorgara a una sustancia siempre y cuando esta cumpla con las características de seguridad, calidad y eficacia requeridas, así como con todos aquellos requisitos en cuanto a la fabricación del medicamento<sup>54</sup>, tras lo cual, mediante las solicitudes y requisitos conducentes, será concedido al solicitante.

Resulta procedente hacer mención que las características de eficacia, seguridad y calidad de un medicamento se deberán respaldar con los datos clínicos conducentes obtenidos en las fases de investigación clínica farmacológica.

Por último, es importante destacar que entre el registro sanitario y la patente de un medicamento existe una relación llamada *Linkage System* que tiene por objeto evitar que se otorgue un registro sanitario a un solicitante que no es titular de una patente de principio activo (mientras esta se encuentre vigente) evitando así la violación de tal derecho de patente.

Ya por último al medicamento nuevo se le acotara a una información para su prescripción tomando como referencia los aspectos encontrados en los estudios preclínicos, y los estudios clínicos.<sup>55</sup>

---

<sup>54</sup> cfr. Ley General de Salud, título décimo segundo, capítulo IV, art. 222.

<sup>55</sup> cfr. Cofepris, *Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario*, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/Marco%20Juridico/otrosordenamientos/caractmedicamreg.pdf>, Consultado el 15 de marzo de 2018.

## Capítulo Segundo

### Estudio jurídico nacional del ensayo clínico farmacológico

*“Donde quiera que el arte de la  
Medicina es amado, también hay  
Un amor a la humanidad”  
Hipócrates*

La obtención de información clínica (objetivo de la investigación clínica farmacológica) debe seguir las pautas legales y éticas procedentes, ya que al ser investigación para la salud en la cual participan voluntarios tanto sanos como enfermos (dependiendo la etapa en la que se esté desarrollando el ensayo), se requiere que el trato hacia los mismos sea en todo momento cauteloso, respetuoso y profesional.

Como se mencionó en un principio, alrededor del mundo se realiza diariamente gran cantidad de investigación en salud, aunado a esto es una realidad que cuando un fármaco resulta ser de calidad, seguro y eficaz como respuesta a una enfermedad se busca la comercialización de este en la mayor cantidad de países posibles, lo que implica que se deban cumplir los requisitos internos en materia sanitaria en lo que a la información obtenida de ensayos clínicos farmacológicos refiere.

Si bien actualmente la tendencia en cuestiones relacionadas a investigación para la salud es lograr una uniformidad para facilitar procesos administrativos además de la homologación de estándares, es importante recalcar que entre países existen brechas o diferencias importantes en lo que a regulación de ensayos clínicos farmacológicos se refiere, por lo que un punto de partida loable es analizar las pautas locales existentes del tópico en cuestión.

#### **II.1. Ensayos clínicos farmacológicos en la legislación nacional**

En México la regulación que establece las directrices a seguir para la instrumentación de ensayos clínicos farmacológicos es variada, por tanto, para un

correcto estudio de esta se tomara de mayor a menor jerarquía, principiando por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y siguiente con la LGS, reglamentos conducentes, acuerdos, normas oficiales mexicanas, guías de instrumentación, etc. Incluyendo algunos documentos que si bien no tienen el rango de ley establecen parámetros muy específicos en la debida instrumentación de un ensayo clínico, supervisión a voluntarios y adecuada documentación.

El marco jurídico mexicano por analizar en relación con el ensayo clínico farmacológico es el siguiente:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos
- Ley General de Salud.
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.
- Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la secretaría de salud.
- NOM-012-SSA3-2012.
- NOM-220-SSA1-2016.
- NOM-059-SSA1-2015.
- NOM-177-SSA1-2015.
- Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en investigación.

Adicionalmente se hará mención de lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos con el fin de llevar el análisis en una jerarquía normativa en la medida de lo posible, el presente apartado será meramente con fines de presentar un contexto de los ordenamientos e ideas que se desarrollaran en apartados posteriores.

## **II.1.1. Análisis Legislativo**

### **II.1.1.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos**

Para presentar un panorama completo de la situación legislativa en lo que respecta a investigación clínica y por ende ensayos clínicos farmacológicos resulta necesario verificar las bases primigenias de nuestra legislación, así como volcar la vista a los ordenamientos jurídicos establecidos en el artículo 133 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos<sup>56</sup>.

Resultado de la acotación anterior es necesario traer a colación en primer lugar a la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, misma que en su artículo número cuatro y párrafo número cuatro establece las bases del derecho a la salud como se cita a continuación.

Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución. (CPEUM, artículo 73)

Si bien este artículo hace mención del derecho de las personas a la protección de su salud, también establece la obligación a las autoridades en materia de salubridad para la consecución de este derecho lo que trae a colación al artículo que se menciona refiriendo a las facultades del congreso mismo que se cita a continuación.

Artículo 73. El Congreso tiene facultad: ...

XVI. Para dictar leyes sobre nacionalidad, condición jurídica de los extranjeros, ciudadanía, naturalización, colonización, emigración e inmigración y salubridad general de la República. (CPEUM, artículo 73)

Los dos artículos constitucionales anteriormente enunciados proporcionan las bases del derecho a la salud, la obligación de generar prerrogativas, así como la facultad para realizar dicha acción. En este punto puede parecer difuso el análisis anterior sin embargo es preciso recalcar que para que una molécula con potencial farmacéutico se aprobada deberá haber demostrado calidad, seguridad y eficacia

---

<sup>56</sup> *cfr.* Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, art. 133.

para fungir como tratamiento de un padecimiento y por lo tanto siempre estará orientado a responder a una necesidad en el ámbito de la salud por lo que el legislar y actualizar la legislación existente en esta materia resulta aparejado en los términos ya mencionados.

#### **II.1.1.2. Ley General de Salud**

Por otra parte, a nivel federal es preciso entrar en el estudio de la LGS la cual tiene por objeto el reglamentar el artículo cuarto constitucional y por lo tanto establece las pautas referentes a los servicios de salud como pueden ser atención médica y tópicos en materia de salubridad<sup>57</sup>.

Devenido de lo anterior será menester de este ordenamiento jurídico el brindar las pautas básicas en torno a lo referente a investigación clínica y ensayos clínicos farmacológicos.

El Título Quinto de la LGS está especialmente destinado a la regulación de la investigación para la salud, en su artículo 96 establece aquellas cuestiones bajo las cuales se podrá justificar el llevar a cabo investigación para la salud, para efectos del presente trabajo es preciso tomar en consideración la fracción VI misma que se cita a continuación:

Artículo 96.- La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan: ...

VI. A la producción nacional de insumos para la salud. (LGS, 2018).

Esta fracción adquiere una importancia relevante a causa de que está orientada a la formación de información clínica para sustentar la seguridad, eficacia y calidad de un insumo médico.

Por otro lado, en el mismo título en el artículo 98<sup>58</sup> se establece la necesidad de contar con un comité de ética en investigación, figura que si bien se tocara a profundidad en un capítulo posterior la misma sirve para tener un control sin

---

<sup>57</sup> *cfr.* Ley General de Salud, título primero, capítulo único, art. 1.

<sup>58</sup> *Ibidem.* art. 98, fracción II.

coacciones que vele por el correcto actuar de los investigadores y sus métodos en lo que al trato a voluntarios se refiere.

En el artículo 100 de la Ley en estudio se establecen los parámetros básicos bajo los cuales se debe llevar a cabo la investigación con voluntarios, estos parámetros van desde cuestiones como la adaptación a principios científicos y éticos hasta el hecho de que solo se podrá realizar este tipo de investigación si la información que se pretende obtener no se puede obtener por otros medios idóneos, para el presente trabajo es preciso citar las siguientes fracciones que tienen una relación directa con el tratamiento del riesgo que conlleva la investigación clínica para los voluntarios.

Artículo 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases: ...

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

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

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda... (LGS, 2018).

Las fracciones anteriores resultan importantes a causa de que establece que no deberá haber riesgos innecesarios para el voluntario, se menciona el requisito del consentimiento informado (del cual se profundizara posteriormente), se hace la acotación de que la investigación se deberá suspender en cuestión de riesgos graves y posibilidad de muerte (posteriormente se profundizara sobre la prosecución en caso de este tipo de situaciones), por último, se trae a colación la obligación de proporcionar atención medica al voluntario que sufra algún daño

además de mencionar la indemnización correspondiente (sin embargo no profundiza en los criterios de la misma).

Ahora bien, como se ha venido sosteniendo la trascendencia de la investigación clínica y los ensayos clínicos farmacológicos con voluntarios humanos es para corroborar que las moléculas con capacidad farmacológica cumplen con los requisitos de seguridad, calidad y eficacia (aunado a cuestiones de buenas prácticas de manufactura y demás), estos como condición necesaria para obtener un registro sanitario en los términos del artículo 222<sup>59</sup> para medicamentos sintéticos y en los términos del artículo 222 Bis<sup>60</sup> para medicamentos biotecnológicos y biocomparables.

Es de importancia mencionar que en lo que respecta a mejora regulatoria en la LGS se establece en el artículo 7 fracción XIV de la ley en cuestión, la obligación a la Secretaría de salud el impulsar la actualización entorno a las disposiciones legales<sup>61</sup>.

A su vez corresponderá al Consejo de Salubridad General analizar las disposiciones legales en materia de salud, así como formular propuestas de reformas a las mismas<sup>62</sup>.

### **II.1.1.3. Reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación para la salud (RIS)**

Entre los variados reglamentos de la LGS se puede hallar uno que está orientado específicamente a la investigación en materia de salud de la cual como se ha visto en la LGS establece los principios de tal actividad, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, consuetudinariamente abreviado como RIS.

---

<sup>59</sup> *cfr.* Ley General de Salud, título décimo segundo, capítulo cuarto, art. 222.

<sup>60</sup> *Ibidem.* art. 222 Bis.

<sup>61</sup> *Ibidem.* Título Segundo, capítulo I, art. 7, fracción XIV.

<sup>62</sup> *Ibidem.* art. 17, fracción VIII.

El RIS fue expedido reconociendo la trascendencia de la investigación para la salud como factor determinante en la salud de la población, sin olvidar que esta actividad debe estar sumamente reglada en lo que respecta a aspectos jurídicos y éticos, razón por la que en todo momento enuncia la necesidad de una ponderación riesgo – beneficio.

Acorde con el reglamento en cuestión la investigación en materia de salud deberá ir encaminada a acciones que contribuyan específicamente a las siguientes cuestiones:

1. Al conocimiento de procesos biológicos y psicológicos en seres humanos.
2. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social;
3. A la prevención y el control de los problemas en salud;
4. Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud;
5. Al estudio de la técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y;
6. A la producción de insumos para la salud.<sup>63</sup>

Si bien todas las actividades anteriores implican un riesgo (aunque este sea mínimo) para efectos del presente trabajo la fracción número 6 es de total importancia.

El título segundo del reglamento de investigación en materia de salud establece los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, en este entre otras cosas se establecen la necesidad de sustentar la información con información científica y ética, así como el requisito de la investigación preclínica en animales como antecedente necesario de la investigación clínica y por ende de los ensayos clínicos farmacológicos en personas.

---

<sup>63</sup> *cf.* Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título primero, capítulo único, art. 3.

El RIS establece las pautas básicas en cuanto al riesgo en ensayos clínicos farmacológicos desde la definición hasta una ponderación de este desde aquellas investigaciones que no conllevan riesgo por no tener contacto directo con personas hasta aquellas con riesgo mayor al mínimo donde la naturaleza del estudio implica estudios un tanto invasivos.

Es importante destacar que en el presente se establecen responsabilidades para la institución en la que se lleva a cabo relacionada a atención médica para el sujeto, así mismo en el presente reglamento se establecen las pautas del consentimiento informado (mismas que se analizarán en un apartado posterior), también se enuncian situaciones especiales como investigación en comunidades o en grupos vulnerables (menores, incapaces, etc.) y subordinados.

El capítulo II del RIS está dedicado a la investigación farmacológica misma que deberá ser entendida como aquellas actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría 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<sup>64</sup>.

Acorde a la definición anterior, así como lo establecido en el artículo 66 del RIS, la finalidad de la investigación farmacológica es la obtención de la información necesaria para respaldar la eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos. Para la consecución del objetivo anterior se realiza la estratificación de las fases uno a cuatro.

Como acotación en el presente reglamento también se establecen criterios para las etapas previas a la investigación farmacológica clínica como son los estudios preclínicos, así como pruebas toxicológicas y demás, sin embargo, no se ahondará en estas cuestiones por ser un requisito previo a la administración del

---

<sup>64</sup> *Ibidem*, título tercero, capítulo quinto, art. 65.

fármaco en voluntarios. De la misma manera se mencionan casos excepcionales de investigación farmacológica como el uso de un medicamento en investigación para un caso de condiciones que amenazan la vida de una persona o estudios de medicamentos nuevos antineoplásicos o de aquellos con índice terapéutico reducido, mismos que de los que solo se hace mención para generar un panorama completo.

En el título quinto del RIS se establecen los comités internos necesarios para aquellas instituciones que realicen investigación en salud, dentro de los cuales se encuentra el Comité de Ética en investigación el cual se analizará más adelante por las funciones que devenga, así como la relación de estas con la temática del presente trabajo.

#### **II.1.1.4. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.**

Esta norma establece los requisitos mínimos y obligatorios en cuestiones administrativas, éticas y metodológicas que deberán ser observados al momento de realizar investigación para la salud con miras a obtener evidencia e información clínica que respalde la eficacia terapéutica de medicamentos nuevos o de aquellos medicamentos ya conocidos sobre los que se busque el cambio en las indicaciones terapéuticas, todo lo anterior siempre que implique la participación de personas que funjan como voluntarios.

El campo de aplicación de esta norma es para el sector público, privado y social, así como todo aquel profesional que realice investigación para la salud en humanos.

En el apartado de las definiciones se enuncian algunas como lo que se debe entender por consentimiento informado, comités de investigación para la salud, efectos adversos, etc. Mismas que se traerán a colación en apartados posteriores conforme a la temática de cada uno, sin embargo, para efectos del presente análisis introductorio se enuncia lo siguiente.

Se deberá entender que la investigación para la salud es aquella en la cual el ser humano es el sujeto de investigación, la misma se realiza en una institución o establecimiento que cuente con la infraestructura necesaria para las actividades establecidas en el protocolo de investigación el cual será aprobado a un investigador principal puesto que el llevara a cabo la coordinación y vigilancia del desarrollo de dicha investigación.

De la misma manera en la presente norma se establece la figura del patrocinador como aquella persona ya sea física o moral que llevara a cabo el financiamiento del protocolo y todas las actividades aparejadas al mismo.

Conforme se requiera ahondar en los criterios establecidos en la presente norma se hará mención de estos en el apartado correspondiente.

#### **II.1.1.5. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.**

Como su nombre lo indica la presente norma tiene como finalidad el establecer un sistema que posibilite una forma certera de realizar farmacovigilancia en la república mexicana.

Será aplicable entre otros para todos los establecimientos públicos o privados donde se realice investigación para la salud<sup>65</sup>.

Para efectos del presente apartado es importante traer a colación conceptos tales como estudio clínico y estudio clínico finalizado, haciendo la acotación de que en apartados posteriores se traerán a colación algunas definiciones de la presente norma siempre que resulte de utilidad para el apartado correspondiente.

A continuación, se citan los conceptos anteriormente mencionados.

Estudio clínico: a cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos

---

<sup>65</sup> *cf.* Norma oficial mexicana 220 ssa1 2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, numeral 2 campo de aplicación.

farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos farmacológicos) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere el artículo 66 del RIS. (NOM 220 SSA1 2016, Numeral 4.18).

Estudio clínico finalizado: es el estudio clínico que ya ha terminado y del cual se cuenta con el reporte final. (NOM 220 SSA1 2016, Numeral 4.19)

#### **II.1.1.6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.**

Esta norma establece los requisitos a cumplir para la fabricación de medicamentos de uso humano en la república mexicana, por lo que debe ser observada y cumplimentada por todos los establecimientos que participen en la fabricación de medicamentos, así como en actividades complementarias de esta cuestión como es la fabricación, comercialización, depósito, distribución, etc. Se vuelve relevante la norma en cuestión ya que también deberá ser observada para medicamentos que sean destinados a investigación en salud<sup>66</sup>.

Para efectos del presente apartado se traen a colación los conceptos de lo que deberá entenderse por estudio ciego, medicamento en investigación y placebo, sin perjuicio de traer a colación otros conceptos de la presente norma en caso de que el apartado en cuestión así lo requiera.

Estudio ciego, al desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico. (NOM 059 SSA1 2015, Numeral 3.51)

---

<sup>66</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 059 ssa1 2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, numeral 1.1 - 1.2.

Medicamentos en investigación, a la forma farmacéutica de un fármaco, un producto biológico, respecto del cual no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no se hayan distribuido en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las autorizadas, incluyendo su empleo en combinaciones. (NOM 059 SSA1 2015, Numeral 3.77)

Placebo, a la sustancia inerte usada como medicamento supuesto o sustancia con actividad farmacológica. (NOM 059 SSA1 2015, Numeral 3.87)

**II.1.1.7. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.**

Esta norma establece las pruebas que servirán para determinar si un medicamento genérico cumple con los criterios necesarios para considerarse intercambiable o biocomparable (en el caso de los medicamentos biotecnológicos), dichas pruebas son biodisponibilidad, bioequivalencia y comparación de perfiles de disolución.

Deberán sujetarse a sus directrices todos aquellos centros de investigación, terceros autorizados, etc. que realicen las pruebas antes mencionadas en la república mexicana.

Dependiendo del medicamento sobre el cual se pretendan realizar las pruebas de biocomparabilidad e intercambiabilidad, bastara o no con un análisis del perfil de disolución de la sustancia, en caso de que este último no sea suficiente se deberán llevar a cabo estudios de biocomparabilidad en población mexicana, los

cuales requerirán un protocolo aprobado de la misma manera que si este fuera un ensayo clínico farmacológico para un medicamento desconocido.

Para efectos del presente trabajo se traen a colación las siguientes definiciones provenientes de la NOM en estudio, sin perjuicio de que a futuro se haga un uso más profuso de la presente norma en caso de que esta resulte procedente.

Buenas Prácticas Clínicas, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a regir los estudios clínicos de suerte que su diseño, ejecución y el correspondiente informe sobre las actividades realizadas ofrezcan garantía pública que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos han sido debidamente protegidos. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.9)

Comité de Ética en Investigación, al 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. (NOM 177 SSA1 2013, Numeral 4.20)

Comité de Investigación, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter científico que correspondan. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.21)

Estudio de biocomparabilidad, a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico de prueba tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.40)

Estudios clínicos, a las pruebas realizadas en seres humanos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.41)

Estudio piloto, al estudio con carácter exploratorio (descriptivo, comparativo o informativo), cuyo objetivo es investigar o conocer las características farmacocinéticas y/o seguridad de un fármaco en la población en estudio, para establecer los procesos, los tiempos de muestreo, sensibilidad del método analítico, determinación del número de sujetos participantes o alguna otra necesidad con base a los objetivos del estudio, que quedarán definidos en un protocolo clínico final. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.43)

Patrocinador, a 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. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.73)

Placebo, a la muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del fármaco. NOM 177 SSA1 2013, Numeral 4.74

Protocolo, al documento que describe el objetivo(s), justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.82)

Sujeto de investigación, al sujeto sano o paciente de investigación que haya expresado libremente y por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio. (NOM 177 SSA1 2013, numeral 4.96)

Es importante destacar que la presente norma cuenta con un apéndice normativo dedicado a la estructura que debe cumplir un protocolo para estudios clínicos de intercambiabilidad, donde se establecen cuestiones como el número de

identificación del protocolo, investigador principal, justificación del objeto de estudio, objetivos, hipótesis, duración del tratamiento, muestras y demás.<sup>67</sup>

#### **II.1.1.8. Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la secretaría de salud.**

El acuerdo en cuestión tiene como finalidad el poner a disposición de la población los formatos necesarios para lo referente a solicitudes para autorizaciones, certificados, etc. Dentro de estos se encuentran algunas solicitudes de autorización que funcionan como requisitos administrativos para llevar a cabo investigación para la salud.<sup>68</sup>

#### **II.1.1.9. Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en investigación**

El objetivo de este documento es sentar las bases sobre lo que debe ser y como se debe desempeñar la labor del comité de ética en investigación como un organismo que en todo momento velara por el correcto desarrollo del protocolo de investigación en lo que respecta al marco normativo vigente y aplicable, así como los principios éticos sobre los cuales se debe erigir la investigación clínica.

Por la naturaleza del presente documento se harán múltiples alusiones al mismo en los apartados referentes a las figuras del comité de ética en investigación, consentimiento informado, así como cualquier otro en el que resulte procedente su mención.

---

<sup>67</sup> *cf.* Norma oficial mexicana 177 ssa1 2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad, Apéndice normativo A.

<sup>68</sup> *cf.* Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la secretaría de salud, Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5465059&fecha=12/12/2016](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5465059&fecha=12/12/2016), Consultado el 20 de enero de 2018.

Para los efectos del presente apartado es preciso traer a colación que el presente documento establece como ordenadas rectoras en materia de investigación que involucre seres humanos en la realización de esta los siguientes principios:

- a) Respeto a la autonomía, entendido como la capacidad de las personas para la toma de decisiones, atributo que se consagra mediante el consentimiento informado.<sup>69</sup>
- b) Beneficencia y no maleficencia, estas figuras se plasman en la ponderación riesgo beneficio que es intrínseca de la investigación clínica.<sup>70</sup>
- c) Justicia, principio que actúa al momento de la selección de los participantes y más aún en los beneficios que deberá traer consigo el resultado de la investigación para dichos participantes y sus comunidades.<sup>71</sup>

De la misma manera en la guía en cuestión se establece un listado con ordenamientos jurídicos nacionales e internacionales relevantes para la investigación en seres humanos, ordenamientos que se irán analizando conforme se requiera en apartados posteriores.

### **II.1.2. Pautas para la Instrumentación del ensayo clínico**

Para llevar a cabo un protocolo de investigación clínica farmacológica es preciso cumplimentar una serie de requisitos legales y documentales, a la par de todas aquellas pautas técnicas de instrumentación a la hora de la planificación del proyecto, en el presente apartado se dará pormenor de los aspectos que deben ser considerados a la hora de instrumentar un protocolo de investigación en el que participan seres humanos.

---

<sup>69</sup> *cfr.* Comisión nacional de bioética, *Guía Nacional para la Integración y el funcionamiento de los comités de ética en investigación*, *op. cit.* p. 10.

<sup>70</sup> *Idem.*

<sup>71</sup> *Idem.*

### **II.1.2.1. Ámbito técnico**

Como se aludió con anterioridad a la par de toda la serie de requisitos legales y documentales para la correcta instrumentación del ensayo clínico resulta necesario el observar una serie de preceptos técnicos en cuanto a la preparación del protocolo, durante su ejecución y la forma de presentar los resultados.

Así mismo la correcta observación de toda esa serie de aspectos técnicos posibilitará el entregar a la autoridad el protocolo de investigación que acorde con la norma oficial mexicana 012 SSA3 2012, deberá contener como mínimo los siguientes requisitos:

- a) Título del proyecto o protocolo de investigación;
- b) Marco teórico;
- c) Definición del problema;
- d) Antecedentes;
- e) Justificación;
- f) Hipótesis (en su caso);
- g) Objetivo general (en su caso, objetivos específicos);
- h) Material y métodos;
- i) Diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información;
- j) Referencias bibliográficas;
- k) Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados (señalar un máximo de 5, en orden de su participación en la investigación); y
- l) Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación.<sup>72</sup>

#### **II.1.2.1.1. Previo a la puesta en marcha del protocolo de investigación clínica**

Un protocolo puede ser entendido como el documento necesario para para iniciar y llevar sobre rieles un proyecto de investigación, a grandes rasgos el protocolo busca sintetizar los aspectos aparejados a un problema y como se

---

<sup>72</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 012 ssa3 2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

llegará a una solución para el mismo<sup>73</sup>, en investigación clínica es un documento que se pone a consideración de la autoridad siguiendo el formato de la NOM 012 SSA3 2012 antes mencionado, con el fin de obtener el beneplácito de la autoridad.

El Protocolo doctrinariamente se puede resumir en la necesidad de contestar las siguientes preguntas:

- ¿Qué se va a estudiar? (La cuestión esencial)
- ¿Por qué? (Los motivos o razones)
- ¿Quién lo va a realizar? (Los participantes)
- ¿Con qué medios? (Los recursos)
- ¿Cuándo se va a efectuar? (El tiempo necesario para llevarlos a cabo)
- ¿Dónde se llevará a cabo? (El Lugar)<sup>74</sup>

Lo primero que guiará un protocolo de investigación es la realización de una pregunta en torno a una situación real, estructurada de tal manera que contenga las palabras adecuadas para señalar el objeto de estudio, misma que se puede originar desde la experiencia del investigador, bibliografía especializada o incluso de tecnologías o procedimientos ya sea novedosos o actualmente vigentes. Al ser la pregunta inicial la directriz primaria de todo el protocolo esta tiene que cumplir una serie de requisitos que tienen como finalidad el asegurar la robustez de esta, estos requisitos se pueden resumir en el acrónimo FINER<sup>75</sup>, mismos que son independientes a atributos de la pregunta tales como delimitación del tema, planteamiento y estructura de esta.

La “F” corresponderá a la factibilidad de la pregunta, en otras palabras, esta característica está orientada a si se cuenta con los recursos necesarios para llevar a buen término el protocolo.

---

<sup>73</sup> Sánchez Pérez, Teresa Leonor; et al. *Guía metodológica para la elaboración de un protocolo de investigación en el área de la salud*, Editorial Prado, 2002, p.4.

<sup>74</sup> *Ibidem*. p.5.

<sup>75</sup> Gordillo Moscoso, et al. *Manual de investigación clínica*, México, editorial manual moderno, 2012, p. 5.

La “I” se refiere a si a pregunta cuenta con el interés suficiente de los involucrados para avocarse al desarrollo del protocolo.

La “N” está orientada a si la problemática planteada en la pregunta se puede tildar de novedosa, y por ende lo que se obtendría en el mejor de los casos es algo que no se conoce hasta el momento, esto cobra especial importancia en el ámbito farmacéutico puesto que solo es patentable aquello que implique un carácter de novedoso.

La “E” refleja el carácter ético que debe tener una pregunta que funja como directriz para un protocolo y por ende el protocolo en sí mismo, esto asegura que desde los preparativos del protocolo se actúe de una manera ética y observando que la realización del protocolo no involucre riesgos innecesarios para los voluntarios que participaran.

La “R” es la relevancia de la pregunta, e ira directamente relacionada al impacto que la pregunta inicial y por ende el protocolo buscan tener en el conocimiento científico, así como el beneficio en la sociedad en general.

Cuando la pregunta inicial ya fue planteada y revisada con detenimiento se procede a buscar información relacionada a dicha pregunta, si bien actualmente herramientas como internet proporcionan un punto de partida donde se puede obtener una cantidad inmensa de información de casi cualquier tema sin mayor esfuerzo en dicho aspecto radica uno de los problemas al momento de encontrar información, el llamado ruido informático respecto de la información que se puede obtener hace difícil el seleccionar aquella que puede resultar útil de la que no lo es a la par de que también es prudente recordar que no toda la información encontrada es fiable.

En la revisión de la literatura existente quedan comprendidos el marco teórico y el marco de referencia, es básicamente la recolección, organización y análisis de la información, que servirá de base para la estructuración de los argumentos iniciales del investigador.

En cuanto a las fuentes para obtener la información conducente una buena opción son las revistas especializadas dependiendo la especialidad así mismo se puede acudir a enciclopedias, diccionarios, etc.<sup>76</sup>

Actualmente los medios anteriores pueden resultar complicados sin acudir a internet, una de las formas de obtener información en internet es echando mano de un motor de búsqueda orientados a literatura biomédica, que obtenga la información de una base de datos fiable como son las siguientes:

- MEDLINE: es una base de datos que fue creada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América,<sup>77</sup> esta base de datos cuenta cubre las disciplinas de medicina, odontología, enfermería, ciencias preclínicas y sistemas de salud.<sup>78</sup>
- PreMEDLINE: Es una base de datos en la que aparece información antes de ser indizada en MEDLINE.

Para acceder a los datos de MEDLINE se utiliza el motor de búsqueda llamado *PubMed*, mismo que funciona de una manera similar al buscador de Google, donde se escribe aquello que se desea encontrar y este arrojará los datos, en caso de que se desee hacer una búsqueda más constreñida o extensa, se pueden usar operadores lógicos durante la misma (Inclusión de AND, OR, NOT).<sup>79</sup>

Una vez que la información necesaria ha sido recopilada y estudiada debidamente se procede a realizar el marco teórico de lo que será el protocolo de investigación en sí mismo, este estará integrado por una descripción de cómo podemos ubicar al tema materia de estudio en el conjunto de teorías existentes al día de hoy, el marco de referencia y el marco conceptual.<sup>80</sup> Otro punto importante en este momento es echar mano de toda la información que fue recopilada para

---

<sup>76</sup> *Ibidem*. p. 9.

<sup>77</sup> Biblioteca nacional de medicina de los EEUU, *Medline Plus*, Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/aboutmedlineplus.html>, Consultado el 25 de marzo de 2018.

<sup>78</sup> Gordillo Moscoso, et al. *Manual de investigación clínica*, op. cit. p. 14.

<sup>79</sup> *Ibidem*. p.16.

<sup>80</sup> *Ibidem*. pp. 28 – 30.

de esta manera generar los argumentos que representaran la parte total de la justificación del protocolo de investigación.

El próximo paso a seguir es generar una hipótesis que vaya directamente relacionada a los intereses del protocolo que se busca llevar a cabo, para generar esta hipótesis se debe trabajar en el supuesto de que el investigador ya se encuentra con un dominio considerable de toda la información que integro a su marco teórico, puesto que en primer lugar para generar su hipótesis deberá hacer una serie de conjeturas tomando como referencia dicha información, posteriormente deberá analizar la aptitud de las variables concatenadas a dicha hipótesis, esto para que eventualmente se posibilite el análisis de las variables con los datos que proporcionara la experimentación.

En cuanto a la clasificación de la hipótesis esta puede ser atendiendo a distintos criterios sin embargo en cuanto a su origen esta puede ser inductiva, deductiva o estadística, dentro de esta última clase pueden ser hipótesis nulas (las que se realizan con la intención de ser rechazadas) e hipótesis alternas (las que se realizan con la intención de ser aceptadas).<sup>81</sup>

Otra clasificación bastante aceptada y útil para propósitos de investigación clínica es en hipótesis descriptiva, asociación causal y asociación no causal, la primera solo presenta una descripción de la situación que se observa, los dos restantes tienen como objetivo el concatenar una serie de sucesos observados sin embargo difieren en el tipo de nexo que buscan establecer.<sup>82</sup>

Devenido del proceso anterior en este momento el investigador estará en posición de delimitar los objetivos del protocolo, buscando tener un objetivo principal para fungir como directriz de la totalidad del estudio, y los objetivos secundarios serán aquellas preguntas que pueden o no contestarse con la consecución del protocolo, si bien existen recomendaciones respecto de cómo

---

<sup>81</sup> *Ibidem*. pp. 40 – 41.

<sup>82</sup> Sánchez Pérez, Teresa Leonor; et al. *Guía metodológica para la elaboración de un protocolo de investigación en el área de la salud*, Editorial Prado, 2002, p.19.

redactar los mismos y la correcta utilización de los verbos dependiendo la finalidad del estudio, por la temática del presente trabajo no ahondaremos más en ello.

A continuación, es necesario pasar a un punto toral en la estructuración de un protocolo la selección de la población que participaran como voluntarios, concretamente se puede entender el concepto “población” como un conjunto finito o infinito de personas que comparten una determinada característica, ya sea de índole geográfica, fisiológica, etc. Concretamente la población es el universo de objetos que son de interés para el protocolo, sin embargo, como en la practica el estudiar una población completa puede resultar imposible, por ejemplo, el hipotéticamente suministrar in fármaco en estudio a todas las personas que tuviesen resfriado, no es factible o viable por variadas razones, a causa de esto, se tiene que tomar una fracción de la población, a dicha fracción se le llama “muestra”.<sup>83</sup>

La muestra que se va a seleccionar de la población debe ser una “muestra representativa” lo que significa que resulta útil para efectos de estadística inferencial más que descriptiva, puesto que a partir de la muestra se pretende generar un indicio del comportamiento de la población.

Para efectos de un protocolo de investigación clínica se deben distinguir distintos tipos de población, siendo las más importantes las siguientes<sup>84</sup>:

- Población blanco: es el conjunto de los pacientes para los cuales el resultado pretende ser generalizado.
- Población accesible: dentro de la población blanco es aquella que es susceptible de participar en el protocolo.
- Población disponible: es aquella que es efectivamente enrolada en el protocolo de investigación clínica.

---

<sup>83</sup> *Ibidem.* p. 52.

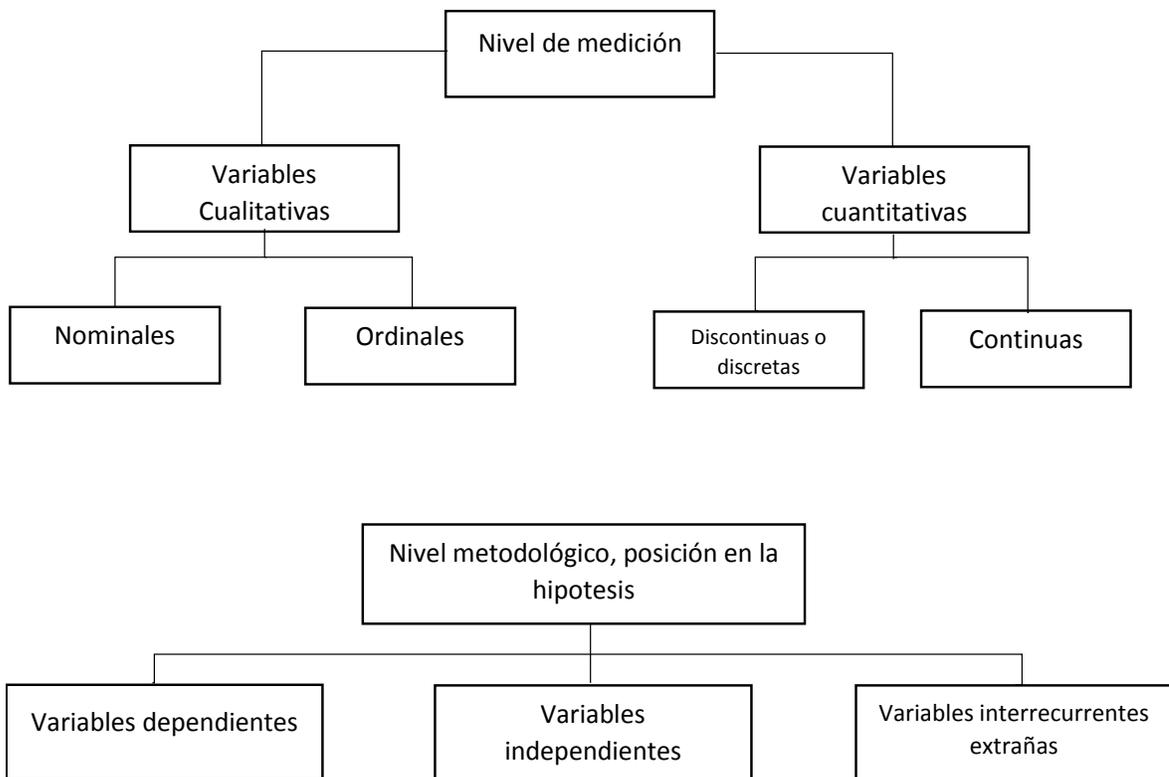
<sup>84</sup> *Ibidem.* p. 52

Una vez definidos los criterios en torno a la población antes mencionados es preciso determinar de una manera aceptable los individuos que serán enrolados de tal manera que todos tengan la misma oportunidad de participar y el criterio del investigador u otras situaciones no influyan o puedan comprometer el protocolo de alguna manera, lo anterior posibilita el hecho de que la fracción de la población seleccionada sea una muestra representativa evitando los sesgos en la medida de lo posible.

Un tema toral en la consecución de un estudio clínico son los llamados criterios de inclusión y a su vez los criterios de exclusión, los primeros servirán de directrices para de entre la población seleccionar que sujetos podrían formar parte de la investigación y los segundos para determinar que sujetos de la población pueden resultar conflictivos para el protocolo por la posibilidad de distorsionar el resultado final.

Los muestreos son de distintos tipos, se diferencian a grandes rasgos en la manera en la que se trata a la población en general para extraer a la muestra ya sea en conglomerados, estratos, etc. Es preciso mencionar que el proceso del muestreo implica la necesidad de determinar variables a aplicar en los sujetos.

En afán de tener una ligera idea de las variables se trae a colación una clasificación de estas en forma de mapa conceptual, tomado del libro “Guía Metodológica para la elaboración de un Protocolo de investigación en el Área de la Salud”.



Una vez explicados los tópicos desde la pregunta inicial hasta las variables que deberán afectar nuestro protocolo, se está en posibilidad de pasar al análisis de aquello que se tiene que llevar a cabo durante la consecución del protocolo de investigación clínica farmacológica.

#### **II.1.2.1.2. Acotaciones durante la realización del protocolo de investigación clínica farmacológica.**

Una vez explicado todos aquellos aspectos teóricos y prácticos que se deben tener en cuenta al momento de llevar a cabo un protocolo de investigación clínica en seres humanos, el siguiente paso es tratar acotaciones técnicas en el inter de la realización de un protocolo, por ello, aunque su importancia está más que fundamentada en el presente apartado no entraremos al por menor del consentimiento informado y como se recaba, puesto que, este apartado es únicamente de cuestiones técnicas.

Inicialmente hay que tener en cuenta que el ensayo clínico no es sino otro tipo de estudio estandarizado que puede ser llevado a cabo, por poner el ejemplo de algunos otros, en mi exigua experiencia cursando la carrera de química farmacéutica biológica he encontrado los siguientes como recurrentes.

- Tamizaje: este tipo de estudio tiene como finalidad el tomar una parte de la población y cual criba mediante una prueba no muy compleja (por ejemplo, el tamiz neonatal o las pruebas de VIH), determinar que sujetos de esa población dan positivo al criterio que se requiera, por ello resulta útil al momento de procesar gran cantidad de sujetos ya que al ser pruebas de bajo costo y fácil realización, no se requiere invertir tanto dinero o esfuerzo para conseguir el resultado final.
- Estudio de casos y series de casos, en este tipo de estudio se seleccionan grupos de personas que tengan la misma enfermedad (generalmente suelen ser grupos de 10 o más personas) y mediante la observación se determinan los criterios comunes, así dando una idea más certera de la sintomatología de una enfermedad.
- Estudio de casos y controles, este estudio es similar al anterior, la diferencia estriba en que el grupo o los grupos de personas enfermas se contrapondrá con un grupo de personas que se sabe no están enfermas, sin embargo, la prosecución es similar, y la finalidad es la misma.
- Estudio de cohorte, este tipo de estudio tiene como finalidad el analizar la prevalencia de una enfermedad en dos o más poblaciones de sujetos, una que este expuesta a un determinado factor y otra que no, o que este expuesta a un distinto factor, (por poner un ejemplo una puede estar expuesta a contacto con aguas residuales y la otra puede estar expuesta a una pésima calidad del aire).

Los ejemplos anteriormente mencionados solo son unos cuantos de otras muchas metodologías que se usan para estructurar los estudios en ciencias biológicas, en este punto es necesario denotar que tienen características en común, en primer lugar, se debe observar que están orientados a una ordenada

temporal, en este sentido pueden ser retrospectivos (orientados a descubrir ¿Qué pasó?), prospectivos (orientados a saber ¿Qué pasará?) y ambispectivos o histórico (buscan saber ambas cosas).

Otros dos aspectos que comparten los tipos de estudios antes mencionados es el hecho de que en todo momento existe la observación como un medio de determinar los resultados, y por último podemos decir que la actividad que se realiza en el voluntario es meramente la observación aún en el tamizaje la prueba que se le administra es meramente para un diagnóstico, en ningún momento se busca alterar algo en el sujeto, por ello solo se estaría facilitando la labor de observación.

Ahora bien, como se mencionó en un principio el ensayo clínico es meramente otro tipo de estudio, no obstante, guarda características propias muy marcadas, por decir algo, el ensayo clínico siempre será prospectivo, puesto que la finalidad es observar cómo reaccionara un voluntario cuando se le administre una molécula con potencial farmacéutico, en este punto podemos observar que si bien la observación también funge como eje central, la diferencia primordial con todas las otras metodologías es que el ensayo clínico administra una molécula al sujeto con la finalidad de modificar aspectos previamente elucubrados, por ello no se constriñe meramente a una observación sin intervención.

En cuanto a la observación, esta es uno de los aspectos con los que se tiene que ser muy taxativo al momento de la realización de un ensayo clínico para cuidar que la misma sea constante y se lleve de la manera correcta, de esta manera buscando que los resultados guarden una concordancia, consistencia y precisión, independientemente de si varía el observador, el participante o el sujeto.<sup>85</sup>

En este punto se puede decir que en la consecución de un ensayo clínico una parte vital es la observación de parte del investigador principal así como los investigadores que en todo momento deben estar a su cargo y supervisión, todo

---

<sup>85</sup> cfr. Gordillo Moscoso, et al. *Manual de investigación clínica*, México, *op. cit.* pp.71 -72.

este tipo de procesos en la práctica se ven respaldados por una serie de normas técnicas internas ya sea de la institución de la cual forma parte el investigador o del sitio en el que se llevara a cabo la investigación, estas normas internas llevan por nombre “procedimientos normalizados de operación”, y son cuestiones sumamente específicas a manera de directrices sobre todos aquellos aspectos que se requieran tomar en cuenta por lo cual varían dependiendo quienes los estructuró en todo momento cuidando que el resultado sea óptimo, en este punto resulta complicado traer a colación un procedimiento normalizado de operación, por ello, se estribará la idea de que estos procedimientos se someten a autorización de la COFEPRIS, así mismo antes de que el patrocinador trabaje con la institución realiza una evaluación de los mismos.

Por último algo que definirá en demasía el proceder durante un ensayo clínico farmacológico es como se dirigió su diseño experimental, por poner un ejemplo se pudo determinar que el ensayo se realizará doble ciego con un placebo, lo que quiere decir que el grupo de voluntarios se dividirá por (por dar un ejemplo) en dos mitades, a una se le administrará la molécula con potencial farmacéutico, y al otro un placebo, la determinación de doble ciego significa que ni voluntarios ni investigadores tendrán conocimiento de si se le administro placebo o molécula al voluntario X o Y, si bien existen registros, lo ideal en esta técnica es que se evite cualquier sesgo en los resultados, por ello no se deberá romper el doble ciego salvo que se termine el estudio o una situación extraordinaria en un voluntario.

Sin perjuicio de lo anterior existen múltiples formas de estructurar un ensayo clínico que definirán el cómo se proporcionarán los medicamentos o como se dividirá a los voluntarios, sin embargo al ser cuestiones de caso concreto no se hará mayor especificidad puesto que en todo momento guardarán características similares como es el hecho de que se requiere una observación constante y mantener al tanto a los comités de cualquier situación en todo momento observando los procedimientos normalizados de operación aprobados por las autoridades.

Por último, es preciso mencionar que en el capítulo cuatro del presente trabajo se llevará a cabo un análisis de casos seleccionados, en los cuales se dará

pormenor del diseño experimental que se usó en los mismos, puesto que resultará de utilidad para entender el trasfondo del ensayo en cuestión.

#### **II.1.2.1.3. Acotaciones respecto de la terminación del protocolo de investigación clínica.**

Los protocolos de investigación clínica e investigación clínica farmacológica tienen generalmente una duración prolongada dependiendo la fase de los mismos, en algunos la duración puede sobrepasar los 5 años en una fase y aproximadamente 13 en la totalidad de las fases, sin embargo eventualmente llegan a su conclusión, más aún en aquellos casos donde la molécula es innovadora, resulta toral el que su duración no se extienda más allá de lo estrictamente necesario, puesto que se reflejaría en un tiempo menor para la explotación de la patente y por ende un riesgo más alto de que el capital obtenido no sea suficiente para recuperar la inversión y generar ganancias.

En primer lugar los protocolos están autorizados para un número finito de voluntarios, cuando se cumple el número de adecuado de voluntarios se puede hablar de que la fase de reclutamiento termino (a veces puede darse que se requieran más voluntarios y se vuelva a apertura el reclutamiento), posteriormente cuando ya se realizaron todas las pruebas que el protocolo involucra, el sitio, investigador y patrocinador se dan a la tarea de cerrar el protocolo, así mismo se deberá mantener informado a los comités de cualquier cuestión aparejada y también a la autoridad.

En este punto el meollo será como se va a reportar toda esta información que en su conjunto es la información clínica con la que se va a sustentar el registro sanitario del medicamento en cuestión, y algunas publicaciones que se pueden dar como resultado, una estrategia adecuada es el generar bases de datos en programas como Excel, en todo momento observando los procedimientos normalizados de operación para el resguardo de todos los archivos conducentes, desde aquellos de índole legal como el consentimiento informado a aquellos propios del protocolo desde los cuestionarios al voluntario o los documentos de sus chequeos y resultados de las pruebas que el protocolo haya implicado, este

tipo de cuestiones son acordadas en los contratos entre institución y patrocinador donde se establece cómo y cuánto tiempo deberán ser conservados los documentos y registros.

Una recomendación para la presentación de los datos es ordenar todo en gráficas (de puntos, histogramas, de pastel, entre otros) y tablas dependiendo el criterio que sobre el que se busque profundizar<sup>86</sup>.

Un punto controvertido en la terminación de los protocolos de investigación es el hecho de si se debe y como se debe reportar aquellos resultados que no fueron favorables, acorde a la finalidad del estudio, más aún otro punto en consideración es si esos resultados deben ser hechos del conocimiento del público, en lo que respecta a lo primero todos los resultados deben ser reportados más aún los desfavorables, los cuales se deben hacer del conocimiento de los comités para que ellos determinen si debe continuar el estudio o se debe detener, en cuanto a la publicidad de los resultados, en sí mismo no media obligación de parte del patrocinador el mantener al tanto a la sociedad de sus resultados sin embargo la tendencia actual remarca el hecho de que la publicidad de los resultados (aún los negativos) es el medio para cambiar la perspectiva de la población respecto de la investigación clínica, ejemplo de esto lo establece la empresa Pfizer en su publicación tendiente a la revisión de ensayos clínicos, donde lo establece como una responsabilidad ética de parte del patrocinador.<sup>87</sup>

Una vez dado un somero pormenor de las cuestiones técnicas que conlleva un protocolo de investigación clínica, el siguiente paso será traer a colación otros requisitos de forma y fondo.

### **II.1.2.2. Requisitos documentales**

---

<sup>86</sup> Sánchez Pérez, Teresa Leonor; et al. *Guía metodológica para la elaboración de un protocolo de investigación en el área de la salud*, op. cit. pp.89 - 116.

<sup>87</sup> Johan PE Karlberg; Marjorie A Speers, *Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética*, Hong Kong, 2010, p. 82. Disponible en: [https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide\\_spanish.pdf](https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_spanish.pdf), Consultado el 30 de marzo de 2018.

La finalidad del presente apartado será traer a colación todos aquellos requisitos documentales necesarios para obtener llevar a cabo un protocolo de investigación clínica farmacológica mediante la autorización conducente, bajo el supuesto de que en México el primer paso para llevar a cabo un ensayo clínico es presentar la información necesaria en el formato adecuado ante la autoridad competente que en este caso es la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios, esto se realiza a través de una cita a través con el Centro Integral de Servicios para el dictamen conducente sin embargo en caso de que exista un pre - dictamen<sup>88</sup> se deberá de indicar al solicitar la cita, así como en la portada de los documentos a entregar.

El primer documento que debe figurar en la solicitud deberá ser el formato, de solicitud de autorización de protocolo de investigación en seres humanos mismo que tiene distintas modalidades identificadas por una letra cada una en la clave de dicha solicitud, a continuación, se describe cada modalidad.<sup>89</sup>

<b>Modalidad A</b>	<b>Modalidad B</b>	<b>Modalidad C</b>	<b>Modalidad D</b>
Aplica para investigación en seres humanos con medicamentos sintéticos, medicamentos biológicos y	Aplica para estudios de bioequivalencia para medicamentos genéricos o biocomparables.	Aplica para investigación de materiales, prótesis, así como métodos de prevención, diagnóstico y rehabilitación,	Aplica en investigación sin riesgo para persona alguna en lo que al ámbito de la salud refiere, sin embargo, puede traer

<sup>88</sup> Opcionalmente la persona física o moral interesada podrá acudir con las unidades habilitadas para la obtención de un pre-dictamen el cual posibilitará que la respuesta de Cofepris en lo que respecta al protocolo se de en un plazo de 30 días hábiles.

<sup>89</sup> Cofepris, *Tramites y preguntas frecuentes*, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx>, Consultado el 30 de marzo de 2018.

<p>medicamentos biotecnológicos innovadores en protocolos fase I a IV que involucran lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos de Origen Farmoquímico;</li> <li>• Biotecnológicos;</li> <li>• Vacunas;</li> <li>• Productos biológicos;</li> <li>• Hemoderivados;</li> <li>• Remedios herbolarios para comercializarse como medicamentos;</li> <li>• Suplementos alimenticios para comercializ</li> </ul>		<p>cuestiones que no involucran aspectos de índole farmacológica, razón por la que no se hará mayor especificidad al respecto en el presente trabajo.</p>	<p>consecuencias en materia de protección de datos personales, a grandes rasgos puede ser investigación meramente documental.</p>
---	--	---	---

<p>arse como medicamentos;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolos que involucren toma de muestras biológicas;</li> <li>• Estudios de farmacogenética y/o farmacogenómica;</li> </ul>			
---	--	--	--

A la par de las solicitudes anteriores también existe la solicitud de modificación o enmienda a la autorización de protocolo de investigación, así como otras solicitudes o enmiendas para el comité, protocolo, consentimiento, etc. Mismas cuya finalidad es sumamente específica por lo cual en caso de requerirse se traerán a colación.

Ahora bien, una vez descrito el documento primigenio se describirán los demás requisitos documentales, que deberán acompañar a la solicitud modalidad A y modalidad B, para el debido registro del protocolo clínico farmacológico ante la autoridad competente, utilizando como directriz lo establecido en las guías para el sometimiento para protocolos de investigación en seres humanos 04 – 10A<sup>90</sup> y 04 – 10B<sup>91</sup>, estos requisitos documentales se abordarán de la siguiente forma.

---

<sup>90</sup> Cofepris, Guía para el sometimiento para protocolos de investigación en seres humanos, p.3. Disponible en

- a) Pago de derechos.
- b) Carta de aceptación del patrocinador.
- c) Carta de descripción de recursos.
- d) Carta de seguimiento.
- e) Protocolo de investigación.
- f) Modelo de la carta de consentimiento informado.
- g) Formato de asentimiento informado.
- h) Cronograma.
- i) Descripción de los insumos necesarios.
- j) Copia simple del documento que respalde el fondo financiero.
- k) Copia simple del registro del comité de ética en investigación.
- l) Copia simple del registro del comité de investigación.
- m) Copia simple del registro del comité de bioseguridad.
- n) Dictamen favorable emitido por el CEI, el CI, y en caso de ser necesario CB.
- o) Listado de integrantes del CEI.
- p) Carta de “no voto”.
- q) Carta de seguimiento continuo.
- r) Carta de no conflicto de interés y confidencialidad.
- s) Copia simple de la autorización de funcionamiento del sitio.
- t) Carta de conformidad con la investigación.
- u) Documento donde se expresen los recursos disponibles.
- v) Copia simple del convenio para atención de urgencias médicas.
- w) Copia simple de la autorización de funcionamiento de la institución para urgencias médicas.

---

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf>, Consultado el 5 de abril de 2018.

<sup>91</sup> Cofepris, Guía para el sometimiento de protocolos de investigación en seres humanos, p.3. Disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/SiteAssets/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas/Caracter%C3%ADsticas%20de%20los%20Sometimientos%2004-010-B.pdf>, Consultado el 5 de abril de 2018.

- x) Carta de recursos.
- y) Carta de confidencialidad y reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos.
- z) Historial del investigador principal.
- aa) Copia simple de documentos de índole académica y legal.
- bb) Resumen de la preparación y experiencia del personal que participara en el desarrollo del protocolo.
- cc) Carta de delegación de responsabilidades del equipo de investigación.
- dd) Manual del investigador o documento equivalente.
- ee) Copia simple del documento que respalde las buenas prácticas de fabricación, así como otras características de calidad.
- ff) Estatus de los estudios de estabilidad.
- gg) Acotaciones especiales.

A continuación, se principia el análisis:

- a) Pago de derechos

En lo que respecta al costo de la autorización para llevar acabo un protocolo de investigación clínica farmacológica esta se deberá cubrir acorde a lo establecido en la Ley Federal de Derechos, misma que en su artículo 195 – I, fracción VI establece lo siguiente.

VI. Por el servicio de trámite de solicitudes de autorización de protocolos de investigación de cada medicamento o dispositivo médico con fines de registro sanitario, se pagará por cada solicitud de protocolo de investigación..... \$5,098.09.

- b) Carta de aceptación del patrocinador

Este requisito será solo en caso de que exista la figura del patrocinador para el desarrollo del protocolo, y tendrá como finalidad el describir como el patrocinador ha repartido las actividades aparejadas a la realización del protocolo ya sea a empresas o instituciones, así mismo se deberá dar un pormenor de las medidas

que se han tomado para mitigar los posibles conflictos de interés que el patrocinador pudiese ocasionar en el resultado final y de esta manera velar por la veracidad de resultados, buen manejo de recursos y respeto a los derechos de los voluntarios.

A grandes rasgos se deberán plasmar todos los derechos y obligaciones del patrocinador y otras instituciones que deban traerse a colación. Una persona con facultades legales suficientes deberá firmar la presente carta de aceptación puesto que generalmente el patrocinador es una persona moral.

c) Carta de descripción de recursos

Sera una descripción pormenorizada de los recursos humanos y materiales que se destinarán para el protocolo, así como la forma en la que serán proporcionados.

Este documento deberá ser emitido por el patrocinador, la CRO (Contract Research Organization) o en su defecto el sitio si este es quien irá con todos los gastos que ocasionará el protocolo, razón por la que deberá ser firmada por una persona con facultades suficientes para actuar en nombre de dicha institución o empresa.

d) Carta de Seguimiento

En esta se deberá hacer una descripción de las actividades de monitoreo para llevar a cabo la adecuada conducción de la investigación, dentro de la misma se deben incluir cuestiones tales como la elección entre monitoreo y auditoría, frecuencia de aplicación, metodología de evaluación, notificación de resultados, plan de acciones correctivas, etc.

e) Protocolo de investigación

En este documento se deberá incluir como mínimo lo siguiente:

- Título del proyecto o protocolo de investigación.
- Marco Teórico

- Definición del problema
- Antecedentes
- Justificación; dentro de la cual se deberá presentar información suficiente para respaldar que la finalidad de este no puede ser alcanzada mediante otro medio.
- Objetivo general y objetivos específicos
- Diseño de criterios de inclusión y exclusión
- Referencias bibliográficas

Es preciso mencionar que lo establecido anteriormente es equiparable a los establecidos en la norma oficial mexicana 012 SSA3 2012, a la par de lo anterior se deberá incluir el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, que incluirá la descripción de los riesgos intrínsecos.

f) Modelo de la Carta de consentimiento Informado

Este modelo deberá ser el mismo que se entregará al voluntario o a su representante legal, para que externé su conformidad de participar en el protocolo, como mínimo deberá contener lo siguiente:

- La justificación y los objetivos de la investigación.
- Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, haciendo la acotación de aquellos propósitos que son experimentales.
- Los riesgos esperados.
- Aquellos procedimientos alternativos que pudiesen ofrecer un beneficio al voluntario.
- La garantía de recibir respuesta a cualquier duda que el voluntario tuviese con respecto al protocolo y sus procedimientos.
- La acotación de que podrá retirar su consentimiento y dejar de participar en el protocolo sin que esto tenga consecuencia alguna en su perjuicio.
- Las acotaciones respecto de su confidencialidad en materia de datos personales.

- El hecho de que se le mantendrá informado respecto de la información nueva en relación con el protocolo.
- El tratamiento médico e indemnizaciones a que tiene derecho en caso de que la situación lo amerite.
- Como se cubrirán los gastos adicionales que su participación en el protocolo pudiese ocasionar.

Para efectos del presente trabajo la figura del consentimiento informado y su conformación será analizada en variados aspectos en apartado posterior.

g) Formato de Asentimiento Informado

Es el documento que hace las veces de consentimiento para aquellos que no pueden tomar la decisión final por si mismas por ser incapaces a la vista del derecho ya sea por razón de su edad o condiciones propias del sujeto, atendiendo al criterio de la edad deberá hacerse uso de este cuando el voluntario tenga una edad mayor a 7 años, pero menor de 18 años, deberá en todo momento ser entendible para el sujeto pudiendo hacer uso de dibujos y demás cuestiones.

h) Cronograma

Será el desglose de las fechas esperadas en lo que a la materialización del estudio respecta.

i) Descripción de los insumos necesarios

Se da un pormenor de carácter informativo de los insumos sanitarios necesarios para la realización del protocolo.

j) Copia simple del documento que respalde el fondo financiero

Sera la copia de la póliza de seguro vigente mediante el cual se salvaguarden las cantidades necesarias para afrontar todo lo relacionado al protocolo de investigación.

k) Copia simple del registro del Comité de Ética en Investigación

Como se abordará posteriormente, dentro de los requisitos de funcionamiento del CEI se requiere que este cuente con un registro vigente, mismo que, deberá hacerse ante la autoridad competente que en este caso es la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA), la información del comité aprobado deberá coincidir con la información presente en los otros documentos tales como el consentimiento informado.

l) Copia Simple del registro del Comité de Investigación

El registro lo otorga la autoridad competente siendo en este caso la COFEPRIS, de la misma manera la información debe coincidir con la información presente en los otros documentos.

m) Copia simple del registro del Comité de Bioseguridad

Este deberá ser emitido por COFEPRIS, y la información respecto de este deberá coincidir con los otros documentos.

n) Dictamen favorable emitido por el CEI, el CI y en caso de ser necesario el CB

Los dictámenes emitidos por los comités deberán incluir como mínimo la siguiente información:

- Descripción de los documentos evaluados y en su caso aprobados.
- Fecha de su dictamen de aprobación (esta no podrá ser mayor a un año).
- La razón social y dirección del comité, lo cual deberá coincidir con el registro correspondiente.
- Fecha de expedición del dictamen.
- Nombre del investigador principal, así su cedula profesional.
- Razón social y dirección del centro donde se desarrollará el protocolo, esto deberá coincidir con su autorización de funcionamiento.
- Título y número del protocolo.

- Especificación de dictamen aprobado.
- Vigencia del dictamen.
- Nombre, cargo y firma de la persona que avala el dictamen de acuerdo con el registro al comité.
- Carta de “No voto” cuando aplique.

Es importante mencionar que el dictamen del CB solo será necesario en los casos establecidos en el artículo 99 fracción II del RIS mismos que a continuación se citan:

*II. Una Comisión de Bioseguridad si se desarrolla investigación que involucre la utilización ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos, ácidos nucleicos recombinantes u otros procedimientos análogos que puedan representar riesgo para la salud, y*

En caso de que se hubiese trabajado con un comité único se deben observar las bases colaboración correspondientes de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE).

o) Listado de integrantes del CEI

Se deberá listar el nombre, así como la función y cargo de cada integrante, así como la firma correspondiente.

p) Carta de “No Voto”

En caso de que algún miembro del comité sea parte del equipo de investigación este deberá excusarse de su participación en evaluación o emisión de dictámenes de investigación mediante esta carta.

q) Carta de seguimiento continuo

La finalidad de este documento será especificar las acciones orientadas a la descripción del proceso de seguimiento del estudio que será diferente del procedimiento de operación habitual del comité.

r) Carta de no conflicto de intereses y confidencialidad

Este documento deberá ser firmado por todos los miembros del comité que participen en la revisión y aprobación del protocolo.

s) Copia simple de la autorización de funcionamiento del sitio

Esta podrá ser Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento dependiendo el sitio donde se llevará a cabo el protocolo.

t) Carta de conformidad con la investigación (sitio)

Este documento deberá ser firmado por el titular de la unidad o institución donde se llevará a cabo el protocolo, teniendo como mínimos los siguientes aspectos a cubrir.

- Nombre y número del protocolo.
- Nombre del investigador principal.
- Nombre, firma y cargo del titular de la unidad.

u) Documento donde se expresen los recursos disponibles

En este documento se deberá plasmar un pormenor de los recursos del sitio con los que se llevará a cabo el protocolo, dentro de los mismos habrá recursos humanos, áreas, equipos, etc. En el presente documento se deberá incluir como mínimo la siguiente información:

- Nombre y número del protocolo.
- Nombre del investigador principal.
- Recursos humanos.
- Áreas.
- Equipos.
- Servicios auxiliares de laboratorio y gabinete.
- Carro rojo (en caso de que aplique).

- v) Copia simple del convenio para atención de urgencias médicas (en caso de que se opte por el mismo).

Este documento deberá incluir como mínimo la siguiente información:

- Enunciar si el convenio es por institución, por protocolo o por molécula.
- El alcance de este.
- Clausulado.
- Vigencia.
- Firma de representantes legales.

- w) Copia simple de la autorización de funcionamiento de la institución para urgencias médicas (en caso de que se opte por el punto anterior)

En caso de que se celebre convenio para la atención de urgencias médicas que pudiesen surgir, esta institución deberá tener la licencia sanitaria correspondiente.

- x) Carta de recursos (en caso de que se opte por convenio para urgencias médicas)

Se deberá describir un pormenor de la totalidad de los recursos con los que se cuenten para poder hacer frente a cualquier urgencia relacionada con el desarrollo del protocolo.

- y) Carta de confidencialidad y reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos

Esta carta deberá ser firmada por el investigador principal y deberá contener como mínimo los siguientes requisitos:

- Nombre y número de protocolo.
- Nombre del investigador principal.
- Aceptación del investigador principal en relación con la conducción del protocolo.

- Compromiso del investigador principal de mantener la confidencialidad de la información del protocolo.
- Compromiso de mantener un seguimiento del protocolo de acuerdo con las buenas prácticas clínicas.
- Compromiso de reportar las sospechas de reacciones y eventos adversos, así como la materialización de estos mismos.

z) Historial del investigador principal

En este documento se deberá sustentar el hecho de que el investigador principal es un profesional del ámbito de la salud, con experiencia y formación adecuada con relación al estudio que va a conducir.

aa) Copia simple de documentos de índole académica y legal

Se debe proporcionar su número o números de cedula de las cuestiones académicas debidamente expedidas por autoridad competente.

bb) Resumen de la preparación y experiencia del personal que participara en el desarrollo del protocolo

De la misma manera en el caso del investigador principal, se deberá dar pormenor de la experiencia y grados académicos suficientes para la participación en actividades inherentes al desarrollo del protocolo.

cc) Carta de delegación de responsabilidad del equipo de investigación

En este documento se describirán las actividades que realizará cada miembro del equipo de investigación, bajo el entendido de que entienden la responsabilidad que conlleva, este documento deberá ser firmado por el investigador principal.

dd) Manual del investigador o documento equivalente

En este documento se deberá describir la información obtenida hasta el momento sobre el producto que se pretende estudiar en el protocolo, como

mínimo se deberá incluir información que justifique características del producto, determinación de dosis, información respecto de su fabricación, información preclínica y clínica disponible (pruebas de absorción, toxicológica, interacciones con medicamentos y alimentos), etc.

ee) Copia simple del documento que respalde las buenas prácticas de fabricación, así como otras características de calidad

Una alternativa al presente documento es una carta bajo protesta de decir verdad que indique el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

ff) Estatus de los estudios de estabilidad

Esto se deberá hacer con arreglo norma oficial mexicana 059 SSA1 2015, en su caso este requisito se podrá subsanar mediante carta bajo protesta de decir verdad que indique que se están llevando a cabo los estudios de estabilidad necesarios sobre el medicamento del protocolo.

gg) Acotaciones especiales

En el caso de protocolos que involucren medicamentos biotecnológicos voluntariamente se podrá solicitar la evaluación del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, lo cual puede presentar ventajas al momento de solicitar la aprobación del protocolo de investigación, puesto que esta revisión se puede llevar en paralelo a la revisión de los otros comités.<sup>92</sup>

Lo anterior se sustenta en el hecho de que un biotecnológico suele ser mucho más complicado que un medicamento sintético a la hora de evaluar su calidad, seguridad y eficacia, por ello previo a su administración requiere un estudio más concienzudo.

### **II.1.2.3. Requisitos de forma**

---

<sup>92</sup> *cfr.* Guía para el sometimiento para protocolos de investigación en seres humanos, *op.cit.*

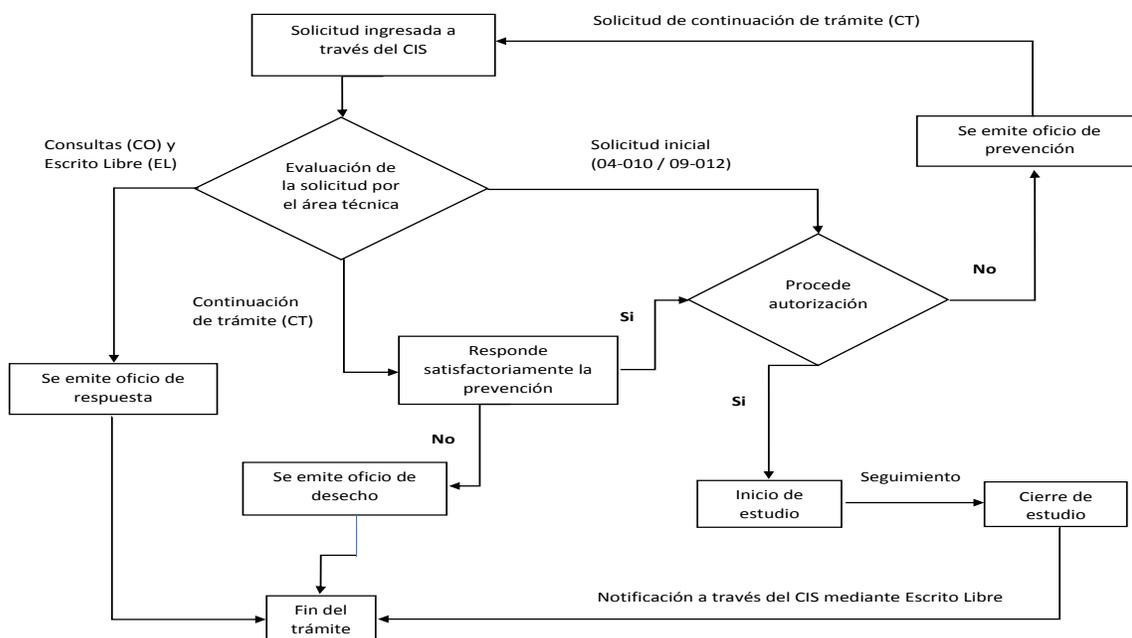
Una vez analizados los requisitos documentales, resulta igual de trascendental el describir los parámetros para la entrega de dicha documentación para la obtención de la autorización correspondiente, estos requisitos de forma están estandarizados para todas las modalidades en el documento que publica COFEPRIS para determinar características de la documentación de solicitudes relacionadas a protocolos de investigación<sup>93</sup>, a continuación, se desglosan dichas características:

- Todos los documentos deberán estar en idioma español, en caso de que haya documentos que estén en otro idioma deberá anexarse la traducción correspondiente, si estos son documentos de carácter legal, la traducción deberá realizarse por perito traductor.
- Todas las hojas que sean sometidas deberán estar foliadas empezando con el 001, se hace una excepción para el comprobante de pago el cual no deberá ser foliado.
- La información deberá seccionarse mediante tapas u hojas de color acorde con el tipo de trámite así mismo se deberá incluir una etiqueta con la mención de este, por ejemplo, para autorización del protocolo inicial el Grupo I se deberá identificar con el color verde claro, así mismo esta deberá no podrá ir engargolada o engrapada.
- La separación entre cada requisito deberá hacerse mediante un separador en la parte izquierda.
- Las copias deberán ser legibles.

---

<sup>93</sup> Cofepris, *Características de la documentación de solicitudes relacionadas a protocolos de investigación*, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/Gu%C3%ADas%20para%20someter%20tr%C3%A1mites/Caracter%C3%ADsticas%20de%20la%20Informaci%C3%B3n%20de%20Sometimientos%20relacionados%20a%20ensayos%20cl%C3%ADnicos.pdf>, Consultado el 6 de abril de 2018.

A continuación, mediante un organigrama se describe el procedimiento general de atención que ocurre una vez que la solicitud ha sido sometida al Centro Integral de Servicios (CIS).



94

En caso de desistimiento de la solicitud se deberá enviar escrito libre a COFEPRIS para su atención.

En caso de que no medie desistimiento posteriormente a la autorización se puede dar pie al desarrollo del protocolo acorde con toda la información proporcionada.

### II.1.3. Inclusión de voluntarios en la práctica

Como se explicó en el apartado de instrumentación y cuestiones técnicas de un protocolo de investigación clínica farmacológica, la molécula con potencial farmacéutico deberá estar orientada a una determinada enfermedad por lo cual las

<sup>94</sup> Cofepris, *Temas y procedimientos de ensayos clínicos*, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Procedimiento.aspx>, Consultado el 10 de abril de 2018.

pruebas preclínicas deberán haber arrojado información positiva respecto de las posibilidades de que la molécula con potencial farmacéutico responda efectivamente a la enfermedad, y por ende deberá el protocolo deberá estar constreñido a la población que presente tal enfermedad, sin embargo a la par de lo anterior las pruebas preclínicas también sirven para determinar la población de personas a la que estará dirigido el protocolo, haciendo distingo entre sexo, edad, y otras cuestiones orientadas al ámbito biológico.

En este punto es importante explorar cómo esta selección e inclusión de la población blanco se lleva a cabo en la práctica, la cual deberá estar dirigida en todo momento observando las limitaciones que se establecen en ley respecto de la publicidad que se le puede dar a los voluntarios sobre los protocolos existentes, así como las directrices que se establecen respecto de la población blanco dependiendo la fase del estudio.

En México y en buena parte de américa latina no es común que los pacientes pregunten o busquen estar informados de los protocolos en lo que puedan tomar parte o aquellos de moléculas que están orientadas a la enfermedad que les aqueja. Así mismo tampoco existe un canal entre patrocinador y paciente para que el primero ponga sus protocolos al conocimiento del segundo, esto tiene razón de ser puesto que la información a tratar es delicada y si bien en Argentina existen organizaciones que cuentan con plataformas como “un ensayo para mí”<sup>95</sup> que buscan forjar este vínculo la realidad en México es distinta, sin perjuicio de que en la práctica aún en Argentina este tipo de plataformas pueden resultar un tanto más complejas de lo que en primera instancia pudiese parecer.

En México el primer paso para que un paciente conozca de un protocolo de investigación clínica y considere ser voluntario del mismo, será su médico tratante el cual puede estar fungiendo como investigador, sub investigador o simplemente tener conocimiento de que ese protocolo está reclutando voluntarios, a partir de

---

<sup>95</sup> *cfr.* Organización un ensayo para mí, *Un ensayo para mí*, Disponible en <http://www.unensayoparami.org/about/>, Consultado el 6 de abril de 2018.

esta comunicación inicial si el paciente está interesado podrá proceder al sitio de investigación donde se le dará pormenor del protocolo, y se verificara que efectivamente pueda ser candidato para el mismo, sin perjuicio de que su médico inicialmente ya tomo consideraciones al respecto y por algo le refirió, en caso de que sea candidato y sea su voluntad el participar, se debe proceder a recabar su consentimiento informado, cuestión que se analiza en el apartado siguiente por su suma importancia.

#### **II.1.3.1.1. Consentimiento informado**

Durante los talleres pre-congreso y el cuarto congreso nacional de investigación clínica organizado por la Asociación de Profesionales Especialistas en la Investigación Clínica A.C. llevados a cabo en la ciudad de México del 15 al 17 de mayo de 2018, se estribaron una serie de ideas que ponen en evidencia tanto una serie de cuestiones que al día de hoy están un tanto difusas (como el asentimiento para menores de edad), así como las diferentes concepciones del consentimiento informado (ya sea abordado desde el ámbito legal hasta en cuestiones más practicas), situaciones que serán traídas a colación en el presente apartado a la par del correspondiente análisis legal de la figura, puesto que reflejan la importancia del consentimiento en el protocolo, así como las situaciones que es importante tomar en cuenta en lo que a la práctica refiere.

Inicialmente consentir es aquel medio para que una persona exprese su conformidad respecto de tal o cual cuestión cuando se principia el análisis legal de esta figura en el Código Civil Federal en su artículo 1,803<sup>96</sup> el consentimiento podrá ser tácito o expícito, teniendo que será expreso cuando se manifieste verbalmente, por escrito, etc. Y más concretamente por signos inequívocos de esa expresión de la voluntad. Tácito resultara en hechos o actos que presupongan que hay tal consentimiento y se puede presumir del mismo, sin embargo, este último consentimiento tácito no aplica en los casos que la ley mencione deba ser

---

<sup>96</sup> *cfr.* Código civil federal, art. 1,803.

expreso, como es el caso de todo lo relacionado a estudios clínicos farmacológicos, como lo veremos en esta sección.

En el caso de las cuestiones sanitarias aparejadas a investigación clínica farmacológica, se debe contar con la figura del consentimiento informado, figura que acorde con Artículo 20 del RIS deberá ser un acuerdo por escrito mediante el cual el voluntario o su representante legal autorizan su participación en el protocolo farmacológico, teniendo un conocimiento pleno de los posibles riesgos y beneficios así como de los procedimientos que implica su participación<sup>97</sup>, si bien la definición es bastante completa, es importante denotar que más allá de un conocimiento pleno, es necesario hablar de un entendimiento pleno, situación que se refleja en el artículo 21 mismo que se cita a continuación.

ARTICULO 21.- Para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación;
- II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;
- III. Las molestias o los riesgos esperados;
- IV. Los beneficios que puedan obtenerse;
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;
- VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;
- VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad;

---

<sup>97</sup> Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, Título segundo, capítulo 1, artículo 20.

IX. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando;

X. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y

XI. Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación. (RIS, Artículo 21)

La obligación de ser recabado por escrito por parte del sujeto o su representante legal esta mencionada en múltiples ocasiones, incluso desde el artículo 100, fracción IV de la LGS, así mismo esta disposición es posible encontrarla también en el artículo 14 fracción V del RIS, sin haber mucho distingo entre lo que en uno y otro se establece, en uno y otro se establece sin embargo sirve para dejar sentado que los criterios están homologados respecto de que el consentimiento informado es una condición que no está a discusión así mismo debe ser expreso y por escrito.

Otra serie de condiciones de suma importancia son mencionadas en el artículo 22 del RIS y van en torno a la elaboración, aprobación y firma, a continuación, se cita el mismo.

ARTICULO 22.- El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos:

I. Será elaborado por el investigador principal, señalando la información a que se refiere el artículo anterior y atendiendo a las demás disposiciones jurídicas aplicables;

II. Será revisado y, en su caso, aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud;

III. Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación;

IV. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y

V. Se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal. (RIS, artículo 22).

Es preciso mencionar que, si bien lo mencionado hasta ahora ya refleja la figura del consentimiento informado de una manera suficiente, existen casos concretos donde esto se puede volver un tanto más complejo como es en el caso donde se encuentran grupos vulnerables involucrados, cuestión que se analizara en el apartado siguiente.

A la par de la legislación civil y sanitaria es importante observar la legislación en materia de datos personales, puesto que a la par de todos los procedimientos que son necesarios para los voluntarios en estudios clínicos farmacológicos, el tratamiento y transmisión de datos personales es algo prácticamente inevitable, en este punto debemos observar lo establecido en la Ley Federal de Protección de datos personales en posesión de los particulares y su correspondiente reglamento, puesto que si bien existen otros ordenamientos orientados a sujetos obligados y entes de gobierno, las más de las veces los involucrados son particulares.

Por dar un pequeño pormenor los datos personales que se requieren del voluntario en un estudio clínico farmacológico son datos personales sensibles puesto que tienen que ver directamente con la salud de los titulares<sup>98</sup> de los datos (los voluntarios), por lo cual en todo lo relacionado el consentimiento para tratamiento y transmisión de datos personales en estudios clínicos farmacológicos, acorde con el artículo 9<sup>99</sup> de la ley en estudio, este consentimiento deberá ser expreso.

En aras de posibilitar el visualizar que la situación de México en cuanto a datos personales no es muy disímbola de los demás países de América Latina, y que incluso es un país vanguardista en este sentido, a continuación, se proporciona una tabla que ha sido producto del estudio de los diversos ordenamientos en los países mencionados.

País	Normativa en materia de protección de datos	Forma del Consentimiento	Requisitos del consentimiento para tratamiento de datos
------	---	--------------------------	---

<sup>98</sup> *cfr.* Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares, art. 3, fracción VI.

<sup>99</sup> *Íbidem.* artículo 9.

<b>Perú</b>	-Ley de protección de datos personales 29, 733 -Reglamento de la Ley de protección de datos personales	Escrito	a. La identidad y domicilio o dirección del titular del banco de datos personales o del responsable del tratamiento al que puede dirigirse para revocar el consentimiento o ejercer sus derechos. b. La finalidad o finalidades del tratamiento a las que sus datos serán sometidos. c. La identidad de los que son o pueden ser sus destinatarios, de ser el caso. d. La existencia del banco de datos personales en que se almacenarán, cuando corresponda. e. El carácter obligatorio o facultativo de sus respuestas al cuestionario que se le proponga, cuando sea el caso. f. Las consecuencias de proporcionar sus datos personales y de su negativa a hacerlo. g. En su caso, la transferencia nacional e internacional de datos que se efectúen.
<b>República Dominicana</b>	-Ley orgánica sobre la protección de datos de carácter personal, 172 - 13	Escrito	Toda manifestación de voluntad, libre, inequívoca, específica e informada, mediante la que el interesado consiente el tratamiento de datos personales que le conciernen.
<b>Ecuador</b>	-No existe una Ley especializada	No la hay	No existen determinaciones
<b>Guatemala</b>	-Existe una iniciativa de ley no vigente	No la hay	No existen determinaciones
<b>Honduras</b>	-Existe un anteproyecto de Ley no vigente	No la hay	No existen determinaciones
<b>El Salvador</b>	-No existe una Ley especializada	No la hay	No existen determinaciones
<b>Nicaragua</b>	-Ley de protección de datos personales	Escrito o medio idóneo físico o electrónico	No establece requisitos específicos, más allá de los generales como finalidad.
<b>Costa Rica</b>	-Ley de protección de la persona frente al tratamiento de sus datos personales -Reglamento de la Ley de protección de la persona frente al tratamiento de sus	Escrito en documento físico o electrónico	b) Específico: referido a una o varias finalidades determinadas y definidas que justifiquen el tratamiento; c) Informado: que el titular tenga conocimiento previo al tratamiento, a qué serán sometidos sus datos personales y las consecuencias de otorgar su consentimiento. Asimismo, de saber quién es el responsable que interviene en el tratamiento de sus datos

	datos personales		personales, y su lugar o medio de contacto; d) Expreso: debe ser escrito e inequívoco, de forma tal que pueda demostrarse de manera indubitable su otorgamiento. e) Individualizado: debe existir mínimo un otorgamiento del consentimiento por parte de cada titular de los datos personales.
<b>Panamá</b>	-No existe una Ley especializada	No la hay	No existe determinación
<b>México</b>	-Ley Federal de Protección de datos personales en posesión de particulares -Reglamento de la Ley Federal de Protección de datos personales en posesión de particulares	Escrito a través de su firma autógrafa, firma electrónica o cualquier mecanismo de autenticación	En México podrá ser escrito o en medio electrónico que se le equipare siempre que sea expreso para datos sensibles, y se concatene debidamente al aviso de privacidad para lo referente a las finalidades y transmisiones.
<b>Argentina</b>	-Ley 25,326 -Reglamento de la Ley 25,326	Escrito o por medio que permita se le equipare, de acuerdo a las circunstancias	a) La finalidad para la que serán tratados y quiénes pueden ser sus destinatarios o clase de destinatarios; b) La existencia del archivo, registro, banco de datos, electrónico o de cualquier otro tipo, de que se trate y la identidad y domicilio de su responsable; c) El carácter obligatorio o facultativo de las respuestas al cuestionario que se le proponga, en especial en cuanto a los datos referidos en el artículo siguiente; d) Las consecuencias de proporcionar los datos, de la negativa a hacerlo o de la inexactitud de los mismos; e) La posibilidad del interesado de ejercer los derechos de acceso, rectificación y supresión de los datos.
<b>Bolivia</b>	-No existe una Ley especializada	No la hay	No existe determinación

<b>Uruguay</b>	-Ley 18,331, Protección de datos personales y Habeas Data -Reglamento de la Ley 18,331	Expreso y escrito	Requiere se establezca la finalidad y el tipo de actividad desarrollada por el titular de la base o aquel que tratara los datos.
<b>Colombia</b>	-Ley Estatutaria 1,581 -Reglamento de la Ley Estatutaria 1,581	No establece forma específica, pero debe ser expreso	No establece requisitos específicos, más allá de los generales como finalidad.
<b>Chile</b>	-Ley 19,628	Autorización por escrito	No establece requisitos específicos, más allá de los generales como finalidad.
<b>Paraguay</b>	-Ley 1,682 -Ley 1,969	Expreso y por escrito, pero solo para cuestiones patrimoniales y comerciales	No establece requisitos específicos.

Como mención final en la practica el consentimiento deberá ser recabado por el investigador o subinvestigador en todo momento explicando paso por paso al voluntario o su representante legal de todos los procedimientos de esta manera asegurando su entendimiento.

### **II.1.3.2. Grupos vulnerables y subordinados**

En el presente apartado se describirán algunas pautas específicas a tomar en cuenta cuando se busca que un individuo proveniente de un grupo vulnerable se enrole como voluntario en un protocolo de investigación clínica, esto porque el diseño experimental del protocolo así fue diseñado y en algunos casos es porque la molécula con potencial farmacéutico esta específicamente orientada a tal grupo, como puede ser el caso de los recién nacidos o las mujeres embarazadas.

En primera instancia resulta toral el definir que es un grupo vulnerable, sin embargo, a la par de su importancia el concepto es un poco complejo de encuadrar por su amplitud aparente, por citar una definición tomaremos la que se presenta en el artículo “Invertir la espiral de la vulnerabilidad”, sin perjuicio de que se hará el análisis correspondiente.

La vulnerabilidad representa un estado de debilidad, la ruptura de un equilibrio precario, que arrastra al individuo o al grupo a una espiral de efectos negativos acumulativos. Uno de sus rasgos distintivos es la incapacidad de actuar o de reaccionar a corto plazo. La noción de vulnerabilidad no se limita a la falta de satisfacción de necesidades materiales, también incluye las conductas discriminatorias.<sup>100</sup>

Como se puede ver en la definición anterior y más aún en muchas de ellas el concepto de grupo vulnerable es un tanto complejo en el sentido de que deja mucho a interpretación y puede ser un tanto general, no obstante, por dar una ordenada en común podemos considerar que un grupo vulnerable será aquel que por sus características intrínsecas se encuentre en desventaja en aspectos relacionados al ámbito social, aún con esta consideración el termino es sumamente amplio, por ello en los siguientes párrafos se constreñirá un tanto más.

En la LGS es posible encontrar una serie de acotaciones orientadas al beneficio de los grupos vulnerables, por ejemplo, en el artículo 3° fracción II se establece que la atención médica deberá ser preferente para los grupos vulnerables<sup>101</sup>, asimismo en el artículo 25 se menciona que la extensión cuantitativa y cualitativa de los servicios de salud deberán ser preferentemente para los grupos vulnerables<sup>102</sup>, sin embargo en ningún momento se da definición o pautas que sirvan de directriz para vislumbrar que se debe entender por un grupo vulnerable.

Ahora bien, en lo que respecta al RIS, este ordenamiento tiene pautas para otro grupo que podría considerarse como vulnerable por englobar a aquellos que tienen una subordinación, del cual si bien no se ahondara más en el presente apartado se enuncia lo conducente, acorde con el artículo 57 del RIS, los grupos

---

<sup>100</sup> *cf.* Forester, Jacques, *Invertir la espiral de la vulnerabilidad*, Revista Internacional de la Cruz Roja, núm. 124, julio - agosto de 1994, pp. 328 y 329.

<sup>101</sup> *cf.* Ley General de Salud, título primero, capítulo primero, art. 3.

<sup>102</sup> *Ibidem.* título tercero, capítulo I, art. 25.

subordinados engloban a estudiantes, trabajadores de laboratorios u hospitales, empleados, internos, miembros de las fuerzas armadas, y en resumen todo aquel cuyo consentimiento informado pueda verse influenciado por una autoridad<sup>103</sup>, razón por la cual en este punto las pautas irán orientadas a velar porque su consentimiento no se vea viciado, que los resultados no se usen en su perjuicio y que en todo momento se les de la indemnización correspondiente<sup>104</sup>.

A la par de lo anterior es importante mencionar que el RIS como tal no hace mención expresa de los grupos vulnerables, sin embargo, en el mismo se dedican apartados para personas con calidades que pueden tildarse de vulnerables como son los menores o incapaces, mujeres embarazadas y recién nacidos, grupos que para efectos del presente trabajo serán aquellos que se consideren como vulnerables con la finalidad de ahondar en estudio de los mismos en el presente apartado.

Inicialmente en lo que respecta a investigación en menores de edad o incapaces, acorde a lo establecido en el título segundo, capítulo tercero del RIS, para realizar investigación que los tenga por voluntarios se requiere que medien estudios previos en personas con mayoría de edad o en su defecto en animales que se puedan clasificar como no maduros, salvo que la investigación este orientada específicamente a enfermedades que sean propias de una determinada edad, en este punto será de vital importancia recabar el consentimiento informado de quien tenga la representación legal del menor el incapaz, en este punto si las condiciones lo permiten también se deberá obtener el consentimiento de parte del menor o del incapaz mediante un documento que tenga características someras, este documento es el llamado asentimiento informado, que si bien no tiene carácter de vinculante, funge como un medio para que el voluntario pueda expresar su parecer al respecto, no obstante, el comité de ética puede aprobar la dispensa de este requisito, si lo considera prudente.<sup>105</sup>

---

<sup>103</sup> *cf.* Reglamento de la ley general de salud en material de investigación para la salud, art. 57.

<sup>104</sup> *Ibidem.* art. 58.

<sup>105</sup> *Ibidem.* arts. 34 - 37.

Por último, el incluir voluntarios que sean menores o incapaces en un ensayo clínico implica que se tengan consideraciones más estrictas en cuanto al riesgo, y por ende en la ponderación riesgo beneficio ya que los protocolos no solo deberán suponer un beneficio mejor o igual a los ya existentes para el sujeto (en caso de riesgo mínimo), sino que también deberán aportar una cantidad importante de conocimientos que puedan ayudar a la situación de personas en similares situaciones. En lo que respecta a investigaciones con riesgo mayor al mínimo, se requiere que estas ofrezcan grandes beneficios en un problema que afecta a los menores o incapaces, en todo momento ofreciendo una vigilancia estricta en caso de que se requiera detener el protocolo por posibles daños al voluntario.<sup>106</sup>

Una vez dado el pormenor respecto de menores e incapaces resulta prudente pasar al estudio de la mujeres embarazadas y recién nacidos como grupos vulnerables, en primera instancia es importante aclarar que el RIS no solo se constriñe a mujeres embarazadas, para ser específicos en el título segundo capítulo cuarto se engloba a mujeres en edad fértil, embarazadas, aquellas que se encuentren en trabajo de parto, puerperio y lactancia, de la misma manera no solo se limita a recién nacidos sino que también se prevé investigación donde se utilicen embriones, óbitos y fetos, razón por la cual en el artículo 40 se establecen las directrices de lo que se deberá entender por cada termino, directrices que se citan a continuación.

ARTICULO 40.- Para los efectos de este Reglamento se entiende por:

I. Mujeres en edad fértil. - Desde el inicio de la pubertad hasta el inicio de la menopausia;

II. Embarazo. - Es el periodo comprendido desde la fecundación del óvulo (evidenciada por cualquier signo o síntoma presuntivo de embarazo, como suspensión de menstruación o prueba positiva del embarazo médicamente aceptada) hasta la expulsión o extracción del feto y sus anexos;

---

<sup>106</sup> *Ibidem.* arts. 38 - 39.

III. Embrión. - El producto de la concepción desde la fecundación del óvulo hasta el final de la decimosegunda semana de gestión;

IV. Feto. - El producto de la concepción desde el principio de la decimotercera semana de la gestación hasta su expulsión o extracción;

V. Óbito Fetal.- La muerte del feto en el útero;

VI. Nacimiento vivo. - Es la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, del seno materno, cuando después de dicha separación respire y lata el corazón, se haya o no cortado el cordón umbilical y esté o no desprendida la placenta;

VII. Nacimiento Muerto. - es la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, del seno materno, cuando después de dicha separación no respire ni lata el corazón, se haya o no cortado el cordón umbilical y esté o no desprendida la placenta;

VIII. Trabajo de parto. - Es el período comprendido desde el inicio de las contracciones uterinas (con características progresivas de intensidad, irrigación y duración) y que termina con la expulsión o extracción del feto y sus anexos;

IX. Puerperio. - Es el período que se inicia con la expulsión o extracción del feto y sus anexos hasta lograr la involución de los cambios gestacionales (aproximadamente durante 42 días);

X. Lactancia. - Es un fenómeno fisiológico en el cual ocurre la secreción láctea a partir de la expulsión o extracción del feto y sus anexos, y

XI. Fertilización asistida. - Es aquella en que la inseminación es artificial (homóloga o heteróloga) e incluye la fertilización en vitro. (RIS, artículo 40)

Sin perjuicio de que el RIS hace una distinción importante en la terminología, en lo que respecta a pautas específicas únicamente serán analizadas aquellas orientadas a mujeres embarazadas y fetos, en lo que respecta a óbitos, este tipo de investigación es tratado como investigación en tejidos<sup>107</sup> por ello no será abordada en el presente trabajo.

Concretamente acorde con el RIS existirán algunas pautas específicas previas a poder enrolar a una mujer embarazada en un protocolo de investigación clínica, una de las más importantes es el hecho de que también se requiere el

---

<sup>107</sup> *Ibidem.* art. 55.

consentimiento informado del cónyuge (existen algunas situaciones que dispensan de su obtención).

En segundo lugar, al igual que en los protocolos con menores o incapaces, lo ideal es que previo a que un protocolo sea orientado a mujeres embarazadas este deberá estar precedido por una realización previa del mismo en mujeres no embarazadas, salvo que el estudio requiera la condición de embarazo para poder ser fructífero.

En cuanto al riesgo en investigaciones orientadas a este grupo vulnerable, será aceptable en todos los casos un riesgo mínimo, tanto para la mujer embarazada como para el feto.<sup>108</sup>

En cuanto a la figura del recién nacido, acorde con el artículo 53 del RIS, estos no podrán ser sujetos de investigación hasta que se tenga una certeza de que son viables, sin embargo, existe una excepción a lo anterior en el caso de que el protocolo este orientado a aumentar las probabilidades de que se alcance esta etapa de viabilidad, sin que se agregue ningún riesgo adicional por mínimo que sea.

Una vez que se ha alcanzado la etapa de viabilidad se deberá tratar al neonato, acorde con las pautas de investigación para menores e incapaces.<sup>109</sup>

Lo explicado hasta el momento en el presente capítulo denota que los grupos vulnerables siempre serán acreedores a una protección extra que de alguna manera busca soslayar aquellos riesgos que pudiesen devenir de sus calidades y atributos intrínsecos, ya sea mediante pautas específicas previas a su enrolamiento en un protocolo de investigación, o pautas de prosecución orientadas a su protección.

#### **II.1.4. El papel del Comité de Ética en Investigación**

---

<sup>108</sup> *Ibidem.* arts. 45 – 48.

<sup>109</sup> *Ibidem.* art. 54.

Sin perjuicio de que como se ha visto hasta el momento los protocolos de investigación clínica farmacológica involucran a más de un comité y no solo al comité de ética en investigación, en la práctica el comité de ética en investigación por las funciones que devenga tiene una labor más cercana en lo que se refiere a la supervisión orientada a la prevención de los daños probables a los voluntarios, desde la aprobación previa del diseño experimental del protocolo hasta la atención consuetudinaria de cualquier situación que se presente en el desarrollo del estudio, por ello la labor se vuelve más cercana en comparación a los otros comités, y conlleva una total importancia para el presente trabajo.

Por las razones antes mencionadas es importante determinar cuáles son las funciones inherentes del comité, así como sus aspectos intrínsecos, así determinando su injerencia en el comienzo del protocolo y desarrollo del mismo.

Inicialmente acorde con el artículo 41 Bis, fracción 2, de la LGS, todos aquellos establecimientos de atención médica que lleven a cabo investigación en seres humanos, deberán contar con un comité de ética para evaluar y dictaminar los protocolos de investigación así como formular las recomendaciones que consideren pertinentes, por su parte el párrafo último del mencionado artículo establece que los comités de ética deberán ceñirse a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética (criterios que pueden considerarse como la guía de instrumentación del CEI), dentro de este párrafo es posible encontrar también la obligación de que los comités se integren multidisciplinariamente incluyendo una persona del núcleo de la población en el que se pretende investigar.

En lo que respecta a instituciones de salud pública, en el artículo 98, fracción 2, de la LGS, se establece que, si la institución realiza investigación en seres humanos, esta deberá contar con un comité de ética en investigación en los términos del artículo examinado en el párrafo anterior.

En este punto y pasando al análisis del RIS en lo que al comité de ética refiere, es importante denotar que establece una serie de funciones y obligaciones que tiene el comité en lo que respecta a investigación clínica farmacológica, sin embargo, no las lista en un apartado específico, más aún están dispersas por en

el reglamento en estudio, razón por la cual a continuación se listaran haciendo referencia al artículo en el cual se encuentra la acotación conducente:

- a) Deberá proporcionar su dictamen favorable para los protocolos en los que se involucran seres humanos, artículo 14, fracción VII del RIS.
- b) Revisar y en su caso aprobar el formato de consentimiento informado que se proporcionara a los pacientes, artículo 22, fracción II del RIS.
- c) Para el caso de investigación orientada a comunidades en situación de vulnerabilidad se requiere que el comité exprese su beneplácito en lo que respecta al protocolo que se pretende efectuar, artículo 29, párrafo segundo del RIS.
- d) Otorgar la dispensa justificada en lo que se refiere a la obtención del asentimiento informado que se pretenda obtener de menores o incapaces, artículo 37 del RIS.
- e) Aprobar la modificación de los métodos para determinar si una voluntaria se encuentra embarazada, artículo 48 fracción II.
- f) Deberán establecer una vigilancia especial en el caso de investigación en grupos subordinados, artículo 58 del RIS.
- g) Proporcionar su aprobación respecto de los medicamentos, dosis y demás que se utilizaran en caso de emergencia en voluntarios, así como el tratamiento en caso de urgencia, artículo 71 primer párrafo y fracción I del RIS.
- h) Sesionar y en su caso decidir respecto de los asuntos aparejados a la realización del protocolo, artículo 102 del RIS.
- i) Evaluación y dictaminado de los protocolos de investigación clínica farmacológica, formulando recomendaciones, lineamientos y guías éticas procedentes en lo que a los riesgos y beneficios compete, artículo 109 del RIS.
- j) Opinión respecto del mérito científico de la investigación, artículo 111 del RIS.

- k) Recepción del informe técnico que debe presentar el investigador al término del protocolo de investigación clínico farmacológico, artículo 119 del RIS.

Una vez mencionadas todas las funciones que el RIS establece para los comités de ética, es prudente pasar a lo establecido en la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, respecto de las funciones de los comités de ética en investigación, mismas que siguiendo el formato anterior se listarán:

- a) Deberán evaluar al inicio y periódicamente que los protocolos conducentes se apeguen a los principios éticos y normatividad vigente, así como la evaluación previo registro ante la secretaría de los protocolos de investigación clínica, numeral 9.2.8.
- b) Revisión y aprobación del formato de consentimiento que se proporcionara a los voluntarios, numeral 9.2.9.
- c) Proposición de la suspensión o cancelación del protocolo en caso de que surjan impedimentos como eventos adversos de importancia, numeral 9.2.10.

Para finalizar con este análisis se traerá a colación a la Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación, documento publicado por Conbioetica, que si bien no tiene rango de ley y en algunos foros se pone a discusión su obligatoriedad la realidad es que en términos de lo establecido en la LGS en su artículo 42 fracción II, párrafo segundo, los comités de ética en investigación se deberán sujetar a los criterios que establezca Conbioetica, por lo cual podemos decir que en cierto sentido este ordenamiento debería ser observado.

A diferencia de los ordenamientos antes examinados, la guía en estudio es más organizada y focalizada, razón por la cual las funciones están estructuradas

en un apartado específico y separadas en funciones relativas, funciones de control y seguimiento y funciones educativas<sup>110</sup> mismas que se detallan a continuación:

- a) Funciones resolutorias, se refieren a la facultad de los CEI para analizar y revisar protocolos de investigación, asimismo también tienen la facultad para evaluar y dictaminar todos los contenidos de la investigación, por último, esta facultad también engloba la capacidad de proporcionar su opinión en lo que respecta a la toma de decisiones y por ende la interrupción o suspensión de los protocolos de investigación.
- b) Funciones de control y seguimiento, se constriñen a dar seguimiento a las resoluciones que el mismo comité emite así como, el desarrollo de la investigación en sí mismo, sin embargo es importante aclarar que acorde con el mismo apartado de la guía en estudio el CEI no es verificador por lo cual el investigador principal, patrocinador o demás involucrados deberán informarle de lo que vaya acaeciendo<sup>111</sup>, sin perjuicio de que el CEI deberá informar a las autoridades de aquellas situaciones que resulten pertinentes de informar.
- c) Funciones educativas, se refiere a la promoción de capacitación al personal involucrado en el protocolo, así como la creación de pautas, esto para facilitar la aplicación y el cabal conocimiento de los ordenamientos legales que resulten procedentes.

Una vez terminado el análisis de los ordenamientos conducentes podemos concluir que la función del comité será el proporcionar aprobación para iniciar un protocolo así como evaluar y dictaminar respecto de las situaciones que vayan acaeciendo en el desarrollo del mismo y opinar si es pertinente el continuar, por último deberá evaluar el reporte final del protocolo, por estas funciones resulta imprescindible para salvaguardar el bienestar de los voluntarios desde su

---

<sup>110</sup> Conbioetica, Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación, *op. cit.* pp. 16 – 17.

<sup>111</sup> *Ídem.*

inclusión, puesto que él determinara si la muestra acordada y el protocolo como fue estructurado es procedente y adecuado para la población seleccionada, a la par de que también velará por la correcta prosecución del protocolo, en el ámbito de las funciones antes descritas, lo que significa un acompañamiento permanente de los voluntarios.

Como corolario es importante destacar que los comités no tienen personalidad jurídica propia, sino que dependen de una institución a la que se le otorga la autorización conducente para establecer un comité, por ello es buena práctica en materia corporativa el generar un contrato entre patrocinador e institución para revisión de documentos, supervisión y protocolo, cuidando el clausulado en todo momento con la finalidad de destacar que el comité no tendrá ninguna interacción directa con el patrocinador, puesto que el vínculo (por así decirlo) será el investigador principal.

#### **II.1.5. Riesgo farmacológico del ámbito nacional**

Como se ha venido estribando el riesgo de que los voluntarios sufran vicisitudes como consecuencia de su participación en un ensayo clínico farmacológico es algo que de una u otra manera actualmente es inevitable, a pesar de los filtros previos ya mencionados antes de la administración de un fármaco “experimental” en un sujeto humano, la realidad es que el comportamiento del mismo en personas nunca se podrá describir en su totalidad hasta que este se administra en sujetos humanos, y aún en este punto habrá reacciones o efectos adversos que no se tendrán mapeados hasta que el fármaco sale al mercado y se encuentra con toda la diversidad génica que ofrece la especie humana (estudios fase IV).

El presente capítulo servirá de pormenor para describir la concepción y aplicación del concepto de riesgo orientado al ámbito clínico farmacológico, para eventualmente contraponerlo al ámbito internacional y de esta manera presentar un panorama de la situación actual.

##### **II.1.5.1. Clasificación de los tipos de riesgo**

En la fracción cuarta del artículo 14 presente en el capítulo primero del título segundo del RIS, se enuncia la necesidad de que los beneficios esperados sean mayores sobre los riesgos predecibles posteriormente en la fracción decima se establece la responsabilidad de la institución en la cual se lleva la investigación de proporcionar atención médica al voluntario que sufra algún daño siempre que este estuviere relacionado de una manera directa con la investigación esto sin que sea en lugar de la indemnización que legalmente corresponda al sujeto, así como demás cuestiones que se vuelven responsabilidad del patrocinador hacia el voluntario.<sup>112</sup>

Ahora bien, es importante definir qué es lo que se entenderá como riesgo en materia de investigación clínica para lo cual acudimos al artículo 17 del RIS, mismo que se establece la siguiente definición de riesgo: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio...<sup>113</sup>

De la misma manera en el artículo 17 se establece una clasificación que pondera una investigación teniendo como base la existencia de riesgo, así como la naturaleza de este, esta se cita a continuación:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma,

---

<sup>112</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en material de investigación para la salud, art. 14.

<sup>113</sup> *Ibidem.* art. 17.

termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ML. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros. (RIS, artículo 17).

Para lo relacionado al presente trabajo, la fracción primera de la clasificación no es de utilidad directa puesto que se refiere al análisis documental en técnicas tales como el meta estudio o aquellos estudios donde no se tiene contacto alguno con el sujeto de investigación, sin embargo es importante mencionar que esto puede tener implicaciones a considerar en materia de tratamiento de datos personales, por lo que en todo momento se deberá velar por la correcta obtención del consentimiento para tratamiento de datos en caso de que no se tenga o el que se tenga no cuente con la finalidad para la que se van a utilizar los datos personales en la ocasión específica, aunado a lo anterior en el caso de que por el transcurso de los años el titular de los datos personales haya fallecido, esto de ninguna manera significa que los datos personales pueden ser utilizados a libre

arbitrio del titular de la base de datos, aún en este caso se debe recabar el consentimiento de una persona debidamente legitimada para proporcionarlo.

Como corolario a lo anterior en algunos meta estudios o estudios puede que no haya un sujeto de investigación (persona física) determinado, al estar anonimizada la información a tratar, por lo cual no sería posible concatenarla a una persona física.

En lo que respecta a investigación clínica farmacológica las tres primeras fases entrarían en investigación con riesgo mayor al mínimo puesto que hace mención de las modalidades del artículo 65 del reglamento en estudio como directriz para ponderar el riesgo implicado, a continuación, se cita el artículo conducente para entrar al estudio de este:

ARTICULO 65.- Para los efectos de este Reglamento, se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría 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. (RIS, artículo 65).

En el artículo anterior se menciona expresamente a las actividades de investigación que impliquen el estudio con medicamentos y biotecnológicos en humanos que no cuenten con registro sanitario o “experiencia previa”, así como de aquellos que a registrados busquen nuevas indicaciones, dosis, entre otros. Como se comentó en el capítulo anterior, para la obtención de un registro sanitario de un nuevo medicamento se deben cumplimentar los estudios clínicos conducentes, situación que también impera para los casos donde se pretenda obtener nuevas indicaciones terapéuticas, dosis, etc. Por lo cual en todo momento la investigación clínica farmacológica en sus tres primeras fases implicara un riesgo mayor al mínimo.

En lo tendiente a la fase cuatro de los estudios clínicos farmacológicos como se mencionó en el capítulo primero, esta procede después de que se ha concedido el registro al medicamento en cuestión y se puede tildar como un seguimiento del mismo en la población, razón por la cual ya no se engloba en el artículo 65 antes mencionado, así mismo en la fracción II del artículo 17 anteriormente citado se hace mención de que el riesgo mínimo implicara la investigación con medicamentos autorizados para su venta, sin que se haga variación de las dosis, vías de administración, etc.<sup>114</sup>

Para terminar el presente análisis es necesario destacar que todo protocolo de investigación clínica farmacológica será clasificado como un riesgo que puede ir desde el mínimo hasta el riesgo mayor al mínimo, con todo lo que eso implica, dependiendo de la fase del estudio, así mismo es importante denotar que el riesgo para la legislación mexicana dependerá exclusivamente de la naturaleza de si un medicamento es novedoso en México o si ya tiene su registro y por ende ya cumplió con los registros para el mismo, independientemente de la fracción del mismo o la fracción que pretenda tener en caso de que logre obtener su registro.

Sin perjuicio de lo anterior es importante denotar que para la ponderación del riesgo se pueden tomar en cuenta aspectos como la naturaleza de los procedimientos implicados como aquellos que son muy invasivos para él voluntario, sin embargo, para efectos del presente trabajo este aspecto no se explorara salvo en cuestiones muy puntuales.

Ahora bien, el hecho de los estudios clínicos farmacológicos tengan una distinta ponderación del riesgo que implican se traduce en pautas y requisitos específicos, por ser las primeras tres fases una condición necesaria para la obtención de un registro sanitario, se analizaran a profundidad posteriormente en contra versión a las pautas de prosecución de la fase cuarta puesto que esto es

---

<sup>114</sup> *cfr.* Reglamento de la ley general de salud en material de investigación para la salud, arts. 17 y 65.

más bien un seguimiento continuo y actividades muy específicas en casos detectados como problemáticos.

#### **II.1.5.2. Ponderación riesgo – beneficio**

Una vez analizada y establecida la clasificación de los riesgos en investigación clínica farmacológica prevista en el RIS en su artículo 17, es importante proceder al estudio de las implicaciones prácticas de que un protocolo sea catalogado como poseedor de riesgo mayor al mínimo y como esto se ve reflejado en los beneficios necesarios esperados para su correcta prosecución.

Inicialmente la ponderación entre riesgo beneficio como se ha venido mencionando es una característica propia de los estudios clínicos farmacológicos, y puesto que se espera que los beneficios esperados siempre sean mayores que los riesgos probables, en este punto como se mencionó en algunos apartados anteriores, los protocolos clínicos farmacológicos requieren una evaluación y dictamen previo a comenzar su puesta en marcha, cuestión que recae en las obligaciones del CEI, por ello, la evaluación y dictamen del protocolo y por ende la ponderación de los riesgos y beneficios recae en el CEI<sup>115</sup>, este organismo será el encargado de discernir respecto a esta cuestión y más aún quien tendrá la última palabra en la situación concreta.

Ahora bien aunado a lo anterior como se analizó en su apartado conducente el CEI tendrá como labor el discernir sobre los casos concretos que a su cargo estén, durante la prosecución de los protocolos, es en este punto donde se complica un tanto la situación puesto que el marco jurídico funge más como directriz sin establecer pautas muy concretas al respecto de cómo se debe ponderar entre riesgo y beneficio en un protocolo, sin embargo la Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación publicada por la Comisión Nacional de Bioética se puede tomar como directriz sin

---

<sup>115</sup> *Ibidem.* art. 14, fracción VII.

que esta tenga un rango de ley, e incluso su obligatoriedad puede estar a discusión.

Inicialmente los Comités de Ética en Investigación (CEI) trabajan por sesiones ordinarias, extraordinarias y expeditas, que difieren en la periodicidad de las mismas, así como los asuntos que se buscan tratar en ellas, a partir de aquí es un tanto subjetivo puesto que en dichas sesiones acorde con las pautas publicadas por CONBIOETICA en su guía de integración y funcionamiento, las decisiones deben ser tomadas bajo consenso<sup>116</sup>, por ello para cuando media la aprobación de un protocolo se debe considerar que los miembros de CEI entre ellos profesionales calificados de las ciencias de la salud, han considerado como aceptable y adecuada la ponderación entre riesgos y beneficios, situación que también impera cuando se les comunica respecto de eventos adversos y el CEI determinan como proceder.

Si bien no hay estándares muy objetivos respecto de cómo se realiza esta evaluación y por ende la decisión es algo que resulta entendible puesto que en cierta forma la COFEPRIS confía que el CEI es un ente capacitado para tomar este tipo de deliberaciones, por ello le da la autorización conducente, a la par de que COFEPRIS y CONBIOETICA tienen supervisado el actuar de estas figuras.

### **II.1.5.3. Pautas de prevención y prosecución en materia de riesgos**

Una vez descritos los pormenores de lo que se debe entender por riesgo, así como lo referente a la ponderación entre riesgos y beneficios, es prudente describir que pautas se toman para prevenir y en su caso proceder si un riesgo se materializa como inaceptable por la ponderación riesgo beneficio o si incurre en una amenaza a la salud de uno o más voluntarios.

---

<sup>116</sup> *cfr. Conbioetica, Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación, op. cit. p. 24.*

Como se ha visto hasta el momento, en el apartado de riesgo así como en los apartados anteriores por las funciones del comité de ética en investigación la primera forma de prevenir el riesgo en la medida de lo posible será mediante la oportuna ponderación riesgo beneficio por parte del comité cuando el protocolo se someta a su aprobación, puesto que de esta manera si el comité de ética en investigación considera que el riesgo probable es demasiado está en posición de formular las recomendaciones necesarias para el diseño experimental y de esta manera disminuir el riesgo probable al que se verían expuestos los voluntarios, aunque también existe el caso donde después de la evaluación del CEI este considere que el riesgo es inaceptable y no existe un camino por el cual se pueda disminuir o volver aceptable en contraposición al beneficio que representaría el protocolo, por último existe la posibilidad de que el CEI considerase que existe un balance adecuado entre riesgo beneficio y no se requieren cambios al diseño experimental.

De esta manera es posible observar que el primer filtro de prevención de riesgos será la evaluación del protocolo por parte del CEI, sin embargo, es conveniente mencionar el supuesto donde el protocolo ya se encuentre en marcha y se requiera alguna medida orientada a afrontar la materialización de un riesgo, en este punto el CEI vuelve a cobrar especial importancia a causa de que deberá formular recomendaciones para confrontar la situación o si lo considera podrá suspender o cancelar el protocolo.

Si bien las medidas anteriores pueden parecer muy orientadas a casos específicos y por ello se vuelve un tanto complejo el citar ejemplos de medidas que no se refieran a una cancelación, existen otras medidas en caso de que un voluntario enferme, en este caso entran en juego los llamados medicamentos concomitantes, que son una serie de medicamentos que se probó no influyen en el resultado final del protocolo así mismo no tienen interacciones desfavorables con la molécula de la cual versa el protocolo, si bien estos pueden ser programados previo al estudio también existe la posibilidad de que el CEI autorice un medicamento para paliar una enfermedad o un padecimiento que se presente en

el desarrollo del protocolo en términos del artículo 71 del RIS, razón por la cual incluso esta cuestión es una pauta que el CEI proporciona.

Es importante denotar que para los casos más graves como se explicó en el apartado de instrumentación el patrocinador debe contar con un seguro que respalde cualquier incidencia y proporcione los medios para cubrir los gastos de atención médica, así como indemnizaciones a la familia en caso de que sobrevenga la muerte de un voluntario, en embargo, en este caso es importante denotar que los criterios de cómo se reclama el cobro de la póliza son a través del patrocinador, lo cual puede resultar un problema para el voluntario.

Para terminar el presente apartado es preciso mencionar que la evaluación previa del protocolo por parte del CEI es el mejor camino para prevenir riesgos innecesarios, y en el caso de protocolos que ya se encuentren en marcha el tener un buen sistema de operación reflejado en procedimientos normalizados de operación por parte de la institución, investigador principal y otros involucrados en el protocolo en lo que refiere a vigilancia de voluntarios y reporte de incidencias será el mejor camino para proceder en caso de inconvenientes con la celeridad debida y una solución razonada desde todos los ámbitos prudentes.

#### **II.1.6. Autoridades competentes en materia de investigación clínica farmacológica.**

Dentro del quehacer de la administración pública acorde con el libro *Derecho Administrativo; Acto y Procedimiento* de Jorge Fernández Ruíz en su capítulo tercero que la “Administración Pública” cuenta con una faceta dinámica y otra faceta estática, en cuanto a la faceta dinámica se refiere al dictamen y cumplimiento de las normativas que hacen valer las instituciones públicas, por lo que respecta a la faceta estática esta se conforma por las instituciones que ejercen la función pública<sup>117</sup>, por ello el presente apartado tiene como finalidad el

---

<sup>117</sup> *cfr.* Fernández Ruíz Jorge, *Derecho administrativo, acto y procedimiento*, México, Editorial Porrúa, 2017, pp. 57 – 58.

presentar la estructura institucional (faceta estática) orientada a velar por el cumplimiento de la normativa sanitaria orientada a investigación clínica farmacológica y tópicos sanitarios aparejados.

Para comenzar el presente análisis y en aras de que una buena parte de las facultades y quehacer de las autoridades serán tomadas de documentos provenientes del ámbito legislativo y algunos del ejecutivo federal, bien vale la pena traer a colación los distintos fundamentos jurídicos que facultan a los involucrados para regular en torno a, y que a su vez dan validez a los documentos originados.

Dicho lo anterior la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 73 enmarca las facultades del congreso de la unión, mismo que acorde con la Ley Orgánica del Congreso de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 1 deberá ser entendido como las cámaras de diputados y senadores en su conjunto<sup>118</sup>, facultades que acorde con la fracción XVI le posibilitan el dictar normativa en materia de salubridad general de la república, a continuación se cita la fracción conducente acompañada de sus incisos para su análisis:

XVI.- Para dictar leyes sobre nacionalidad, condición jurídica de los extranjeros, ciudadanía, naturalización, colonización, emigración e inmigración y salubridad general de la República.

1a.- El Consejo de Salubridad General dependerá directamente del Presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país.

2a.- En caso de epidemias de carácter grave o peligro de invasión de enfermedades exóticas en el país, la Secretaría de Salud tendrá obligación de dictar inmediatamente las medidas preventivas indispensables, a reserva de ser después sancionadas por el Presidente de la República.

3a.- La autoridad sanitaria será ejecutiva y sus disposiciones serán obedecidas por las autoridades administrativas del País.

---

<sup>118</sup> *cfr.* Ley orgánica del congreso general de los estados unidos mexicanos, título primero, art. 1.

4a.- Las medidas que el Consejo haya puesto en vigor en la Campaña contra el alcoholismo y la venta de sustancias que envenenan al individuo o degeneran la especie humana, así como las adoptadas para prevenir y combatir la contaminación ambiental, serán después revisadas por el Congreso de la Unión en los casos que le competan.

Como se mencionó anteriormente esta fracción del artículo 73 de la Constitución provee al congreso de facultades para legislar en el ámbito sanitario y por ende en lo que a investigación clínica refiere, sin embargo, dentro de los incisos de esta fracción se trae a colación el hecho de que el Consejo de Salubridad General dependerá del Ejecutivo Federal, así mismo se hace mención de que la autoridad sanitaria será ejecutiva con la facultad de dictar disposiciones en torno a la materia en cuestión.

Una vez analizado lo anterior por lo que respecta a las facultades legislativas del congreso no se considera necesario hacer un estudio más pormenorizado, sin embargo, en lo que refiere a la injerencia del ejecutivo en materia sanitaria, a continuación, se estudiara la estructura conducente.

En el artículo cuarto de la LGS se establecen las autoridades sanitarias en los siguientes términos:

Artículo 4o.- Son autoridades sanitarias:  
I. El Presidente de la República;  
II. El Consejo de Salubridad General;  
III. La Secretaría de Salud, y  
IV. Los gobiernos de las entidades federativas, incluyendo el Gobierno del Distrito Federal.

Comenzando con el análisis de estas y prescindiendo de un pormenor en lo que respecta a la figura del presidente por considerar que su labor entorno a investigación clínica farmacológica no es ejercida directamente, así como de los gobiernos de las entidades federativas puesto que al tópico de investigación clínica farmacológica le competen regulaciones y autoridades a nivel federal, se comenzara con el Consejo de Salubridad General.

En este punto es importante destacar que en torno al Consejo de Salubridad General existe un cierto desazón en lo que respecta a su origen histórico puesto

que resulta una figura un tanto forzada para nuestra legislación actual al ser una adaptación de otras figuras, acorde a lo establecido por María Guadalupe Fernández Ruíz en su libro *Marco Jurídico de la Administración Pública Federal Mexicana*, podemos identificar algunos momentos históricos relevantes para entender un poco más a la figura del Consejo de Salubridad General, mismos que a continuación se enlistan<sup>119</sup>:

- En el siglo XV la figura del protomedicato se creó en España siendo un tribunal formado por los médicos del rey que dentro de sus funciones evaluaban la suficiencia y concedían la licencia a aquellos que aspiraban a ser médicos, así mismo es el antecedente primigenio del actual Consejo de Salubridad General.
- En el siglo XVI se instituyó el protomedicato en Nueva España, donde sus funciones no eran muy diferentes a aquellas que poseían originalmente.
- El 4 de enero de 1841 se promulgó en el aquel entonces Departamento de México se promulgó el Reglamento de Estudios Médicos de Exámenes y del Consejo de Salubridad, ordenamiento en el que se instituyó la creación del Consejo de Salubridad del Departamento de México, cuyas facultades eran similares a sus antecesores solo que constreñidas al Departamento de México.
- Durante el imperio de Maximiliano de Habsburgo se sustituyó el Consejo de Salubridad del Departamento de México por el Consejo Central de Salubridad.
- Durante el gobierno de Benito Juárez el 23 de septiembre de 1867 se instaló el Consejo Superior de Salubridad.
- Por su parte en el porfiriato se determinó que el Consejo Superior de Salubridad dependería de la Secretaría de Gobernación.

---

<sup>119</sup> *cfr.* Fernández Ruiz, María Guadalupe, *Marco jurídico estructural de la administración pública federal mexicana*, México, Instituto nacional de administración pública A.C., 2015, pp. 173 – 179.

- Por último, el constituyente de 1917 incluyó al Consejo de Salubridad General en la fracción XVI, numeral 1 del artículo 73 de la Constitución.

A partir de este punto y en virtud de que se ha elucubrado lo suficiente al respecto del origen de la figura es preciso mencionar que, si bien la figura del Consejo de Salubridad General es mencionada en la Constitución, no es definida en tal ordenamiento, la mención únicamente va orientada a mencionar su dependencia del ejecutivo federal acorde a lo mencionado en el artículo 73, fracción XVI, numeral 1 de la Constitución, mismo que se cita a continuación:

Artículo 73. El Congreso tiene facultad:

XVI. Para dictar leyes sobre nacionalidad, condición jurídica de los extranjeros, ciudadanía, naturalización, colonización, emigración e inmigración y salubridad general de la República.

1a. El Consejo de Salubridad General dependerá directamente del Presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país.

Ahora bien, acorde a lo establecido en la LGS, como se vio anteriormente, el artículo cuarto le concede al Consejo el grado de autoridad, no obstante, el pormenor respecto de esta figura lo proporciona el artículo 15 de la LGS, mismo que a continuación se cita:

Artículo 15.- El Consejo de Salubridad General es un órgano que depende directamente del Presidente de la República en los términos del Artículo 73, fracción XVI, base 1a. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Está integrado por un presidente que será el Secretario de Salud, un secretario y trece vocales titulares, dos de los cuales serán los presidentes de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía, y los vocales que su propio reglamento determine. Los miembros del Consejo serán designados y removidos por el Presidente de la República, quien deberá nombrar para tales cargos, a profesionales especializados en cualquiera de las ramas sanitarias. (LGS, 2018)

En cuanto a la competencia del Consejo artículo 17 de la LGS en su fracción tercera, establece que el Consejo de Salubridad General deberá opinar respecto

de programas y proyectos de investigación científica orientada a la salud<sup>120</sup>, de lo cual podemos denotar que en el ámbito de investigación clínica farmacológica su labor será más doctrinal orientada a la mejora regulatoria.

Siguiendo con el orden de autoridades establecido en el artículo cuarto de la LGS, se trae a colación a la Secretaría de Salud organismo centralizado del ejecutivo federal, misma que tiene su origen en 1943 mediante decreto de creación durante el mandato de Manuel Ávila Camacho sin embargo originalmente ostentaba el nombre de “Secretaría de Salubridad y Asistencia” y era la fusión de la Secretaría de Asistencia Pública y el Departamento de Salubridad Pública<sup>121</sup>, posteriormente el 21 de enero de 1985 la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal sufrió una reforma que trajo consigo el cambio de nombre de la Secretaría de Salubridad y Asistencia a Secretaría de Salud, nombre que ostenta actualmente.

En cuanto a las facultades que ostenta actualmente la Secretaría de Salud es preciso mencionar que sin perjuicio de que hubo leyes anteriores, la LGS que se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984 establece las facultades, composición y atribuciones actuales del Sistema Nacional de Salud y por ende las de la Secretaría de Salud.

Como se observó anteriormente el artículo cuarto de la LGS otorga el rango de autoridad a la Secretaría de Salud, ahora bien, esta ley en su artículo 17 bis establece que dicha Secretaría tendrá atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios, artículo cuyo primer párrafo se cita a continuación:

Artículo 17 bis.- La Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios que conforme a la presente Ley, a la Ley Orgánica de la

---

<sup>120</sup> *cfr.* Ley General de Salud, 2018, Título I, Capítulo II, artículo 17, fracción III, disponible en: <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo11037.pdf>

<sup>121</sup> *cfr.* Decreto que crea la Secretaría de Salubridad y Asistencia, Diario Oficial de la Federación, 18 de octubre de 1943, Disponible en: <https://revistas-colaboracion.juridicas.unam.mx/index.php/rev-administracion-publica/article/view/18616/16738>, Consultado el 25 de abril de 2018.

Administración Pública Federal, y los demás ordenamientos aplicables le corresponden a dicha dependencia en las materias a materias a que se refiere el artículo 3o. de esta Ley en sus fracciones I, en lo relativo al control y vigilancia de los establecimientos de salud a los que se refieren los artículos 34 y 34 y 35 de esta Ley: XIII, XIV, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, ésta ésta salvo por lo que se refiere a cadáveres y XXVII, esta última última salvo por lo que se refiere a personas, a través de un órgano desconcentrado que se denominará Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (LGS, 17 bis)

Puede parecer un tanto equivoco el termino salubridad general sin embargo en el artículo 3 de la LGS se establece aquello que será entendido como Salubridad General, para efectos del presente trabajo resulta de suma importancia la fracción IX de tal artículo puesto que enmarca la investigación en salud con seres humanos como materia de salubridad general y por ende campo de acción de la Secretaría de Salud, el artículo anterior también hace mención de una comisión que es un organismo desconcentrado de la Secretaría de Salud, misma que eventualmente se abordara.

Así mismo en algunos otros artículos de la LGS como es el 7 se establece la coordinación del Sistema Nacional de Salud en manos de la Secretaría de Salud, por último, en el artículo 13, inciso A fracción I, de la ley en estudio, se enmarcan las facultades respecto de la emisión de normas para temas de salubridad general en los termino que se citan a continuación:

A. Corresponde al Ejecutivo Federal, por conducto de la Secretaría de Salud:

I. Dictar las normas oficiales mexicanas a que quedará sujeta la prestación, en todo el territorio nacional, de servicios de salud en las materias de salubridad general y verificar su cumplimiento; (LGS, artículo 13)

Una vez esclarecido lo referente a la Secretaría de Salud, es procedente analizar el órgano desconcentrado del cual se habla en el artículo 17 Bis de la LGS, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), este órgano fue creado mediante decreto publicado en el Diario Oficial de la Federación el 5 de julio de 2001, decreto en el cual también se

establecen sus facultades seccionadas por divisiones, en aquel entonces la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, tenía dentro de sus facultades el autorizar el uso de medicamentos sin registro sanitario para investigación farmacológica, así como la autorización de sitios e involucrados en dicho proceso.<sup>122</sup>

En este punto es importante mencionar que la COFEPRIS es una agencia reguladora como otras agencias reguladoras que fueron creadas en el siglo XX y XXI, como son la Comisión Federal de Telecomunicaciones, Comisión Nacional Bancaria, Comisión Federal de Competencia y Comisión de Mejora regulatoria.<sup>123</sup> Una agencia reguladora se puede entender como una autoridad que se encarga de regular y vigilar áreas que requieren de conocimientos especializados y en algunas situaciones medidas urgentes.<sup>124</sup>

Actualmente en el artículo 14 fracción VIII del reglamento de la COFEPRIS se establece como facultad de la Comisión de Autorización Sanitaria (unidad administrativa de la Cofepris) la autorización de protocolos de investigación clínica farmacológica en los términos que se citan a continuación:

ARTÍCULO 14. Corresponde a la Comisión de Autorización Sanitaria:

VIII. Expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria; (Reglamento de la Cofepris)

---

<sup>122</sup> *cfr.* Decreto por el que crea la Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios, artículo 10 fracción XVI y XX, 5 de julio de 2001, Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=762924&fecha=05/07/2001](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=762924&fecha=05/07/2001), Consultado el 20 de abril de 2018.

<sup>123</sup> *cfr.* María Guadalupe Fernández, *Marco Jurídico estructural de la Administración Pública Federal*, op. cit. p. 223.

<sup>124</sup> *Ibidem.* p. 220.

Sin perjuicio de lo anterior es preciso mencionar que la segunda parte del artículo 17 bis de la LGS se hace mención de algunas de las competencias de la COFEPRIS.<sup>125</sup>

A continuación, a manera de corolario se enuncian algunas otras agencias reguladoras sanitarias en américa latina.

<b>Argentina</b>	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
<b>Brasil</b>	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
<b>Colombia</b>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<b>Chile</b>	Agencia Nacional de Medicamentos
<b>Cuba</b>	CECMED, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos
<b>Perú</b>	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
<b>Costa Rica</b>	Ministerio de Salud de Costa Rica
<b>República Dominicana</b>	Dirección General de Drogas y Farmacias
<b>Ecuador</b>	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria
<b>Guatemala</b>	Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y afines
<b>Honduras</b>	Dirección General de Regulación Sanitaria
<b>El Salvador</b>	Dirección de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>Nicaragua</b>	Dirección General de Regulación Sanitaria
<b>Panamá</b>	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
<b>Bolivia</b>	Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud
<b>Uruguay</b>	División de Evaluación Sanitaria
<b>Paraguay</b>	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

<sup>125</sup> *cfr.* Ley General de Salud, título segundo, capítulo II, art. 17 bis.

Por su parte la Comisión Nacional de Bioética se creó mediante acuerdo publicado en el diario oficial de la federación el 23 de octubre del año 2000 durante el mandato de Ernesto Zedillo, en dicho acuerdo se reconocía la necesidad de conducir la investigación para la salud sobre los rieles éticos necesarios.

Dentro del objeto de la Comisión Nacional de Bioética se estableció el promover la observancia de los valores éticos en el ejercicio de la investigación para la salud:

ARTÍCULO PRIMERO. Se crea con carácter permanente la Comisión Nacional de Bioética, la cual tendrá por objeto promover el estudio y observancia de valores y principios éticos para el ejercicio tanto de la atención médica como de la investigación en salud.

Cuando se toma en cuenta el objeto con las facultades originales podemos observar que inicialmente la Comisión Nacional de Bioética se restringía a proponer, y no incluía nada al respecto de los Comités de Ética en Investigación, figura tan importante actualmente, para concatenar la información a continuación se cita el artículo segundo del acuerdo en estudio:

ARTÍCULO SEGUNDO. Para el cumplimiento de su objeto corresponderá a la Comisión:

I. Proponer una guía ética para la atención médica y la investigación;

II. Fijar los criterios o principios éticos mínimos que deberán observarse para la atención médica en las instituciones públicas y privadas de salud;

III. Difundir entre la sociedad y los profesionales, técnicos y auxiliares de la salud los principios y valores que deben regir el ejercicio de su actividad;

IV. Fomentar el respeto de los principios éticos en la actividad médica;

V. Opinar sobre los protocolos de investigación en seres humanos;

VI. Opinar sobre la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, así como su uso correcto en la práctica médica;

VII. Dar a conocer los criterios que deberán considerar las comisiones de ética y de bioseguridad de las instituciones de salud;

VIII. Apoyar el desempeño de las comisiones de ética de las instituciones de salud;

IX. Recomendar, en general, los criterios que deberán observarse en la reglamentación de la investigación en seres humanos;

X. Emitir las reglas de operación de la Comisión, y

XI. Las demás que le asigne el Ejecutivo Federal.

Posteriormente el 7 de septiembre de 2005 se publica en el Diario Oficial de la Federación el decreto por el cual se crea la Comisión Nacional de Bioética como órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, teniendo como objeto más allá de la promoción de los valores bioéticos, el desarrollar normas éticas para la investigación en salud, acorde con lo que se cita a continuación:

ARTÍCULO PRIMERO. -Se crea la Comisión Nacional de Bioética como un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, dotado de autonomía técnica y operativa, la cual tendrá por objeto promover la creación de una cultura bioética en México, fomentar una actitud de reflexión, deliberación y discusión multidisciplinaria y multisectorial de los temas vinculados con la salud humana, y desarrollar normas éticas para la atención, la investigación y la docencia en salud.

Así mismo un gran cambio es que dentro de sus facultades en este decreto ya se menciona a la figura del comité de ética en investigación, así como la obligación de crear directrices de operación para los mismos:

ARTÍCULO SEGUNDO. -Para el cumplimiento de su objeto, corresponderá a la Comisión Nacional de Bioética:

I. Establecer las políticas públicas de salud vinculadas con la temática bioética;

II. Fungir como órgano de consulta nacional sobre temas específicos de bioética;

III. Identificar y sistematizar los elementos que inciden en una cuestión bioética, a fin de ofrecer información pertinente sobre los mismos a instituciones, grupos sociales o cualquier otro sector interesado;

IV. Coadyuvar para que el derecho a la protección de la salud se haga efectivo en los temas de investigación para la salud, así como en la calidad de la atención médica;

V. Propiciar debates sobre cuestiones bioéticas con la participación de los diversos sectores de la sociedad;

VI. Fomentar la enseñanza de la bioética, particularmente en lo que toca a la atención médica y la investigación para la salud;

VII. Promover la creación de comisiones estatales de bioética;

VIII. Promover que, en las instituciones de salud públicas y privadas, se organicen y funcionen comités hospitalarios de bioética y comités de ética en investigación, con las facultades que les otorguen las disposiciones jurídicas aplicables, así como apoyar la capacitación de los miembros de estos comités;

IX. Establecer y difundir criterios que deban considerar los comités hospitalarios de bioética y comités de ética en investigación para el desarrollo de sus actividades;

X. Organizar y participar en actividades de investigación y de docencia vinculadas con su objeto;

XI. Opinar sobre los protocolos de investigación en salud que se sometan a su consideración;

XII. Suscribir los convenios de colaboración que sean necesarios para el cumplimiento de su objeto;

XIII. Fomentar la comunicación con universidades, instituciones de educación superior, grupos académicos y de la sociedad civil vinculados con cuestiones bioéticas;

XIV. Procurar la observancia de criterios de bioética a nivel intersectorial en cuestiones relacionadas con la salud en materia de alimentos, agua, medio ambiente, educación, entre otras, y

XV. Las demás atribuciones que le asigne el Secretario de Salud.

Siguiendo con el orden anterior el 16 de febrero de 2017 se publica en el diario oficial de la federación un decreto que modifica disposiciones del decreto de 2005, dándole a la Comisión entre otras las facultades siguientes:

IX. Establecer y difundir los criterios y procedimientos para la integración, funcionamiento y registro de los comités hospitalarios de bioética y de ética en investigación, y promover su observancia en el Sistema Nacional de Salud;

X. Evaluar y dar seguimiento a la integración y funcionamiento de los comités hospitalarios de bioética y de ética en investigación en coordinación con las instancias competentes;

Por lo que podemos observar que a partir de ese punto la vigilancia y observancia de los comités de ética por parte de la Comisión Nacional de Bioética, es mucho más taxativa.

Para finalizar con la revisión de la Comisión Nacional de Bioética es importante mencionar que en 2017 la COFEPRIS y la CONBIOETICA celebraron un convenio para fortalecer la vigilancia dirigida a los comités de ética en investigación.<sup>126</sup>

Una vez concretado el análisis podemos considerar que del artículo cuarto constitucional el ejecutivo federal, mediante la centralización administrativa este deposita sus facultades en la secretaría de salud, y a su vez las facultades se van colocando en los distintos órganos que dependen de la secretaría de salud, razón por la cual podemos considerar que las autoridades que se tienen una presencia más robusta en materia de investigación clínica farmacológica son la COFEPRIS y la CONBIOETICA.

---

<sup>126</sup> cfr. Código F la revista de la canifarma, *Se firma un importante convenio de colaboración entre la COFEPRIS y la CONBIOÉTICA*, 8 de junio de 2017, Disponible en: <http://codigof.mx/se-firma-importante-convenio-colaboracion-la-cofepris-la-conbioetica/>, Consultado el 22 de abril de 2018.

## Capítulo tercero

### Estudio jurídico internacional del ensayo clínico farmacológico

*“Si una persona es perseverante, aunque sea dura de entendimiento, se hará inteligente; y aunque sea débil se transformará en fuerte.”*

-Leonardo Da Vinci

Actualmente el ámbito internacional puede tomarse de referente en lo que a legislación en materia de investigación en seres humanos se refiere, tanto en estándares técnicos como en cuestiones bioéticas, si bien aún cuenta con falencias, tiene a su favor una regulación que al pasar de los años ha ido mejorando constantemente.

El desarrollo de la legislación internacional en materia de investigación clínica actual fue alcanzado como consecuencia de eventos de índole histórica sumamente relevantes, cuyas consecuencias se tornaron palpables socialmente.

En el presente apartado se dará pormenor del desarrollo en el ámbito internacional de ordenamientos en materia de investigación para la salud con participación de seres humanos haciendo hincapié en los acontecimientos que guiaron su desarrollo, así mismo se analizará la legislación más reciente en el ámbito internacional, para que de esta manera el cúmulo de legislación pueda fungir como un estándar a comparar con la legislación mexicana.

#### **III.1. Análisis legislativo**

Una gran cantidad de ordenamientos en materia de investigación para la salud buscaron en su momento reflejar la realidad social y fungir como una adecuada respuesta. Si bien todos a su manera resultan perfectibles, vale la pena el observar cómo se fueron modificando y eventualmente se tomaron para generar las normas de armonización actuales.

##### **III.1.1. Código de Núremberg (1947)**

En la segunda guerra mundial un conflicto bélico que se llevó a cabo entre 1939 – 1945, participaron dos frentes uno formado principalmente por Estados

Unidos, Inglaterra y Francia y el otro formado principalmente por Alemania, Italia y Japón, este último llamado el eje Berlín, Roma, Tokio.<sup>127</sup>

Dicho conflicto bélico en sí mismo trajo consigo una gran cantidad de pérdidas humanas y atrocidades varias, dentro de las cuales se pueden contar múltiples prácticas poco éticas en lo que a medicina se refiere como es el uso de sujetos humanos para realizar investigación.

Es importante destacar que todas estas prácticas tienen un trasfondo previo a la guerra donde factores tales como los ordenamientos que consagraban ideas allanaban profundamente el camino para la materialización de prácticas aberrantes (tal es el caso de “El Permiso para destruir la vida indigna” de 1936), o la situación de la práctica médica influenciada por las ideologías fascistas.<sup>128</sup>

Dentro de los experimentos más comunes en los que se utilizaban seres humanos están los siguientes:<sup>129</sup>

- Experimentos en gemelos
- Experimentos sobre congelamiento
- Experimentos sobre sulfamida
- Experimentos de esterilización

El código de Núremberg surge como consecuencia de los experimentos realizados sobre seres humanos por las potencias del Eje Berlín, roma, Tokio, por

---

<sup>127</sup> cfr. I.E.S. Fray Pedro de Urbina, *La Segunda Guerra Mundial (1939 -1945)*, Junta de Castilla y León consejería de Educación, s.a., s.f. Disponible en; <http://www.iesfraypedro.com/files/sociales/segunda-guerra-mundial-1b.pdf>, Consultado el 25 de abril de 2018.

<sup>128</sup> cfr. Dr. Moshe Sherist, *Medicina en la era Nazi*, trad. de Mario Sinay, Facultad de medicina de la universidad autónoma de Madrid, s.f. Disponible en [http://www.yadvashem.org/yv/es/education/presentations/medicina\\_nazi.pdf](http://www.yadvashem.org/yv/es/education/presentations/medicina_nazi.pdf), Consultado el 27 de abril de 2018, p. 6.

<sup>129</sup> Paz y Miño, Cesar, *Médicos, torturas y bioética*, Instituto de investigaciones biomédicas de la facultad de ciencias de la salud de la universidad de las américas, noviembre de 2010, Disponible en: [http://www.bioetica.org.ec/foro\\_tortura\\_pazymino.pdf](http://www.bioetica.org.ec/foro_tortura_pazymino.pdf), Consultado el 27 de abril de 2018, pp. 1 - 5.

poner un ejemplo en ellos se juzgó a 23 médicos, de los cuales 16 fueron encontrados culpables y 7 de ellos fueron sentenciados a muerte.<sup>130</sup>

Este código es el resultado de las deliberaciones llevadas a cabo durante el proceso de los juicios de Núremberg, fue publicado en 1947 y a grandes rasgos son pautas orientadoras que deben ser tomadas en cuenta al momento de realizar investigación que requiere la participación de sujetos humanos, a continuación, se citan acotaciones al respecto.

En el transcurso de los juicios de Núremberg por crímenes de guerra se redactó el Código de Núremberg como una serie de estándares para juzgar a los médicos y a los científicos que habían realizado experimentos biomédicos en los prisioneros de los campos de concentración. (Informe Belmont, National Institutes of Health, 2003)

Dentro de las pautas más importantes del código de Núremberg figura el hecho de que es necesario establecer una obligación de parte del médico de proporcionar información al voluntario acerca de los riesgos que serían inherentes a su participación en el protocolo. Así mismo más adelante establece el hecho de que un experimento no deberá llevarse a cabo a sabiendas de que puede ocasionar la muerte o lesiones en la persona, situación que subsiste como una facultad del médico supervisor para terminar con el estudio si considera que puede devenir en consecuencias para la salud de los voluntarios. Aunado a lo anterior se establecen pautas orientadoras dirigidas a las precauciones a tomar para evitar la materialización de tales riesgos.

Es necesario destacar que el carácter de este ordenamiento es meramente orientador y general por lo cual no establece directrices específicas sobre el cómo se debe actuar y el grado de responsabilidad del laboratorio al momento de suscitarse consecuencias que repercutan en la salud por causa de un participante de un protocolo de investigación.

---

<sup>130</sup> cfr. Dr. Moshe Sherist, *Medicina en la era Nazi*, op. cit., p. 90.

### III.1.2. Declaración de Helsinki

Conforme el tiempo fue pasando el código de Núremberg resultó no tener la aceptación que se esperaba, en parte por el hecho de no desarrollar los temas con la profundidad necesaria, por lo que la declaración de Helsinki viene a desarrollar algunos puntos latentes del código de Núremberg, así mismo cambia algunos términos utilizados por el mencionado código.

La versión original de la declaración data de 1964, adoptada por la Asamblea Médica Mundial, como una base de observancia obligatoria para aquellos que pretendan realizar investigación ética en seres humanos. Es necesario recalcar que este documento ha tenido variados cambios conforme el tiempo ha pasado, razón por la cual en el presente trabajo se examinará el documento adoptado en Fortaleza Brasil en el 2013.

La declaración contiene pautas de carácter orientador al momento de realizar investigación clínica en humanos tal como el código de Núremberg, con la diferencia de que esta goza de un poco más de profundidad al comenzar la disertación sobre el porqué de la investigación en seres humanos, teniendo en cuenta que en los principios generales de la declaración de Helsinki se hace énfasis en que la investigación con sujetos humanos deberá ser utilizada como último recurso<sup>131</sup>, así como dar una exigua explicación del propósito de la investigación médica en seres humanos la cual explica es por la necesidad constante de evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos médicos. El documento trata cuestiones tales como las finalidades de la investigación médica, consentimiento informado, protocolos de investigación, así como grupos vulnerables y el uso del placebo.

En cuanto al manejo de riesgos y como se debe proceder si estos se materializan, este documento recalca los valores principales que deben ser

---

<sup>131</sup> Asociación médica mundial, *Declaración de Helsinki de la AMM principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>, Consultado el 30 de abril de 2018, principio 5.

observados al momento de realizar investigación médica en seres humanos, como son la salud, la vida, la dignidad, la integridad, la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información<sup>132</sup>, menciona la obligación de los médicos de observar estándares éticos y jurídicos para la protección del participante, es importante recalcar que este documento hace una mención al daño posible al medio ambiente<sup>133</sup>.

En el numeral 15 menciona expresamente la obligación de compensar en caso de riesgo materializado tal como se cita a continuación.

Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.<sup>134</sup>

Sin embargo no establece parámetros tangibles para la realización de esta compensación, no obstante, un punto importante en el contenido es la mención del llamado costo – beneficio de una investigación médica lo cual se refiere a la ponderación de lo que se espera conseguir en cuestión de avance y beneficio en contraposición al riesgo probable existente en el desarrollo de la investigación, sobre lo cual es importante mencionar que en todo momento se deberá proceder solo si el riesgo probable es justificado por un beneficio esperado superior.

Un punto importante a recalcar sobre el presente documento es que trata el tema de la investigación médica sobre grupos vulnerables, los cuales son grupos que por sus condiciones sociales o económicas requieren de una mayor protección, por lo cual este tipo de investigación deberá realizarse en ellos solo si no se puede realizar en grupos no vulnerables y siempre procurándoles una mayor protección<sup>135</sup>. Asimismo, se establece la acotación de que estos grupos se deberán ver beneficiados con el resultado de la investigación, sin embargo, no establece en qué forma, de la misma manera no establece expresamente en este

---

<sup>132</sup> *Ibidem.* principio 9.

<sup>133</sup> *Ibidem.* principio 11.

<sup>134</sup> *Ibidem.* principio 15.

<sup>135</sup> *Ibidem.* principio 19.

documento qué estratos deberán ser tratados como vulnerables, lo cual puede ser entendido como una falencia propia del documento

Ahora bien cabe destacar que el documento en estudio hace hincapié en el hecho de que todo lo relacionado a posibles daños e incentivos para voluntarios deberá figurar en el protocolo de investigación<sup>136</sup>. Por último, dentro de la declaración también se hace mención a las esputaciones post ensayo, así como el caso especial de las intervenciones no probadas en la práctica clínica, casos especiales de enfermedades sin un tratamiento y que el fármaco en ensayo signifique una esperanza para el paciente, sin embargo, hace hincapié en el hecho de que posterior a su aplicación especial deberán ser investigada para comprobar calidad y eficacia.

### **III.1.3. Informe Belmont**

El Informe 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".Invalid source specified.

Este documento fue la respuesta del mencionado Departamento de salud ante el revuelo social que causó el conocimiento público del experimento Tuskegee, sobre el que se profundizará en el capítulo siguiente del presente trabajo, sin embargo, a grandes rasgos fue un experimento sobre la sífilis que se realizó en una gran cantidad de pacientes sin su consentimiento.

El documento data del 18 de abril de 1979, traducido al español como principios éticos orientadores para la protección de los sujetos humanos en la experimentación.

En él se señala a manera de introducción la necesidad que llevó al origen de este tipo de documentos orientadores de la investigación sobre seres humanos, siendo el primero de ellos el código de Núremberg, sin embargo, hace la acotación

---

<sup>136</sup> *Ibidem.* principio 22.

de que los documentos anteriores a sí mismo, contienen directrices que pueden llegar a ser inadecuadas al momento de su aplicación.<sup>137</sup>

Por las razones anteriores el presente documento pretende ser una alternativa que da una respuesta más sólida a las necesidades de la ética en la investigación médica, esto mediante el desarrollo de tres principios que consideran de suma importancia, así como una distinción (bastante necesaria) entre investigación y práctica.

El primer principio que trata formalmente el Informe Belmont es en torno a los límites entre la práctica y la investigación, a grandes rasgos menciona que la confusión entre una y otra se da porque generalmente van concatenadas, lo cual es sumamente aceptable sin embargo, para su mayor efectividad existe una necesidad de distinguir una de otra, por lo que tiene a la investigación<sup>138</sup> como aquello que probará la seguridad y eficacia de aquellas intervenciones que forman parte de la práctica médica<sup>139</sup>. Por lo anterior recalca el hecho de que es una responsabilidad de los comités de práctica médica, insistir en que una innovación importante sea incorporada al proyecto de investigación.<sup>140</sup>

El segundo apartado del informe Belmont es referente a los principios éticos básicos, considera tres en total, siendo estos, el Respeto, el beneficio y la justicia.

En cuanto al respeto, el Informe Belmont se ocupa del trato que se da a las personas que pueden decidir por sí mismas, estas entendidas como agentes autónomos, y a las que no pueden decidir por sí mismas ya que tienen las capacidades disminuidas, mismas a las que se les deberá proporcionar más

---

<sup>137</sup> Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y comportamental, *Informe Belmont principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación*, National Institutes of health, E.U.A., 18 de abril de 1979, Disponible en: [http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10.\\_INTL\\_Informe\\_Belmont.pdf](http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10._INTL_Informe_Belmont.pdf), Consultado el 1 de marzo de 2018, p. 2.

<sup>138</sup> El término investigación designa una actividad concebida para probar una hipótesis, para permitir que se saquen conclusiones y, a partir de ellas, desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable, *Ibidem*. p. 3.

<sup>139</sup> El término práctica se refiere a intervenciones diseñadas únicamente para aumentar bienestar de un individuo y que tienen una expectativa razonable de éxito. *Ídem*.

<sup>140</sup> *Ídem*.

información, sin embargo, no se especifica de qué forma se proporcionaría esta protección. Este principio se refiere a la decisión de una persona al momento de enrolarse como voluntario en un protocolo de investigación, esta determinación personal deberá ser respetada, siempre que no existan motivos que pongan en duda la capacidad de decidir del sujeto.

Para efectos del presente trabajo es preciso centrarnos en el punto dos, el concerniente al “beneficio” o “beneficencia”, el cual en el informe Belmont tiene una relación directa con el daño que podrían sufrir los voluntarios en un estudio clínico, este principio tiene dos reglas básicas por así decirlo las cuales se muestran a continuación:

1. No hacer daño
2. Aumentar los beneficios y reducir los daños en la mayor cantidad posible.

Es necesario recalcar que el informe Belmont en este punto viene a decir en palabras más, palabras menos la misma cuestión relacionada a la ponderación de beneficios contra el riesgo posible<sup>141</sup>, así mismo no proporciona puntos realmente novedosos.

El último de los principios éticos que trata el informe Belmont es en torno a la justicia o equidad al momento de distribuir los beneficios de la investigación, sin embargo, esto ya no atañe al presente trabajo.

Para finalizar con el informe Belmont es preciso recalcar que trata temas prácticos, el primero es orientado al consentimiento informado, el cual hace un análisis a los aspectos torales del mismo. El segundo es referente a la valoración de costo y beneficio que debe ir de la mano con la investigación clínica, lo primero que recalca el Informe Belmont sobre este punto es el hecho de que para realizar una valoración adecuada se deben considerar y posteriormente someter a un comité de revisión toda aquella información que de alguna manera sustente que el

---

<sup>141</sup> En el caso de los proyectos particulares de los investigadores y los miembros de sus instituciones tienen la obligación de plantearse por anticipado la forma de incrementar al máximo los beneficios y de reducir al mínimo los riesgos que pudieran ocurrir en la investigación. *Ibidem*. p. 5.

riesgo que podría conllevar el protocolo está de alguna manera justificado por los beneficios esperados.

Lo más recalculable del informe Belmont en este sentido es el hecho de proporcionar una definición de riesgo y una de beneficio, las cuales se citarán a continuación:

- El término riesgo se refiere a la posibilidad de que ocurra daño. (Informe Belmont)

- El término beneficio se usa en el contexto de la investigación para referirse a algo de valor positivo relacionado con la salud o el bienestar. (Informe Belmont).

Si bien las definiciones no son muy profundas o específicas son de un aspecto orientador, por lo que respecta al resto del apartado recalca el hecho de que los riesgos deben verse sobrepasados por la suma de beneficios, esto a causa de que los riesgos son más fáciles de denotarse, así como la materialización de estos siendo los más notables los riesgos físicos.

Para finalizar el apartado hace hincapié en el hecho de que la valoración de los riesgos y los beneficios rara vez podrá ser abordada desde un aspecto cuantitativo recalcando el hecho de que, aunque esto no sea posible se debe velar por hacer una evaluación lo menos arbitraria posible mediante la evaluación objetiva de la información que ya se ha mencionado.

Concretamente el texto propone las siguientes consideraciones al momento de la investigación clínica:

- El tratamiento brutal o inhumano de los seres humanos nunca está moralmente justificado;

- Los riesgos deben reducirse a los necesarios para lograr el objetivo; debiera determinarse si, de hecho, es necesario recurrir a sujetos humanos. Quizás nunca pueda eliminarse el riesgo, pero puede a menudo reducirse por atención cuidadosa a procedimientos alternos;

- Cuando la investigación implica riesgo significativo de daño serio los comités de revisión debieran ser extraordinariamente insistentes en la justificación del riesgo (estudiando usualmente la probabilidad de beneficio para el sujeto o, en algunos casos raros, la voluntad manifiesta de participación);

Cuando en la investigación están implicadas personas vulnerables hay que demostrar por qué es apropiado incluirlas; diferentes variables participan en tales juicios, incluyendo la naturaleza y el grado del riesgo, las condiciones de la población concreta en cuestión y la naturaleza y nivel de los beneficios anticipados;

Los riesgos y beneficios relevantes deben ser cabalmente organizados en los documentos y procedimientos que se usan para el proceso del consentimiento informado (Informe Belmont).

Las anteriores pautas son de carácter meramente orientativo, es importante recalcar que este documento hace menciones especiales a la investigación en grupos vulnerables como lo muestra el punto número cuatro antes mencionado lo cual es algo muy relevante al ser grupos más susceptibles de recibir daño.

Es preciso decir que el Informe Belmont introduce conceptos novedosos al campo de la regulación en investigación aplicada a seres humanos sin embargo no establece pautas cuya efectividad vaya más allá de directrices orientadoras.

#### **III.1.4. Pautas del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.**

Para realizar el análisis de estas pautas es preciso decir que el Consejo de Organizaciones internacionales de ciencias médicas fue fundado en 1949, bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las naciones unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Es el consejo para organizaciones internacionales de ciencias médicas, así como una organización no gubernamental que involucra una importante gama de la comunidad biomédica de diferentes disciplinas, organizaciones, academias e institutos de investigación, la finalidad última de este consejo es aportar al avance de las ciencias médicas velando por que en todo momentos se observen pautas de seguridad, y proceder ético en dicho avance.<sup>142</sup>

---

<sup>142</sup> *cfr.* Council for international organizations of medical sciences, *Our history*, Disponible en: <https://cioms.ch/history/>, Consultado el 5 de mayo de 2018.

En cuanto al documento mediante el cual se establecen las pautas éticas para la investigación en seres humanos, este ha tenido una cantidad considerable de versiones siendo la primera de 1982, así mismo se han liberado algunas pautas diversas en tópicos más específicos. A continuación, se da un pequeño pormenor de estas pautas utilizando los antecedentes mencionados en las pautas de 2016 las cuales son la última versión<sup>143</sup>:

- Pautas del CIOMS 1982, estas pautas fueron el primer trabajo entre el CIOMS y la OMS, originalmente titulado “Propuesta de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en sujetos humanos”.
- Pautas del CIOMS 1993, la revisión de las pautas anteriores encontró su justificación en el hecho de que la pandemia de VIH acaecida en aquel entonces, originó la necesidad de estudios clínicos en torno a tal enfermedad, así mismo se empezaban a realizar estudios que involucraban sujetos de distintas nacionalidades e integrantes de grupos vulnerables.
- Pautas del CIOMS 2002, el principal aliciente para llevar a cabo la revisión de las pautas una vez más, fue en este caso, el hecho de que las anteriores ya no reflejaban como era necesario el esquema de los patrocinadores en investigación clínica.
- Pautas epidemiológicas 2009, el origen de estas pautas se remonta a la revisión que se realizó a las pautas del CIOMS de 1993, donde se encontraron falencias en torno a lo establecido en materia de estudios epidemiológicos, sin embargo, en aquel momento dicho tópico se dejó para una posterior revisión, posteriormente en 2002 se creó un documento que servía como suplemento, mismo que contaba con algunas deficiencias, por

---

<sup>143</sup> cfr. Council for international organizations of medical sciences, *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, Council for international organizations of medical sciences, 2016, Disponible en: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_WEB.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf), Consultado el 15 de mayo de 2018. pp. viii – x.

lo cual para 2009 se publicó el documento definitivo en torno a ensayos clínicos epidemiológicos.

- Pautas del CIOMS 2016, dentro de los acontecimientos que llevaron nuevamente a la revisión de las pautas estuvieron el papel que juegan las poblaciones vulnerables en un estudio clínico, y el cómo su exclusión puede causar un sesgo en los resultados de dicha investigación, razón por la cual resultaba toral el hecho de establecer directrices claras para la inclusión de este tipo de comunidades. Un punto importante que fue modificado en las pautas de 2016 fue el cambio del término “investigación biomédica” a “investigación relacionada a la salud”, esto para que el termino no resultara constreñido.

Como se pudo ver anteriormente la revisión y modificación de las pautas del CIOMS no es algo que este calendarizado para hacerse cada cierto tiempo, sino que más bien atiende a cambios en el paradigma de la investigación en seres humanos, lo cual resulta benéfico puesto que estas pautas tienen como objetivo fungir de directrices para tal investigación y en todo momento deben procurar el reflejar la realidad de esta.

Ahora bien, entrando al estudio de las pautas más recientes (pautas del CIOMS 2016), estas se dividen en 25 pautas con objetivos variados que van desde una justificación social en la investigación para la salud en voluntarios, pasando por puntos muy específicos como el reembolso y compensación para los participantes en ensayos clínicos farmacológicos, hasta temas tan complejos como conflictos de intereses, para efectos del presente trabajo se analizaran las veinticinco pautas, profundizando en aquellas que por la temática del presente trabajo resultaran torales.<sup>144</sup>

La pauta uno se titula “Valor social y científico, y respeto de los derechos”, a grandes rasgos es una argumentación en torno al porqué de realizar investigación

---

<sup>144</sup> *Ibidem.* pp. 1 – 107.

para la salud en seres humanos y mediante dicha actividad generar conocimiento, tomando en cuenta los riesgos que dicha actividad puede traer para los voluntarios, para generar argumentos se basa en las siguientes directrices:

- Valor social: Este aspecto se refiere al impacto que la información resultante de dicho protocolo va a tener en el ámbito de la salud para la sociedad en general.
- Valor científico: Este aspecto está orientado a la utilidad que tiene el protocolo para generar la información requerida como producto del estudio.
- Calificación del personal de investigación: Se refiere a que aquellos que están involucrados en la realización del protocolo cuenten las calificaciones y experiencia necesarias.
- Respeto de los derechos y el bienestar: este aspecto va directamente concatenado con los aspectos éticos sobre los cuales se debe cimentar un protocolo de investigación clínica farmacológica, es preciso mencionar que esto va directamente relacionado a la ponderación de riesgos y beneficios para los voluntarios y la sociedad en general.
- Disseminación de los resultados de la investigación: Se refiere a dar a conocer a la sociedad los resultados de la investigación aún si estos son negativos.

La pauta dos se titula “investigación en entornos de escasos recursos”, y está orientada al aspecto de la utilidad de la investigación para la comunidad en la que se pretende llevar acabo, así como la repartición de los beneficios que pudiesen resultar de la investigación para dicha comunidad, esto tomando en cuenta que la población es un entorno de escasos recursos.

Las directrices principales aparejadas a esta pauta giran en torno a dos acotaciones; la primera es la necesidad de evitar que el patrocinador, los investigadores, etc. Que están mejor posicionados (e incluso no forman parte de la comunidad vulnerable) se puedan aprovechar de la situación de dicha comunidad, para tener un beneficio desproporcionado, como lo acaecido con trovan en Nigeria caso que se analiza en apartado posterior. Ahora bien, la segunda acotación es

que la comunidad vulnerable obtenga un beneficio social mayor al promedio, ya sea haciendo lo posible por dar acceso al fármaco una vez terminado el estudio (en caso de que resulte seguro y eficaz), o mediante el mejoramiento de su estructura de atención sanitaria, la cuestión será buscar beneficios adicionales.

La pauta número tres lleva por nombre “Distribución equitativa de beneficios y cargas en la selección de individuos y grupos de participantes en una investigación”, esta pauta va orientada directamente con la anterior en el hecho de que la selección de los participantes no deberá ser porque resultan fáciles de reclutar a causa de sus condiciones económicas, en todo momento se debe velar por una inclusión equitativa de los participantes y por ende una muestra representativa de la población adecuada, echando mano de procesos de selección imparciales explicados en el apartado 2 del presente trabajo, lo anterior con miras a generar una mayor certidumbre en los resultados del protocolo.

Es preciso mencionar que a la par de las cargas de la investigación esta pauta también requiere que los beneficios de la investigación se repartan de una manera prudente y equitativa en los miembros de la comunidad en estudio y está íntimamente relacionada con la adecuada formulación de los criterios de inclusión y exclusión de voluntarios.

La pauta número cuatro se titula “Posibles beneficios individuales y riesgos de participar en una investigación”, es preciso mencionar que el contenido de esta pauta resulta total para el presente trabajo, iniciando el análisis, esta pauta está directamente relacionada a dos aspectos, el primero el valor social y científico que la investigación en humanos debe entrañar, y el segundo la ponderación entre riesgo y beneficio intrínseca de dicha investigación.

En principio se tienen contraponer los riesgos y beneficios individuales a los que estarán sujetos los voluntarios del protocolo, en el mejor de los casos el riesgo para el voluntario debe ser superado en demasía por el beneficio probable del cual este será sujeto, sin embargo, en caso de que no exista un beneficio probable para el voluntario entonces se debe analizar el beneficio que puede recibir la sociedad y la ciencia (valor social y científico), estos dos últimos tipos de beneficio deberán ser analizados con mayor detenimiento si es que por alguna razón no se

puede obtener el consentimiento del voluntario (menores de edad, interdictos, etc.) para un protocolo que virtualmente no le dejara un beneficio individualizado.

Todos los factores de riesgo, así como campos de oportunidad que representen un beneficio deberán ser evaluados por el patrocinador, investigadores y el comité de ética con miras a minimizar los primeros y potenciar los segundos.

En esta pauta se hace distingo de dos conceptos que pudiesen parecer un tanto unívocos pero para efectos de la ponderación del riesgo inherente a cada concepto bien vale mencionar que durante la consecución de un estudio con voluntarios humanos se llevarán a cabo intervenciones y procedimientos, entendiendo las primeras como tratamientos, pruebas de diagnóstico y concretamente aquellas técnicas que modificarán comportamientos de salud, mientras que los segundos serán métodos utilizados en el análisis de la información obtenida mediante las intervenciones.<sup>145</sup>

La ponderación del riesgo – beneficio acorde con lo establecido en esta pauta deberá ser concienzuda y estudiada, puesto que para llevar a cabo esta ponderación, a la par de observar toda la evidencia de los estudios pre clínicos, doctrina disponible y conocimientos de los involucrados, la misma implica un detallado análisis tanto de las situaciones como de las medidas que se utilizaran para potenciar beneficios y paliar riesgos en la medida de lo posible, teniendo en cuenta que determinados riesgos pueden volver inadmisibles el protocolo aún a pesar de los beneficios que pudiesen denotar.

Dentro de esta pauta es posible encontrar algunas acotaciones relacionadas al tema del riesgo mínimo, mayor al mínimo, así como ciertas medidas para proceder, cuestiones que se traerán a colación en apartado posterior, sin embargo, es preciso mencionar que su contenido es meramente orientador.

La pauta número cinco lleva por título “Elección del mecanismo de control en ensayos clínicos”, para realizar el correcto análisis de esta pauta es importante

---

<sup>145</sup> *Ibidem.* p. 12.

traer a colación que en la consecución de un ensayo clínico, el grupo control es aquel al que se le administra un placebo o la mejor alternativa terapéutica hasta ese momento conocida para un padecimiento que eventualmente se busca tratar con la molécula en investigación; la pauta número cinco enuncia la necesidad de que el comité de ética se asegure de que al grupo control del estudio se le administre una alternativa terapéutica establecida, cuando esta exista, en caso contrario se asegure de que se está administrando el placebo de la manera adecuada, existiendo la posibilidad de que aún en presencia de una alternativa terapéutica establecida, el grupo control sea tratado con un placebo pero solo para cuestiones muy puntuales, cuestiones que se reducen al hecho de que exista evidencia suficiente para respaldar una incertidumbre clínica<sup>146</sup> u otras razones que respalden el uso del placebo como un beneficio para la investigación que no representa riesgo para el sujeto.

La pauta número seis “Atención de las necesidades de salud en los participantes” establece la necesidad de que durante y después del protocolo se dé la atención que los voluntarios requieran acorde con sus necesidades específicas, tomando en cuenta las cosas que puedan acaecer en el protocolo, en caso de que el patrocinador o el sitio no pudiesen proporcionar la atención debida, es su deber el celebrar los convenios necesarios con públicos o privados para llevar a cabo dicha tarea.

A la par de todo lo que implica la atención médica a pacientes incluso la hospitalaria, esta pauta menciona la necesidad de poner a disposición del sujeto aquellas intervenciones propias del estudio que hubiesen representado un beneficio significativo para el voluntario, así mismo se deberá hacer lo propio en la medida de lo posible con la comunidad.

La pauta número siete se titula “Involucramiento de la comunidad”, como lo enuncia su título se refiere a la necesidad de tomar en cuenta a los voluntarios y a la comunidad a la que pertenecen en las etapas tempranas del estudio, esto con

---

<sup>146</sup> *Ibidem*, p. 19.

miras a originar confianza en la dicha comunidad, lo cual de una u otra forma sirve para allanar el camino para la realización del protocolo.

La pauta número ocho lleva por nombre, “Asociaciones de colaboración y formación de capacidad para la investigación y revisión de la investigación” y está orientada a vislumbrar sobre la necesidad y/o obligación de autoridades y patrocinadores de que los protocolos de investigación para la salud llevados a cabo en seres humanos sean debidamente revisados desde una perspectiva ética y científica, así mismo en aquellas comunidades donde no se encuentre el personal capacitado para llevar a cabo tal revisión, el patrocinador debería apoyar a la formación del personal capacitado para llevar a cabo esta revisión.

Las actividades para contribuir a la formación del personal pueden ir entorno a la construcción de infraestructuras, educación del personal, publicaciones, convenios, etc. De esta manera se busca robustecer los filtros que deben garantizar que el protocolo se está llevando de una manera correcta y en ninguna circunstancia pone en riesgo innecesario a los voluntarios.

La pauta nueve “Personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado”, está referida a la obligación de hacerle saber al voluntario los riesgos y beneficios que conllevan su participación en el protocolo de investigación clínica, para que de esta manera el voluntario (o su representante legal), si lo cree preciso, exprese su beneplácito al respecto, ahora bien este requisito al ser la expresión de la voluntad y aceptación de los probables riesgos es un documento que debería estar presente salvo contadas excepciones donde el comité determine lo contrario, así mismo es importante notar que el consentimiento podrá ser retirado cuando el voluntario así lo considere prudente, sin que esto de alguna manera resulte en algún perjuicio para dicho voluntario.

Es importante denotar que es deber del investigador velar por que el consentimiento se recabe de manera adecuada, presentándole la información al voluntario de manera completa y entendible, así mismo acorde a lo establecido en dicha pauta y como un factor común de ordenamientos, se hace mención de la necesidad de obtener la aprobación del comité de ética para aquellos casos donde se requiera prescindir de dicho consentimiento. Conforme se vaya obteniendo

información en el estudio que de una manera afecte al voluntario, esta se le deberá comunicar para que en todo momento pondere si es su deseo el seguir colaborando en el protocolo.

Pauta número diez “Modificaciones y dispensas del consentimiento informado”; en la pauta número nueve se estribo respecto de la necesidad de la obtención del consentimiento informado para la debida participación de un voluntario en un protocolo clínico haciendo hincapié en que si bien, lo ideal es que se obtenga de todos los voluntarios, las circunstancias exógenas pueden afectar, y se requiere prescindir de este consentimiento, para lo cual el comité de ética debe hacer el análisis propio.

El análisis de respecto de si prescindir o no de un consentimiento acorde con lo establecido en la pauta número diez, es una tarea que depende del comité de ética, quienes deberán analizar la viabilidad de realizar la investigación, primeramente modificando el consentimiento para hacerlo más acorde a las circunstancias, sin embargo si esto no resultase factible será deber del comité, tras analizar el beneficio (tanto del individuo como de su comunidad) y el riesgo propio del estudio, decidir si puede prescindir del consentimiento, en todo momento observando lo establecido en la legislación vigente y aplicable.

La pauta once lleva por título “Recolección, almacenamiento y uso de materiales biológicos y datos relacionados”, y a grandes rasgos establece someras directrices entorno a cómo proceder en caso de que se pretenda reservar datos y/o muestras biológicas para investigaciones posteriores al protocolo que inicialmente consintió el voluntario, el texto enmarca la posibilidad de realizar esta cuestión haciendo uso de un consentimiento informado “amplio”, mediante el cual el voluntario exprese su conformidad con el resguardo y posterior uso no definido de los datos y sus muestras, en todo momento salvaguardando la debida recolección del consentimiento (salvo en aquellos casos donde el comité de ética dispense de su recolección) y los mecanismos de cancelación del consentimiento por parte del voluntario.

Si bien en el ámbito técnico dependiendo del tipo de información y muestras, esto resulta necesario, es preciso mencionar que en el caso de la legislación

mexicana requiere un estudio pormenorizado de la situación para evaluar la viabilidad a la vista del derecho, por ejemplo, en la Ley Federal de Protección de datos personales en Posesión de los Particulares, en variados artículos como son el 6, 9, 11, etc. Se establece la necesidad de concatenar el tratamiento de datos a una finalidad concreta, por lo cual un consentimiento “amplio” y sin una finalidad futura específica podría encontrar algunos obstáculos en el momento de su implementación, más aun tomando en cuenta el hecho de que son datos personales sensibles, por lo anterior puede resultar mucho más prudente el anonimizar los datos de tal manera que ya no puedan ser concatenados a una persona.

De la misma manera el conservar muestras biológicas sin una finalidad expresa en biobancos puede tener una serie de implicaciones tanto legales como éticas, por ejemplo el no fijar límites a una muestra deja en indefensión a la persona de quien se tomó dicha muestra, debido a que si el consentimiento no establece los parámetros de uso específico no se puede dar garantía a la persona de que sus células no alcanzaran una “vida inmortal”<sup>147</sup> como sucedió en el caso de Henrietta Lacks.

Los tópicos de la pauta número once bien merecen la pena el ser estudiados y desglosados a profundidad para confrontarlos con los requisitos legales de cada latitud, así como con las cuestiones éticas que implica un consentimiento sin una finalidad definida y sin un tiempo de tratamiento y resguardo de datos aparejados.

---

<sup>147</sup> El caso de Henrietta Lacks se dio cuando en 1951 acudió al consultorio externo de ginecología del Hospital Johns Hopkins, por un sangrado vaginal inusual, por ello le practicaron una biopsia de cuello uterino, en este punto un investigador utilizó sus células cultivándolas in vitro para una investigación que realizaba sobre tipos de cáncer, grande fue su sorpresa al darse cuenta que las células de Henrietta no morían aún cultivadas in vitro, por ello se dice que logró conseguir una célula inmortal que sirvió de base para muchas investigaciones y fármacos, sin embargo nunca se le notificó o pidió autorización a Henrietta de esta cuestión, más aún ni ella o a su muerte su familia se vieron beneficiados de alguna forma. Álvarez, Juan Pablo, *Henrietta Lacks. El nombre detrás de las células HeLa, primera línea celular inmortal humana*, Revista médica clínica Las Condes, julio 2014, Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-henrietta-lacks-el-nombre-detras-S0716864013702141>, Consultado el 15 de mayo de 2018 pp. 726 - 729.

Pauta doce “Recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud”, recoge la posibilidad de que los datos hayan sido recolectados en situaciones rutinarias de atención médica donde se hizo del conocimiento del paciente que los datos podrían ser usados para finalidades tales como investigación clínica salvo que mediase su oposición expresa. Se hace la acotación de que ante esta situación y en caso de requerir dicha información el comité de ética deberá evaluar si se puede prescindir del consentimiento expreso y específico del titular de los datos.

Respecto de esta pauta se pueden observar situaciones muy similares a las encontradas en la pauta número once, al ser datos personales sensibles hay que ser muy cautos en cómo proceder entorno a los mismos, en todo momento observando la legislación vigente y aplicable.

Pauta trece “Reembolso y compensación para los participantes en una investigación”; la presente pauta establece la necesidad de reembolsar los gastos de transporte o viáticos que tenga que cubrir un voluntario para participar en el estudio, dejando abierta la posibilidad de que a la par de los reembolsos, también se le pueda compensar de una manera monetaria o no monetaria por su participación.

El aspecto de la compensación deberá ser en todo momento aprobado por el comité de ética puesto que si es mal llevada, puede fungir como un incentivo indebido para la participación de voluntarios en el estudio, en este punto es importante notar que para el otorgamiento de esta compensación se debe observar lo establecido en la legislación vigente y aplicable de cada país, puesto que en algunas latitudes la compensación monetaria o no monetaria puede tildarse de indebida, y coadyuvar a la presunción de prácticas ilegales o por lo menos poco éticas.

El cálculo de los reembolsos y compensaciones deberá hacerse en todo momento tomando como base el salario mínimo del lugar. Es importante especificar que en caso de sobrevenir de un riesgo aparejado al estudio, el

voluntario tendrá como derecho una compensación adicional, así como la atención médica necesaria.<sup>148</sup>

La pauta número catorce se titula “Tratamiento y compensación por daños relacionados con una investigación”, y la misma aborda de una manera sumamente exigua el hecho de que el voluntario deberá recibir atención médica en caso de que sufra algún daño relacionado con el estudio ya sea este físico, psicológico o social, así mismo se menciona el hecho de que se requiere una compensación para el voluntario por dichos daños o en caso de su muerte a sus beneficiarios.

A pesar de que lo anterior son las directrices generales, la pauta se puede tildar de insuficiente puesto que deja en manos del comité el determinar si el arreglo y compensación son justos.

Pauta quince “Investigación con personas y grupos vulnerables”; esta pauta es relativamente corta en cuanto a su contenido, básicamente se limita a enunciar que en investigaciones donde se requiera la participación de grupos vulnerables, se deben tomar medidas específicas orientadas a salvaguardar a los participantes, una concepción que se proporciona es que aquellas personas en una situación vulnerable no se vean enfrentadas a un riesgo mayor al mínimo, sin embargo el comité de ética tendrá la libertad de discernir en torno a dicha cuestión.

Es importante destacar que en los comentarios de esta se hace mención de los principales grupos vulnerables en relación con cuestiones muy puntuales como su capacidad para proporcionar consentimiento, existencia de una jerarquía o una situación de embarazo en el caso de mujeres.<sup>149</sup>

La pauta dieciséis lleva por título “Investigación con adultos que no tienen la capacidad de dar consentimiento informado”, en dicha pauta se hace la acotación respecto de que al ser un grupo vulnerable se tienen que tomar medidas especiales al respecto, así mismo se hace mención de la necesidad del

---

<sup>148</sup> *cf.* Council for international organizations of medical sciences, *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, *op. cit.* p. 60.

<sup>149</sup> *Ibidem.* pp. 80 – 81.

consentimiento de su representante legal, y también se trae a colación la figura de un consentimiento adaptado a las capacidades de la persona cuestión que en la legislación mexicana se tilda asentimiento informado. Si por alguna razón el voluntario recobrase su capacidad durante la consecución del estudio se tendría que recabar el consentimiento una vez más, respetando su negativa a seguir en dicho estudio.

En cuanto a la perspectiva de riesgos existen acotaciones equiparables a las ya estudiadas en el aspecto de los grupos vulnerables, el riesgo debería ser deseablemente el mínimo, pero el comité hará la evaluación conducente, situación que igual prevalece en aquellas cuestiones de emergencia que pudiesen sobrevenir, donde se tiene que prescindir del consentimiento de representante legal.

Pauta diecisiete “Investigación con niños y adolescentes”; respecto de las consideraciones al ser los niños y adolescentes un grupo vulnerable se comenta la necesidad de tener en cuenta esta situación y proveer precauciones especiales; en cuanto a la obtención del conocimiento se hace referencia a la necesidad de que lo provea el representante legal autorizado, ya sea su padre, madre o tutor.

Al igual que en la pauta número dieciséis se trae a colación la necesidad de obtener el consentimiento de parte del menor mediante la figura del asentimiento, que es una adaptación del consentimiento al nivel de madurez. Una cuestión importante es el hecho de que la negativa del menor a participar en la investigación debería ser respetada, sin embargo, esta cuestión se sujeta a otras situaciones externas como el beneficio que el menor puede recibir de la investigación y que no puede vislumbrar por su edad.

Por último, el consentimiento se deberá recabar una vez más si el niño llega a ser adulto durante la consecución del estudio así mismo en cuanto al riesgo, lo ideal es que sea el mínimo, pudiendo el comité de ética discernir en torno a esta cuestión.

Como corolario es importante mencionar que lo ideal es que el representante legal esté involucrado en todo momento en la consecución del estudio para así poder evaluar si es prudente continuar o retirar al menor del estudio.<sup>150</sup>

Pauta dieciocho “Las mujeres como participantes en una investigación”; esta pauta pudiese parecer un tanto retrograda en el sentido de que considera a la mujer como un grupo vulnerable por el simple hecho de ser mujer, sin embargo, esto es a causa del trasfondo de las repercusiones que puede sufrir una mujer en estado fértil, ya sea para sí misma o para su descendencia, por ello es preciso se le informe a la persona de las probables consecuencias que el estudio podría tener en ese sentido. Aún en caso de embarazo durante el protocolo, se deberá respetar en todo momento la decisión de la mujer de seguir como voluntaria salvo que existan razones de peso científico para solicitar se retire.

La pauta diecinueve lleva por título “Las mujeres durante el embarazo y la lactancia como participantes en una investigación”, y su justificación gira en torno al hecho de que durante estos periodos la mujer tiene necesidades biológicas distintas, la delicadeza de este tema es tal que el enrolamiento de voluntarias en estos estados solo se realiza en el ámbito de la práctica si el estudio va dirigido específicamente a dicha población, ya sea la madre o su descendencia.

En cuanto a la ponderación de riesgos y beneficios, los riesgos preferiblemente no deberán ser mayores al mínimo y los beneficios deberán en todo momento, pudiendo sobre el caso concreto discernir el comité de ética en torno a estas cuestiones.

Como puntos específicos a este grupo particular, en la pauta se establece la necesidad de dar seguimiento al feto y al niño según sea el caso para detectar y proceder ante probables riesgos, así mismo si en la investigación existe la posibilidad de que el feto resulte dañado se debe garantizar a la mujer el acceso a un aborto seguro y legal.

---

<sup>150</sup> *Ibidem.* p. 76.

Pauta veinte “Investigación en situaciones de desastre y brotes de enfermedades”; esta pauta está orientada a las consecuencias que pueden traer consigo factores ambientales como inundaciones, terremotos, etc. Y algunos otros factores biológicos como el brote de enfermedades. Concretamente se refiere a llevar a cabo después del suceso, en investigación clínica el factor más viable para realizar investigación para la salud que involucre protocolos en forma sería el brote de enfermedades.

Las principales directrices de esta pauta van orientadas al hecho de que se produzcan resultados que sean de utilidad para la comunidad en estudio, se seleccionen a los participantes de una manera imparcial, la debida recolección del consentimiento informado y un análisis prudente de los riesgos y beneficios del estudio.

Es importante tomar en cuenta la situación de vulnerabilidad intrínseca que traen consigo estas situaciones para una determinada población, así como el aspecto apresurado que tiene esta clase de investigaciones.

Pauta número veintiuno “Ensayos aleatorizados por conglomerado”; esta pauta se refiere a aquellos casos donde no se seleccione un individuo para participar en una investigación sino a todo el conglomerado del cual forma parte, en esta situación y acorde con lo que menciona la pauta número veintiuno el comité de ética tiene que determinar si el consentimiento se recabará a todos los sujetos del conglomerado o se prescindirá de este documento por razonamientos fundados; así mismo en caso de que exista una persona que pueda legítimamente decidir por el conglomerado, se deberá solicitar su permiso para trabajar con dicho grupo.

La pauta número veintidós “Uso de datos obtenidos en entornos en línea y de herramientas digitales en la investigación relacionada con la salud”, esta pauta se refiere a cuando los investigadores usan herramientas o entornos digitales para la recolección de datos, sobre esta cuestión las principales acotaciones irán entorno a las medidas para protección de datos personales, por lo cual a grandes rasgos se deberán observar pautas suficientes para la recolección del consentimiento para uso de datos personales a través de un medio electrónico.

Es importante denotar que en lo que respecta a consentimiento para tratamiento de datos personales recabado a través de medios electrónicos, no en todas las legislaciones de América Latina se permite, aunado a lo anterior en el caso de México cuando los datos personales están en un entorno digital público pierden su carácter de dato personal en lo que a la necesidad de consentimiento para ser tratados refiere.

Pauta veintitrés “Requisitos para establecer comités de ética de la investigación y para la revisión de protocolos”; esta pauta establece el deber ser de un comité de ética, así como la relación que debe guardar con la investigación biomédica.

Establece el requisito de que todas las investigaciones de índole biomédica deberán pasar previamente por la aprobación de un comité de ética en investigación, menciona el requisito de su formación multidisciplinaria y la calificación de sus integrantes, también se hace mención de las revisiones y someramente de la relación en cuanto al patrocinador.

La pauta número veinticuatro se titula “Rendición pública de cuentas sobre la investigación relacionada con la salud” y versa sobre la necesidad de registrar los estudios orientados a investigación biomédica, así como publicar los resultados de manera oportuna, independientemente si estos son positivos o negativos, así mismo se solicita se publiquen los datos mediante los cuales se obtuvieron los resultados.

Respecto de la publicación de la data clínica es importante mencionar que al ser información que fue obtenida con una inversión monetaria importante, goza de protección en algunos países, en el caso de México tendrá cinco años de protección, acorde con el oficio circular número CAS/01/OR/896/2012.<sup>151</sup>

La pauta veinticinco “Conflictos de intereses” versa sobre aquellos intereses que los participantes en un protocolo de investigación clínica pudiesen tener en el desarrollo de dicho protocolo más allá de la simple consecución de este, así como

---

<sup>151</sup> Comisión de Autorización Sanitaria, Oficio Circular Número CAS/01/OR/896/2012, numeral 3, Disponible en: [http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/proteccion\\_info.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/proteccion_info.pdf), Consultado 17 de mayo de 2018.

los caminos a través de los cuales se puede mitigar la posibilidad de que estos intereses afecten a la investigación o su resultado.

Las recomendaciones de la pauta giran en torno a la instauración de políticas y procedimientos para actuar en torno a conflictos de interés y la exposición oportuna de cualquier conflicto de interés que los involucrados en un protocolo de investigación biomédica pudiesen tener, para que de esta manera se dé una evaluación oportuna del conflicto de interés.

Una vez terminado el análisis de las 25 pautas es necesario aludir que el documento en cuestión también cuenta con cuatro apéndices sin embargo solo los dos primeros resultan de utilidad para el presente trabajo, mismos que a continuación se mencionan y pormenorizan someramente:

- Apéndice 1, “Elementos de un protocolo (o documentos asociados) para las investigaciones relacionadas con la salud o con seres humanos”, establece todo lo que deberá integrar un protocolo como documento para poder ser realizado, si bien contiene cuarenta y ocho incisos, es posible resumir el contenido de tales incisos en menos requisitos, siendo así que la legislación mexicana le da cumplimiento a estos requisitos salvo el requisito 6<sup>152</sup> donde se establece el cumplimiento cabal y específico de las pautas de la CIOMS.
- Apéndice 2, “Obtención del consentimiento informado: información esencial para los posibles participantes en una investigación”, en este apéndice se establecen las características que debe tener un consentimiento informado para un voluntario, desde la finalidad de la investigación hasta los riesgos y beneficios que puede obtener el voluntario, así como la compensación en caso de que alguno de estos sobrevenga. De la misma manera se hace algunas menciones a situaciones específicas como el consentimiento informado amplio, sin embargo, como se revisó en su momento este tipo de

---

<sup>152</sup> cfr. Council for international organizations of medical sciences, *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, op. cit. p. 111.

consentimiento puede no resultar válido dependiendo el país, caso semejante a la obtención de datos a través de medios electrónicos.

Una vez terminado el análisis de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, se puede denotar que el carácter de las mismas es meramente orientador respecto al deber ser de la investigación biomédica y todos los involucrados en ella, por lo cual, si bien resultan de utilidad por ser directrices a considerar, encuentran ciertas falencias en cuestiones más concretas, como es el asunto de los riesgos, la manera de proceder ante ellos y la compensación que en su caso procedería, esto a causa de que las pautas son meramente orientativas no taxativas en el sentido de normar específicamente.

### **III.1.5. Guías operacionales para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica (OMS)**

Esta guía se centra específicamente en la figura del comité como un medio para asegurar la seguridad de los voluntarios, teniendo como finalidad principal el proporcionar directrices para la correcta revisión del ámbito ético en lo que a investigación biomédica se refiere.

Al ser una guía tan focalizada desglosa aspectos fundamentales del comité de ética en investigación, que van desde su constitución, haciendo hincapié en los requisitos que los participantes deberán cumplir y los cargos a cubrir, hasta la forma en la que se deberán entregar los documentos para revisión del comité y como debería ser el proceso de revisión de dichos documentos por parte del comité, a continuación, se hace un desglose de las temáticas que son cubiertas por estas guías:<sup>153</sup>

---

<sup>153</sup> *cfr.* Organización mundial de la salud, *Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica*, EUA, OMS, 2000, Disponible en: [http://cec.ufro.cl/images/documentos/marco\\_normativo/GU%C3%8DAS\\_OPERACIONALES\\_PARA](http://cec.ufro.cl/images/documentos/marco_normativo/GU%C3%8DAS_OPERACIONALES_PARA)

- Propósito de un Comité de ética
- Constitución
- Solicitudes al comité
- Evaluación del comité
- Toma de decisiones del comité
- Seguimiento al protocolo
- Documentación y archivo

Es importante destacar que este documento únicamente proporciona los tópicos que deberán ser acotados, no proporciona cuestiones taxativas, por lo cual estas directrices encontrarán su utilidad al momento de ser plasmadas en la legislación local correspondiente, aunado a lo anterior no introduce conceptos innovadores para los tópicos relacionados a investigación clínica farmacológica, más aún no es un documento que suela observarse comúnmente en comparación con los analizados hasta el momento, por ello no es necesario hacer una profusa redacción del mismo, no obstante un punto a mencionar es que este documento cuenta con un glosario sobre conceptos básicos en el desarrollo de investigación biomédica mismo que encuentra su utilidad en la consecución del protocolo.

### ***III.1.6. Guías para Buenas Prácticas Clínicas en Ensayos sobre Productos Farmacéuticos (Annex 3 de *The Use of Essential Drugs, Sixth Report of the WHO Expert Committee*)***

Esta guía es anexo de un reporte de expertos de la Organización Mundial de la salud publicado en 1995, esta guía se centra en los roles de los involucrados (investigador, patrocinador, monitor, etc.) sin embargo también trae a colación aspectos de preparación para un ensayo clínico, protección de los voluntarios y

---

*\_COMIT%C3%89S\_DE\_%C3%89TICA\_QUE\_EVAL%C3%9AAN\_INVESTIGACI%C3%93N\_BIOM%C3%89DICA\_27012014.pdf*, Consultado el 20 de mayo de 2018, p. III.

acotaciones técnicas, a grandes rasgos las pautas más importantes del presente documento se pueden estructurar de la siguiente manera:

- Pre – requisitos para un ensayo clínico.
- Protección de voluntarios.
- Responsabilidades de los involucrados (investigador, patrocinador y monitor).
- Acotaciones técnicas relacionadas con el ensayo clínico.

En este punto y para el tópico del presente escrito, aquello que se menciona respecto de protección a voluntarios, riesgos y demás se limita a hacer referencia a lo establecido en la declaración de Helsinki e informe Belmont por lo cual no introduce conceptos distintos a los ya enunciados, respecto de las otras temáticas igualmente refiere a documentos previos, de la misma manera sus criterios son meramente orientadores.<sup>154</sup>

### **III.1.7. Pautas del Consejo internacional para la armonización (*International Council for Harmonisation*)**

El Consejo Internacional para la Armonización se formó de la Conferencia Internacional para la Armonización, mediante una asamblea llevada a cabo el 23 de octubre de 2015, fecha en la que se instauró como una asociación bajo las leyes suizas.<sup>155</sup>

El origen primigenio de la conferencia internacional para la armonización (ahora consejo) fue para responder a la necesidad de homologar mecanismos para la evaluación de moléculas con potencial farmacéutico antes de que estas

---

<sup>154</sup> cfr. Organización mundial de la salud, “The use of essential drugs: sixth report of the WHO expert committee”, *Annex 3 de The Use of Essential Drugs, Sixth Report of the WHO Expert Committee*, OMS, EUA, 1995, Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37340/WHO\\_TRS\\_850.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37340/WHO_TRS_850.pdf?sequence=1&isAllowed=y), Consultado el 20 de mayo de 2018. p. 108.

<sup>155</sup> cfr. International Harmonisation Council, *About ICH*, Disponible en: <http://www.ich.org/about/history.html>, Consultado el 22 de mayo de 2018.

sean aprobadas y salgan al mercado, lo anterior con miras a reducir los efectos inesperados en fármacos aprobados.

Para los años 60 la regulación sanitaria en lo que refiere a investigación clínica farmacológica internacional no era tan específica y rigurosa en los controles de aprobación de un fármaco como la materia requiere, cuestión que se reflejó en algunos problemas con moléculas como la Talidomida que a finales de los años 50 y principios de los años 60 provocó el nacimiento de más de 12,000 niños con deformaciones congénitas<sup>156</sup>, reconociendo esta necesidad para 1989 en una reunión de la Organización Mundial de la Salud; las agencias regulatorias fraguaron la idea de la armonización regulatoria, misma que en 1990 la Unión Europea, Japón y Estados Unidos concretaron con la creación de la Conferencia Internacional para la Armonización.<sup>157</sup>

Una vez concretados los términos en su mayoría en 1990 comenzó la estructuración de las guías conducentes orientadas en cuatro campos trascendentales en lo que a fármacos refiere; calidad, seguridad, eficacia y guías multidisciplinarias, mismas que a la fecha se han venido adecuando y modificando, y de las cuales se seleccionaran algunas cuyo estudio resulta de utilidad para el presente trabajo.

### **III.1.7.1. Guía de Eficacia 6 Buenas Prácticas Clínicas**

La guía número 6 de buenas prácticas clínicas fue aprobada originalmente el 27 de abril de 1995, para el 1 de mayo de 1996 ya estaba en aplicación, posteriormente se dio su primera revisión el 10 de junio de 1996, la segunda revisión y aprobación con modificaciones fue liberada para su aplicación el 9 de

---

<sup>156</sup> *cf.* Sigala. Carolina; Nelle, Haiko; Halabe, José, "El resurgimiento de la Talidomida", *Revista de la facultad de medicina UNAM*, México, vol. 44, No.5, Septiembre – Octubre, 2001, Revista de la Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/revista/Un15-resur.htm>, Consultado el 22 de mayo de 2018, p.1.

<sup>157</sup> *Idem.*

noviembre de 2016<sup>158</sup>, de mas esta decir que se analizara la versión más actualizada que ya refleja los cambios conducentes pactados en su última revisión.

La guía E6 está dividida en ocho apartados, sin contar la introducción, el primero se avoca al glosario de términos importantes, el segundo trata los principios de las buenas prácticas clínicas del ICH, el tercero trata el tema de la revisión institucional, así como la revisión independiente del comité de ética que tienen que mediar en el protocolo, el cuarto se avoca al tratamiento de la figura del investigador, el quinto a la figura del patrocinador, el sexto apartado se dedica al estudio del protocolo clínico y sus posibles enmiendas, el apartado séptimo se enfoca en el tratamiento del boceto de investigación, por último el apartado octavo es para tratar los documentos esenciales en la conducción de un ensayo clínico.<sup>159</sup>

Previo al análisis pormenorizado de esta guía es preciso hacer acotaciones al respecto, en primer lugar la presente guía goza de especial importancia en lo que respecta a investigación clínica farmacológica, tal es así que es muy común que en el ámbito nacional se haga un requisito su observación y seguimiento, en segundo lugar por su extensión se analizara apartado por apartado trayendo a colación aquellas cuestiones que resulten torales para la temática del presente trabajo, así como aquellas otras que sean dignas de una mención especial por su influencia al momento de llevar a cabo un protocolo de investigación clínica.

Principiando con el análisis y prescindiendo de un análisis pormenorizado de la introducción por no contener algo determinante, el primer apartado como se mencionó anteriormente trae a colación un glosario de términos importantes, de los cuales se seleccionarán los más importantes para el presente trabajo así

---

<sup>158</sup> *cfr.* International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, "ICH harmonized guideline", *Integrated addendum to ICH E6 (R1): guideline for good clinical practice E6 (R2)*, EUA, UE y Japón, 9 de noviembre de 2016, Disponible en: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf), Consultado el 23 de mayo de 2018. p. i.

<sup>159</sup> *Ibidem.* pp. i – iii.

mismo realizando un ejercicio de paráfrasis se enunciará la definición de los mismos:<sup>160</sup>

- Reacción adversa al fármaco: Se refiere a una relación causal razonablemente posible entre el fármaco que se administra y un evento adverso, independientemente de la dosis que se administre al voluntario.
- Evento adverso: Cualquier situación médica desfavorable en un voluntario o paciente al que se le administro un producto farmacéutico y que no necesariamente guarda una relación causal con dicho tratamiento.
- Auditoria: Es una revisión sistemática e independiente de las actividades aparejadas al ensayo.
- Ciego: Es un procedimiento en el cual una o ms de las partes del ensayo no tienen conocimiento de la asignación del tratamiento, el simple ciego se refiere a que el voluntario no tiene conocimiento, el doble ciego se refiere a que el investigador, el sujeto, el monitor e incluso el analista de la información carecen del conocimiento de cómo se asignó el tratamiento.
- Forma de reporte de caso (CRF por sus siglas en inglés): el documento impreso o electrónico designado para recabar toda la información del protocolo.
- Ensayo clínico: Cualquier investigación en sujetos humanos orientada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y otros efectos fármaco dinámicos de un producto en investigación, o identificar reacciones adversas, realizar estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción de dichos productos, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia, los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.
- Reporte de ensayo clínico: Documento que integra la descripción del ensayo orientada a cuestiones terapéuticas, profilácticas, diagnosticas,

---

<sup>160</sup> *Ibidem.* pp. 2 – 8.

entre otras en el cual se da pormenor de descripciones estadísticas, presentaciones y análisis.

- **Contrato:** Documento escrito, fechado y firmado entre dos o más partes que establece lo concerniente a tareas, derechos y obligaciones, así como cuestiones financieras en caso de ser necesario, para el cual el protocolo del ensayo debe servir como base.
- **Buenas prácticas clínicas (GCP por sus siglas en inglés):** Un conjunto de estándares para el diseño, conducción, monitoreo, auditoría, análisis y reporte de ensayos clínicos, orientados a que la información sea creíble y evaluada, respetando y protegiendo los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos.
- **Comité de ética independiente (IEC por sus siglas en inglés):** Un grupo constituido de profesionales médicos y no profesionales que tienen bajo su responsabilidad el asegurar la protección, seguridad y bienestar de los voluntarios participantes en un ensayo clínico, mediante el dictamen de los aspectos inherentes al ensayo clínico.
- **Consentimiento informado:** Un proceso por el cual el sujeto voluntario confirma su voluntad de participar en un ensayo, después de haber sido informado de todos los aspectos del ensayo que pudiesen influir su decisión final, este documento deberá ser por escrito, firmado y fechado.
- **Inspección:** Es el acto mediante el cual una autoridad regulatoria conduce una revisión oficial de las instalaciones, archivos y cualquier otro recurso inherente de un ensayo clínico.
- **Representante legal aceptable:** Es el individuo que está debidamente facultado por la ley para proporcionar en nombre de otro sujeto la participación de participar en un estudio clínico.
- **Monitoreo:** Es la supervisión del progreso del ensayo para asegurar que está siendo conducido y reportado en concordancia con el protocolo y los requisitos legales aplicables.

- Aleatorización: Es la asignación de voluntarios en tratamiento o grupos control mediante el uso de un elemento determinante, para reducir parcialidades.
- Evento adverso serio o reacción adversa seria: Cualquier situación médica que sobrevenga con cualquier dosis y resulte en: muerte, que ponga en riesgo la vida del voluntario, que requiera hospitalización o prolongación de una hospitalización ya existente.
- Reacción al fármaco no esperada: Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información que se tiene del producto.
- Sujetos vulnerables: Sujetos cuya voluntad para participar en un ensayo clínico puede estar excesivamente influenciada por la expectativa de obtener un beneficio relacionado a su participación o por una respuesta negativa en caso de que se niegue a participar.
- Bienestar de los sujetos: El bienestar físico e integridad mental de los voluntarios participantes en el ensayo clínico.

Una vez tomados los conceptos principales del apartado del glosario se procede a desglosar los principios del ICH respecto de las buenas practicas clínica, presentes en el apartado segundo de la guía en estudio, al igual que los conceptos en el capítulo primero los principios serán listados y mediante un ejercicio de paráfrasis se proporcionará pormenor de los más trascendentales:<sup>161</sup>

- Los ensayos clínicos deben ser conducidos en concordancia con los principios éticos de la declaración de Helsinki, consistentes con las buenas prácticas clínicas de la guía en estudio, así como los requisitos regulatorios procedentes.
- Antes del inicio de un ensayo clínico se debe contraponer los riesgos predecibles y esperados frente al beneficio para el voluntario y la sociedad,

---

<sup>161</sup> *Ibidem.* pp.9 – 10.

por ello un ensayo deberá ser iniciado y continuado solo si el beneficio justifica el riesgo.

- Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos son lo más importante y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- La información disponible clínica o no clínica sobre el producto en investigación debe ser adecuada para soportar el ensayo clínico propuesto.
- Los ensayos clínicos deben ser respaldados científicamente y descritos de manera clara y detallada en el protocolo del ensayo.
- Los ensayos clínicos deberán ser conducidos en concordancia con el protocolo conducente, que fue previamente revisado por la institución y el comité de ética independiente, quienes dieron su aprobación u opinión favorable al mismo.
- La atención médica o decisiones médicas que se hagan para o a nombre de los sujetos deberán ser siempre responsabilidad de un médico calificado o en casos específicos de un dentista.
- Cada individuo involucrado en la conducción de un ensayo clínico deberá estar calificado asimismo deberá contar con la educación, entrenamiento y experiencia necesarios para llevar a cabo sus funciones.
- El consentimiento informado deberá ser obtenido previamente de cada sujeto antes de su participación en el estudio.
- Toda la información del ensayo clínico deberá ser recabada, manejada y almacenada de tal manera que permita su adecuado reporte, interpretación y verificación.
- La confidencialidad de los registros que permitan identificar sujetos deberán ser manejados en concordancia con los requerimientos regulatorios procedentes.
- Se requiere se implemente sistemas que aseguren la calidad en cada aspecto relacionado al ensayo.

En este punto podemos denotar que, en contraposición a anteriores documentos internacionales, los principios de las buenas prácticas clínicas son un

tanto más específicos, sin embargo, al final son ordenadas de actuación que no están sujetas a cuestiones taxativas, no obstante dentro de los principios existen criterios universales como la ponderación riesgo beneficio así como la importancia superlativa del voluntario y sus derechos, cuestiones que como hemos visto hasta el momento son las directrices más importantes.

Siguiendo con el análisis conducente se procede al capítulo tercero que versa sobre las revisiones al protocolo tanto la revisión institucional como la del comité de ética independiente, a lo largo del capítulo trata en conjunto ambos comités por lo cual establece los mismos criterios para ambos, el capítulo se subdivide en cuatro partes, responsabilidades, composición, procedimientos y registros, por ello se respetara el orden en la realización del análisis conducente.<sup>162</sup>

Dentro de las responsabilidades de los comités se cuenta inicialmente la salvaguarda de los derechos, seguridad y bienestar de los voluntarios participantes, con especial atención en aquellos que se pueden tildar de vulnerables, así mismo deberán o podrán analizar todos los documentos inherentes al ensayo clínico desde el protocolo, sus adendas, consentimientos informados (con todo lo que involucra incluso pago a sujetos) hasta información de la trayectoria del investigador, sin perjuicio de lo anterior también deberá llevar a cabo revisiones del grado de riesgo de los voluntarios al menos una vez por año.<sup>163</sup>

Un punto muy importante dentro del apartado de responsabilidades es la revisión del protocolo del ensayo clínico para proporcionar su aprobación, solicitar modificaciones, negativa de aprobación y terminación o suspensión. Aunado a lo anterior deberá otorgar las dispensas necesarias para el caso de que no sea posible la obtención del consentimiento informado o su representante legal.<sup>164</sup>

Como se dijo anteriormente la parte segunda del capítulo tercero se avoca a la composición, funciones y operación de los comités de revisión, en cuanto a la

---

<sup>162</sup> *Ibidem.* pp. 10 – 13.

<sup>163</sup> *Idem.*

<sup>164</sup> *Idem.*

composición deberán conformarse de un numero razonable de miembros con calificaciones y experiencia orientada al ámbito científico, aspectos médicos y cuestiones éticas, deberán incluir al menos 5 miembros, al menos un miembro deberá ser de un área no científica y al menos un miembro deberá ser independiente de la institución o el sitio del ensayo. Respecto de sus funciones las deberá realizar acorde con procedimientos operativos escritos, así mismo deberán sesionar en reuniones para la toma de decisiones mediante el voto conducente, de mas esta decir que el investigador no podrá participar en deliberaciones o votación del comité.<sup>165</sup>

La tercera parte del capítulo en cuestión trae a colación los procedimientos, sin embargo, en este punto se hace énfasis en el hecho de tener tales procedimientos por escrito, mismos que deberán tener algunas acotaciones mínimas, como la agenda de los días en que se llevarán a cabo las sesiones, los días que se realizaran las revisiones y seguimiento a los ensayos, especificaciones respecto a cómo se deberán realizar los reportes de eventos adversos, y la manera en la que el investigador debe reportar lo conducente.<sup>166</sup>

Por último, la cuarta parte del capítulo tercero se avoca a los registros, en este punto la idea principal es que todos los documentos relevantes deberán ser conservados por la duración del ensayo más un periodo de al menos tres años posteriores a la terminación del ensayo, para que de esta manera estén disponibles para la revisión de las autoridades.<sup>167</sup>

Una vez finiquitado lo referente al capítulo tercero se procede al análisis del capítulo cuarto de la guía, mismo que versa sobre el investigador, y se subdivide en trece apartados mismos que se procede a analizar individualmente a continuación.<sup>168</sup>

---

<sup>165</sup> *Idem.*

<sup>166</sup> *Idem.*

<sup>167</sup> *Idem.*

<sup>168</sup> *Ibidem.* pp.13 – 20.

El primer apartado se avoca a la preparación y grados del investigador, enunciando que debe contar con educación, entrenamiento y experiencia para asumir la responsabilidad por la conducción del ensayo, así mismo deberá contar con todas las calificaciones necesarias y deberá proveer evidencia de la misma según sea requerido por el patrocinador, los comités y/o las autoridades regulatorias, aunado a lo anterior deberá estar familiarizado con el uso apropiado del producto en investigación por ello deberá tener cabal conocimiento de la información que se tenga del mismo.<sup>169</sup>

En el segundo apartado se trata lo concerniente a los recursos con los que deberá contar el investigador para llevar a cabo el estudio, como un tiempo adecuado para el reclutamiento, tiempo adecuado para completar el ensayo, cantidad suficiente de personal preparado para asistirle en el ensayo cuestión que conlleva a que el será responsable de supervisar a tal personal.<sup>170</sup>

El tercer apartado se refiere a la atención medica de los voluntarios, en este punto un médico calificado (o dentista en algunos casos) con experiencia en investigación deberá ser responsable por las decisiones medicas del ensayo, serpa deber del investigador así como de la institución asegurar la atención médica necesaria para responder a cualquier evento adverso, sin perjuicio de que deberá notificar de estas cuestiones.<sup>171</sup>

El apartado cuatro se refiere a la comunicación que deberá guardar el investigador con los comités conducentes, previo a iniciar un protocolo como se vio anteriormente se deberá contar con la aprobación de los comités respecto del protocolo, formato de consentimiento informado, procesos de reclutamiento, y todos los documentos necesarios incluyendo los registros del investigador conforme se vaya realizando el ensayo.<sup>172</sup>

---

<sup>169</sup> *Ibidem.* p.13.

<sup>170</sup> *Idem.*

<sup>171</sup> *Ibidem.* p.14.

<sup>172</sup> *Idem.*

El apartado quinto se avoca al cumplimiento del protocolo, que a someras palabras se refiere a la obligación del investigador de dar cabal seguimiento al protocolo que cuenta con la opinión favorable de los comités, sin hacer cambios que no tengan la previa autorización de los comités, salvo que las acciones sean orientadas a eliminar un peligro inminente para los voluntarios, o cuestiones administrativas muy someras.<sup>173</sup>

El apartado sexto se dedica a referir lo conducente al producto de investigación, desde el conocimiento del mismo hasta los registros de la entrada, uso y en su caso devolución del fármaco, así como la supervisión de su adecuado almacenamiento, cuestiones para las que podrá asistirse del personal con el conocimiento adecuado.<sup>174</sup>

El apartado séptimo trae a colación el retiro de la aleatorización y del ciego, cuestiones que se deberán romper siempre en concordancia con el protocolo, o en caso de que sea prematuro el investigador deberá explicar pormenorizadamente las razones.<sup>175</sup>

El apartado octavo se dedica al consentimiento informado, sin embargo por la extensión del mismo solo se enunciaran aquellas cuestiones que no hayan sido tratadas anteriormente, más allá del hecho de que el formato del consentimiento deberá ser aprobado por los comités, de que deberá ser entendible y debidamente explicado al voluntario o su representante legal, o que incluso su dispensa se tiene que obtener de los comités, se establecen como requisitos que contendrá el mismo los listados a continuación<sup>176</sup>:

- Mención de que el ensayo es una investigación.
- El propósito del ensayo.
- El tratamiento del ensayo y la probabilidad de aleatorización en el mismo.
- Los procedimientos que serán llevados a cabo.

---

<sup>173</sup> *Ibidem.* pp.14 – 15.

<sup>174</sup> *Ibidem.* p.15.

<sup>175</sup> *Idem.*

<sup>176</sup> *Ibidem.* pp.16 – 19.

- Las responsabilidades del voluntario.
- Los aspectos que son experimentales.
- Los riesgos razonables que implica la participación del voluntario.
- Los beneficios esperados.
- Los tratamientos alternativos.
- La compensación y el tratamiento a sujetos en caso de ser necesario.
- El pago para el sujeto en caso de haberlo.
- La mención de que la participación en el ensayo es voluntaria.
- La mención del acceso que tendrán los involucrados a la información del paciente en todo momento observando las normativas vigentes y aplicables.
- La mención de cómo se resguardará la información acorde a la normativa vigente y aplicable.
- El compromiso de informar al voluntario en caso de que en el proceso se obtenga información que pudiese poner en entre dicho su decisión de participar.
- El contacto al cual el voluntario deberá acudir en caso de que sobrevenga una situación adversa de salud.
- Las razones para terminar la participación del voluntario.
- La duración esperada de la participación del voluntario en el ensayo.
- El número aproximado de sujetos involucrados en el ensayo.

El apartado noveno se dedica al tratamiento de lo referente al resguardo de la información y los reportes, en este punto será responsabilidad del investigador el mantener los reportes adecuados y bien conservados, para el caso en que necesiten ser consultados.<sup>177</sup>

---

<sup>177</sup> *Ibidem.* p.19.

El apartado décimo se avoca a los reportes de progreso mismos que deberán ser sometidos a los comités con una frecuencia mínima de una vez por año.<sup>178</sup>

En el apartado onceavo se trata lo referente a los reportes de seguridad, acorde a lo mencionado en la guía en estudio todos los eventos adversos serios deberán ser reportados inmediatamente al patrocinador, se deberá llevar un registro de los reportes inmediatos, sin perjuicio de lo anterior si es procedente también se deberá notificar a las autoridades y a los comités.<sup>179</sup>

El apartado número doce se refiere a la terminación prematura o suspensión del ensayo, en este punto el investigador deberá dar pormenor a los comités de las razones que llevaron a que se tomará tal determinación, así mismo deberá informar al patrocinador y las autoridades de lo ocurrido.<sup>180</sup>

Por último el apartado treceavo se avoca al tratamiento del reporte final del investigador, el cual deberá proporcionar un reporte detallado a los comités así como a las autoridades en caso de que sea necesario.<sup>181</sup>

Una vez analizado el capítulo cuarto se procede a la pormenorización del capítulo quinto que se dedica a la figura del patrocinador, en este punto se irán seleccionando aquellas acotaciones que tengan una relación directa con la temática del presente trabajo a causa de que, en comparación con los comités y el investigador, la figura del patrocinador no tiene tanta interacción con los voluntarios en lo que respecta a la consecución del protocolo clínico.

En virtud de lo anterior principiando el presente análisis el primer punto del capítulo quinto se refiere al control de la calidad y dentro de los puntos que involucra tal estándar de calidad se dedican algunos puntos orientados a riesgos en lo que respecta a identificación, evaluación y control, entre otras ordenadas orientadas a tal cuestión, mismas que a continuación se desglosan:<sup>182</sup>

---

<sup>178</sup> *Ibidem.* pp.19 – 20.

<sup>179</sup> *Ibidem.* p.20.

<sup>180</sup> *Idem.*

<sup>181</sup> *Idem.*

<sup>182</sup> *Ibidem.* pp.21 – 22.

- Identificación de riesgos: En cuanto a la identificación se espera que el patrocinador sea capaz de identificar riesgos durante el procesamiento de la información de la que tenga conocimiento.
- Evaluación de riesgos: En lo que respecta a la evaluación se espera que el patrocinador evalúe los riesgos identificados y emprenda acciones considerando la posibilidad de ocurrencia de errores, el grado de probabilidad de que estos errores sean detectados y el impacto que estos errores tendrían en la protección a voluntarios y los resultados del ensayo.
- Control de riesgos: El control de riesgos se refiere a que el patrocinador deberá decidir cuales riesgos se reducirán y cuales se aceptaran, la idea en este punto es que establecer límites de tolerancia definidos tomando en consideración variables médicas y estadísticas, aquello que sobrepase los límites de tolerancia serán los indicadores de la necesidad de tomar medidas al respecto.
- Comunicación de riesgos: Se espera que el patrocinador documente las actividades de calidad orientadas a riesgos a todos los sujetos involucrados.
- Revisión de riesgos: El patrocinador revisará periódicamente las medidas instauradas contra riesgos, para asegurar que los estándares de calidad continúen aplicables.
- Reporte de riesgos: Este punto se refiere a aquellas acciones implementadas para detectar importantes desviaciones de los límites de tolerancia pre definidos.

El numeral 5.2 del capítulo en cuestión se avoca al tratamiento de las *Contract Research Organization*, respecto a esta cuestión se espera que el patrocinador transfiera sus obligaciones a la CRO, residiendo en la figura del patrocinador la obligación final de la calidad y fiabilidad de la información.<sup>183</sup>

---

<sup>183</sup> *Ibidem.* pp.22 – 23.

El numeral 5.6 trata lo referente a la selección del investigador, haciendo la mención de que el patrocinador será responsable por la selección del investigador tomando en cuenta la experiencia y preparación del investigador, así mismo el patrocinador deberá obtener del investigador la aceptación respecto de la conducción del estudio tomando en cuenta las normas vigentes, criterios de resguardo de la información y todos aquellos aspectos torales al respecto de la conducción del estudio.<sup>184</sup>

El punto 5.8 se refiere a la compensación para voluntarios e investigadores, respecto de esta cuestión el patrocinador deberá proveer el seguro o indemnizaciones para el investigador y la institución para responder en caso de incidencias legales, exceptuando los casos de negligencia o mala práctica, en cuando a la manera y en la que los voluntarios reciben su compensación, así como la protección del seguro se deberán observar las leyes aplicables.<sup>185</sup>

El punto 5.18 se avoca a la figura del monitor, estableciendo que será seleccionado por el patrocinador y deberá ser alguien debidamente preparado para llevar a cabo la revisión de la correcta consecución del estudio en cuanto a las normas vigentes y aplicables, así como la forma en la que se está procediendo con los voluntarios.<sup>186</sup>

Terminado lo concerniente al capítulo quinto, se procede al análisis del artículo sexto mismo que versa sobre el protocolo y sus correspondientes enmiendas, sobre esta cuestión se puede enunciar que el protocolo deberá contener información general entendida como nombres, títulos y direcciones de los involucrados, información de los antecedentes, que contendrá la información que se tenga de la molécula, y de la población a estudiar incluyendo referencias a la literatura médica conducente, objetivos y propósito del ensayo, diseño del ensayo, criterios de selección de los sujetos, descripción de cómo se administrara la molécula en cuestión, criterios de evaluación de la eficacia, criterios de evaluación

---

<sup>184</sup> *Ibidem.* p.25.

<sup>185</sup> *Ibidem.* pp.25 – 26.

<sup>186</sup> *Ibidem.* p.29.

de la seguridad, descripción de los métodos estadísticos a emplear, descripción de las cuestiones financieras y de seguros (sino se trata en un documento aparte), política de publicaciones y suplementos.<sup>187</sup>

El séptimo capítulo figura como el penúltimo y se dedica a tratar lo conducente del formato de reporte del investigador, sin embargo, al ser una sugerencia de bitácora para los reportes del investigador no se ahondará más en el mismo.

Para finiquitar el análisis de la guía de buenas prácticas clínicas se trae a colación el capítulo octavo que funge como capítulo terminal de la guía, en él se hace mención de los documentos que resultan esenciales para un ensayo clínico mismos que se listan a continuación:<sup>188</sup>

- Reporte del investigador.
- Protocolo y enmiendas firmadas, así como el formato de reporte de casos.
- Formato de consentimiento informado.
- Anuncio que se usara en el reclutamiento de voluntarios.
- Documento que plasme los aspectos financieros del ensayo.
- Póliza de seguro.
- Contrato firmado entre los involucrados (investigador, institución, patrocinador, etc.).
- Dictamen y aprobación de los comités.
- Aprobación de las autoridades regulatorias.
- Curriculum y documentos aparejados del investigador y sub investigadores.
- Instrucciones para el manejo del producto en investigación.
- Bitácora de los envíos de producto y materiales aparejados al estudio.
- Certificado de análisis de los productos para el ensayo.
- Procedimientos para ensayos ciego.
- Lista de aleatorización.

---

<sup>187</sup> *Ibidem.* pp.34 – 37.

<sup>188</sup> *Ibidem.* pp. 45 – 60.

- Reporte de monitoreo pre ensayo.
- Reporte de monitoreo inicial.
- Revisiones de los documentos materia del ensayo.
- Reportes de caso.
- Lista de identificación de sujetos.
- Registro de las muestras de tejidos.
- Certificados de auditoria.
- Monitoreo de cierre.
- Reportes del investigador.
- Reporte del ensayo clínico.

Terminado el análisis de los capítulos de la guía de buenas prácticas clínicas podemos denotar que funge como un documento que sienta la totalidad de los aspectos relacionados a investigación clínica, si bien algunos con mayor profundidad y otras como menciones, es fácil observar el porqué de la importancia al momento de su observación al momento de realizar un ensayo clínico, en lo que respecta al apartado de riesgos nos proporciona una visión desglosada en los papeles que toman cada uno de los involucrados colocando tareas específicas a comités, investigador y patrocinador, sin embargo si bien son directrices muy loables, no denota cuestiones taxativas puesto que pretende apoyarse en la legislación local para determinar criterios específicos de protección, prosecución así como cuestiones de seguros, por ello si la legislación local no es robusta en esos sentidos puede significar falencias importantes, a pesar de esta cuestión las ordenadas de esta guía son buenos parámetros a tener en cuenta para un ensayo clínico, toda proporción guardada con aquellas cuestiones que nuestra legislación aborda de una manera distinta, como es el ejemplo de la figura del comité, como se vio anteriormente en México hay tres tipos de comité y no necesariamente tiene que involucrar uno de la institución en la que lleve el ensayo.

### **III.1.7.2. Guía de Eficacia 7 Ensayos Clínicos en Población Geriátrica**

La guía número 7 de ensayos clínicos en población geriátrica fue aprobada originalmente en 1992, la versión número 4 que es la que se estudiara en el presente apartado es de 1994, esta guía se desarrolló para de alguna manera asegurar que se observaran requisitos especiales al momento de administrar y desarrollar medicamentos para adultos mayores, teniendo dentro de sus racionales las características intrínsecas de esta población así como el hecho de que se espera que la población de adultos mayores incremente en los años venideros tanto en estados unidos como en Europa, de lo anterior una consecuencia lógica es el hecho de que las enfermedades en tal población también aumentarían.<sup>189</sup>

Para los efectos de la guía en estudio se considera población geriátrica a los voluntarios con 65 años o más, sin embargo, se hace la acotación de que se debe buscar la participación de pacientes preferentemente con un Arango de edad de 75 años o más, así mismo no se deberán excluir a los pacientes con enfermedades concomitantes a menos de que se detecte que puede haber interacciones entre los medicamentos que la persona toma para sus enfermedades concomitantes y la molécula en estudio.<sup>190</sup>

La investigación clínica farmacológica requiere algunas precauciones o puntos a tomar en cuenta de naturaleza específica, mismos que la guía en estudio recoge como condiciones para justificar y observar durante la participación de adultos mayores en protocolos clínicos farmacológicos, aspectos que a continuación se enuncian;<sup>191</sup>

- La guía está dirigida a los estudios de nuevas moléculas que tienen un uso significativo en la vejez, ya sea porque tratan una enfermedad que es

---

<sup>189</sup> International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, "ICH Harmonised Tripartite Guideline", *Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7*, 24 de junio de 1993, Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf), Consultado el 23 de mayo de 2018. p. 1.

<sup>190</sup> *Ibidem*. p. 2.

<sup>191</sup> *Ibidem*. p. 1.

característica del envejecimiento o porque dicha enfermedad azora a una gran cantidad de pacientes geriátricos.

- Aplica para aquellos productos orientados a no empeorar una característica especial que se espera durante la vejez, por ejemplo, afecciones cardiacas.
- Aplica también cuando la formulación está orientada a producir una respuesta específica en población geriátrica, que probablemente no puede producir en población no geriátrica.
- Por último aplicará cuando los nuevos usos de una molécula tienen una aplicación potencial en la población geriátrica.

Dentro de sus apartados la presente guía contiene uno orientado a recomendaciones con base en experiencia clínica, como principal ordenada establece la posibilidad de que la población geriátrica pueda participar como voluntarios en protocolos fase 2 y fase 3, haciendo distingo en cuanto a si la enfermedad es única de la población geriátrica o no, en aquellas enfermedades donde la población geriátrica es característicamente la población afectada, la porción de adultos a participar en el protocolo debería ser una mayoría, en los casos donde la enfermedad no sea característica de la población geriátrica, se deberá tomar en consideración que se necesita un mínimo de 100 voluntarios adultos mayores para detectar diferencias clínicas. El propósito principal de estudiar poblaciones geriátricas y no geriátricas en el mismo estudio sería el poder facilitar la comparación de resultados.<sup>192</sup>

En este punto es importante destacar que el diseño experimental deberá ser analizado a conciencia para cumplir los objetivos necesarios tomando en cuenta las recomendaciones de la guía.

A la par de lo anterior en la presente guía se establece el apartado de estudios farmacocinéticos, que cobran especial importancia al momento de reconocer que una de las principales diferencias entre población no geriátrica y población

---

<sup>192</sup> *Ibidem.* p. 2.

geriátrica es el comportamiento farmacocinético de la molécula, por la influencia de factores renales, hepáticos, entre otros, por lo cual el llevar a cabo estudios farmacocinéticos adecuados se torna especialmente importante. Por lo anterior en la guía se hace mención de cómo se deberán llevar a cabo los estudios farmacocinéticos formales o con una perspectiva focalizada en el protocolo, así como estudios farmacocinéticos orientados a pacientes con insuficiencia renal o hepática, o con un enfoque a la respuesta de dosis.<sup>193</sup>

Por último hace mención de recomendaciones para llevar a cabo los estudios de interacciones con otras moléculas puesto que como se mencionó anteriormente las enfermedades concomitantes y su correspondiente tratamiento no son causas justificadas para prescindir de la participación de un voluntario.<sup>194</sup>

Sin perjuicio de que su importancia es toral, no se entrará al estudio pormenorizado de las recomendaciones entorno a farmacocinética e interacciones de medicamentos puesto que la idea en este punto es meramente recalcar que como medida de protección a poblaciones geriátricas tanto previo al estudio para su inclusión o durante el estudio para su realización, la presente guía hace menciones específicas de puntos que requieren especial importancia a la hora de salvaguardar al voluntario.

### **III.1.7.3. Guía de Eficacia 8 Consideraciones Generales para Estudios Clínicos**

La versión original de esta guía se publicó el 7 de noviembre de 1996, la versión que será analizada en el presente apartado será la más reciente, que fue publicada el 17 de julio de 1997, esta guía está dividida en tres apartados el primero describe los objetivos del documento, el segundo los principios generales de la protección a voluntarios y el enfoque científico en el diseño y análisis del

---

<sup>193</sup> *Ibidem.* pp. 2 - 4.

<sup>194</sup> *Ibidem.* p.4.

protocolo, por último el apartado tercero describe las metodologías de desarrollo orientadas a planes de desarrollo y consideraciones para estudios clínicos.<sup>195</sup>

Inicialmente en el apartado de los objetivos, se establecen consideraciones generales para el desarrollo de estudios clínicos farmacológicos, en este punto estas consideraciones van orientadas a describir principios y practicas internacionalmente aceptadas para el desarrollo de estudios clínicos, facilitar la evaluación de estudios clínicos extranjeros mediante la homologación de aspectos y términos relevantes, presentar una visión general de las guías relevantes del ICH, que pueden ser de utilidad por último pretende proveer de un glosario de términos orientados a estudios clínicos y los documentos inherentes.<sup>196</sup>

En lo que respecta al apartado segundo, sin perjuicio de que hace mención del tema de protección a voluntarios en estudios clínicos, este hace referencia a la guía de eficacia número 6 de buenas prácticas clínicas que anteriormente se analizó, no obstante, dentro de su redacción trae a colación el hecho de que previo a pasar a realizar estudios clínicos farmacológicos en seres humanos, se tiene que tener el bagaje suficiente de investigación pre clínica para asegurar en la medida de lo posible la seguridad de los voluntarios. En cuanto a la segunda parte de este apartado únicamente menciona la necesidad de que los estudios clínicos se diseñen, conduzcan y analicen dentro de los principios científicos conducentes, analizando ejemplos de cómo desarrollar los objetivos que deberán guiar un estudio y que formas de estudio se podrían utilizar, misma que a continuación se trae a colación por su especial importancia al fungir como unas pautas a tener en cuenta.<sup>197</sup>

Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Ejemplos de estudio
-----------------	----------------------	---------------------

<sup>195</sup> *cfr.* International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, "ICH harmonized tripartite guideline", *General considerations for clinical trials E8*, 17 de julio de 1997, disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf), Consultado el 25 de mayo de 2018, s.p.

<sup>196</sup> *Ibidem.* p. 1.

<sup>197</sup> *Ibidem.* pp. 1 - 3.

<p>Farmacología Humana</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprobar tolerancia</li> <li>• Definir/Describir farmacocinética y farmacodinamia</li> <li>• Explorar el metabolismo de la molécula y sus interacciones</li> <li>• Estimar actividad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de dosis – tolerancia</li> <li>• Estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos individuales o múltiples</li> <li>• Estudios de interacción de fármacos</li> </ul>
<p>Exploración terapéutica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorar el uso para la indicación deseada</li> <li>• Estimar la dosis para estudios subsecuentes</li> <li>• Proveer una base para diseño de estudios de confirmación, finalidades, metodologías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolos tempranos de relativamente corta duración en poblaciones de pacientes bien definidas, usando sustitutos o finalidades farmacológicas o medidas clínicas</li> <li>• Estudios de dosis - respuesta</li> </ul>
<p>Confirmación terapéutica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrar/confirmar eficacia</li> <li>• Establecer un perfil de seguridad</li> <li>• Proveer una base</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios adecuados y bien controlados para establecer eficacia</li> </ul>

	<p>adecuada para evaluar la relación riesgo/beneficio que respaldara la autorización</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecer relación dosis - respuesta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios paralelos aleatorizados dosis – respuesta</li> <li>• Estudios clínicos de seguridad</li> <li>• Estudios de la mortalidad/morbilidad resultante</li> <li>• Estudios simples de duración prolongada</li> <li>• Estudios comparativos</li> </ul>
Uso terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refinar el entendimiento de la relación riesgo/beneficio en poblaciones y/o medios generales o especiales</li> <li>• Identificar reacciones adversas menos comunes</li> <li>• Refinar recomendaciones de dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad comparativa de estudios</li> <li>• Estudios de mortalidad/morbilidad resultante</li> <li>• Estudios de finalidades adicionales</li> <li>• Estudios simples de duración prolongada</li> <li>• Estudios fármaco económicos</li> </ul>

En el apartado tercero de la presente guía se describen algunos criterios orientados a la metodología del estudio, si bien el apartado no tiene un enfoque a

riesgos es importante traer a colación algunos aspectos específicos del mismo como son, la clasificación de las fases de la investigación clínica farmacológica, haciendo mención de las pruebas inherentes a cada fase y consideraciones especiales orientadas a grupos vulnerables, a continuación, el análisis de las cuestiones más importantes.

La primera parte del apartado número tres hace referencia a las consideraciones para el diseño experimental en estudios no clínicos, como son estudios de seguridad, farmacocinéticos y farmacodinámicos, por ello se estaría hablando de investigación pre clínica, razón por la cual no se ahondará más allá de la mención de que durante su realización se deberá tener en cuenta la población a la que está dirigida la molécula así como la ruta de administración que se pretende usar en voluntarios humanos, entre otras cuestiones propias de un diseño experimental clínico.

A continuación, se realiza un análisis de la correlación entre las fases de investigación (1 a 4) y los tipos de estudio, quedando estructurada de la siguiente manera:

- Fase 1: Estimación inicial de seguridad y tolerancia, farmacocinética, evacuación de la farmacodinamia y mediciones tempranas de la actividad de la molécula.<sup>198</sup>
- Fase 2: Estudios iniciales de eficacia terapéutica y estudios de dosis.<sup>199</sup>
- Fase 3: Estudios confirmatorios de eficacia terapéutica orientados a proveer la información oficial del producto.<sup>200</sup>
- Fase 4: Son estudios pos aprobación que van más allá de verificar, seguridad, eficacia y dosis del medicamento, su naturaleza es variada.<sup>201</sup>

---

<sup>198</sup> *Ibidem.* pp. 6 -7.

<sup>199</sup> *Ibidem.* p. 7.

<sup>200</sup> *Idem.*

<sup>201</sup> *Ibidem.* p.8.

Sin perjuicio de que el apartado número tres de la presente guía se extiende un tanto más, para efectos del presente escrito únicamente se finalizara con el análisis de las pautas orientadas a investigación en poblaciones especiales, mismas que versan sobre, investigación en mujeres embarazadas, investigación en mujeres lactantes e investigación en niños, a continuación, se desglosan.<sup>202</sup>

- Investigación en mujeres embarazadas, en general la recomendación va orientada a evitar la participación a menos de que la molécula este diseñada para su uso en esta población, en el caso de que una mujer se embarace durante su participación en un protocolo la recomendación será descontinuar el uso de la droga si se puede hacer de un modo seguro, las condiciones anteriores en todo momento deberán incluir un seguimiento de la mujer, el feto e incluso el niño.
- Investigación en mujeres lactantes: La excreción de la molécula o sus metabolitos mediante la leche materna deberá ser examinada, en estos casos los bebés deben ser examinados para detectar posibles efectos de la molécula en estudio.
- Investigación en niños: En este caso deberá evitarse la participación de niños siempre y cuando se pueda hablar de una extrapolación de la información en poblaciones adultas, para aquellas moléculas que están especialmente dirigidas a poblaciones pediátricas el estudio se debe conducir sobre dicha población teniendo en cuenta que se deberán comenzar los estudios con niños mayores y posteriormente con infantes de edades tempranas.

Si bien la presente guía no profundiza debidamente el apartado de los riesgos aún a pesar de que hace mención en los tópicos que trata, proporciona pautas que pueden resultar de especial interés al momento de estructurar el diseño experimental de un protocolo focalizando los tipos de estudio y objetivos

---

<sup>202</sup> *Ibidem.* p.9.

orientados a cada fase de investigación, así como algunas menciones que pueden fungir de directriz muy general cuando se trata con poblaciones vulnerables.

#### **III.1.7.4. Guía de Eficacia 11 – 11A Ensayos Clínicos en Población Pediátrica**

La guía de eficacia número 11 fue originalmente liberada el 7 de octubre de 1999, la versión actualizada que se analizara en el presente es del 19 de julio del 2000<sup>203</sup>, así como la adenda que se realizó a esta guía en 2017<sup>204</sup>.

Como se ha venido tratando, los infantes son un grupo que merece especiales consideraciones al momento de su participación en un estudio clínico farmacológico razón por la cual la presente guía es de especial importancia.

Por su parte esta guía está estructurada en dos apartados el primero es el apartado introductorio donde se describen los objetivos, antecedentes, alcance y principios generales, el segundo se refiere a los aspectos en los que la guía profundiza como son los aspectos previos a llevar a cabo un protocolo que involucre población pediátrica, formulaciones pediátricas, tiempo de estudio, entre otros, a continuación se hará un análisis de los apartados haciendo hincapié en aquellos que resulten de mayor importancia para el presente trabajo.

Principiando con el análisis es posible notar que el objetivo primordial es apoyar a la investigación en poblaciones pediátricas para el desarrollo de fármacos orientados específicamente a tal sustrato, para ello se fija ejes que direccionan el alcance de la guía, mismos que van desde consideraciones previas,

---

<sup>203</sup> *cf.* International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, "ICH harmonised tripartite guideline", *Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11*, EUA, UE y Japón, 20 de julio del 2000, Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf), Consultado el 23 de mayo de 2018, s.p.

<sup>204</sup> *cf.* International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, "ICH harmonised guideline", *Addendum to ICH E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11*, EUA, UE y Japón, 20 de julio del 2017, Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-R1EWG\\_Step4\\_Addendum\\_2017\\_0818.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-R1EWG_Step4_Addendum_2017_0818.pdf), Consultado el 23 de mayo de 2018, s.p.

tipos de estudios de farmacocinética o farmacodinamia, edad, categorías, y aspectos éticos relacionados a la investigación clínica orientada a poblaciones pediátricas.<sup>205</sup>

Sin perjuicio de que todos los aspectos del alcance de la guía son importantes, tomando en consideración que algunos son más focalizados al ámbito biológico – clínico, para los efectos del presente trabajo se estructurara el análisis empezando por la mención de las consideraciones previas que contempla la guía, la clasificación de edades que establece la guía, y los criterios éticos a considerar en estudios clínicos pediátricos.

Inicialmente acorde con la guía se deben considerar las siguientes acotaciones previo a tomar la decisión de implementar un protocolo de investigación clínica farmacológica orientado a población pediátrica, dentro de las cuales se destacan las siguientes:<sup>206</sup>

- La prevalencia de la condición a ser tratada con la molécula en investigación en la población pediátrica.
- La seriedad de la condición a ser tratada.
- La disponibilidad e idoneidad de tratamientos existentes para la condición que busca ser atendida.
- La novedad de la molécula, así como sus componentes con propiedades conocidas.

Ahora bien, una vez enunciadas las condiciones previas a observar previo a la instrumentación de un protocolo clínico farmacológico orientado a población pediátrica, se trae a colación la clasificación de edades que menciona la guía, misma que se desglosa a continuación:

---

<sup>205</sup> *cfr.* International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, "ICH harmonized guideline", *Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11*, *op. cit.* p. 1.

<sup>206</sup> *Ibidem.* p.2.

- Recién nacidos prematuros.
- Recién nacidos no prematuros (0 a 27 días).
- Infantes (28 días a 23 meses).
- Niños (2 a 11 años).
- Adolescentes (12 a 16 o 18 años dependiendo el país).

En este punto la guía en estudio hace mención de algunas características biológicas intrínsecas a cada grupo a tener en consideración como el desarrollo del sistema nervioso, así como otros sistemas, cuestiones que se han tomado en consideración para realizar tal clasificación.<sup>207</sup>

Por último, en el apartado de los criterios éticos en estudios pediátricos, se hace un hincapié en la necesidad de revisión especial por parte del comité de ética, así como de la institución en la que se pretende llevar a cabo el protocolo, en cuanto al reclutamiento se hace mención del consentimiento como obligación y del asentimiento del menor como un requisito no vinculante.

Por último, se hace mención de la necesidad de reducir el riesgo al infante, así como de terminar el estudio tan pronto se note la aparición de un riesgo, sin embargo, no se dan pautas específicas en torno a cómo realizar esta disminución del riesgo, simplemente se habla de una anticipación a los riesgos mediante estudios pre clínicos, así como un entrenamiento al personal en relación a ensayos clínicos pediátricos.<sup>208</sup>

En cuanto a la agenda de 2017, si bien presenta algunas especificaciones respecto de apartados, en lo que respecta a la materia de estudio del presente trabajo, no ofrece un cambio o mejora sustancial.

Si bien la presente guía no establece criterios muy específicos en lo que a riesgos refiere, aporta algunos criterios importantes y muy necesarios como es la clasificación de las edades de la población pediátrica, así como la mención del personal capacitado para la atención de ensayos pediátricos.

---

<sup>207</sup> *Ibidem*. pp.7 – 10.

<sup>208</sup> *Ibidem*, pp. 10 – 11.

### III.1.7.5. Guía de Eficacia 17 Ensayos Clínicos Multi – Regionales

La guía de eficacia número 7 orientada a ensayos clínicos multi regionales se adoptó formalmente por los miembros del ICH el 16 de noviembre de 2017, está dividido en tres apartados, el primero funge como la introducción estableciendo los objetivos de la guía, antecedentes, alcance y principios generales, el segundo apartado se avoca a las recomendaciones concretas para la planeación y el diseño de ensayos clínicos multi regionales, por último, el tercer apartado funge de glosario.<sup>209</sup>

Respecto del apartado primero los objetivos de la guía en estudio incluyen el facilitar la extrapolación de la información que se obtenga como producto de protocolos de investigación clínica en variadas regiones pueda ser utilizada y aceptada por las agencias regulatorias en regiones distintas a aquellas donde se obtuvo, entendiendo y adoptando el panorama de investigación clínica actual donde se requiere la participación de distintos países para determinados estudios.<sup>210</sup>

Los principios básicos establecidos en el presente guía se avocan al diseño apropiado de ensayos clínicos para posibilitar su sometimiento en diferentes regiones, así como establecer pautas de comunicación entre patrocinadores y autoridades regulatorias con miras a facilitar lo anterior.

Respecto de esta guía la mayoría de acotaciones hacen referencia a como se debe seleccionar la población así como una manera de planear los tiempos de registro, cuestiones en las que no se pretende ahondar demasiado por ser de instrumentación no concreta, sin embargo, un punto que remarca es la utilidad de la guía E6 de buenas prácticas clínicas como medio de homologación de criterios como medio para facilitar el registro ante autoridades y cumplimentar requisitos,

---

<sup>209</sup> *cfr.* International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, "ICH harmonised guideline", *General principles for planning and desing of multi – regional clinical trials*, EUA, UE y Japón, 16 de noviembre de 2017, Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17EWG\\_Ste p4\\_2017\\_1116.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17EWG_Ste p4_2017_1116.pdf), Consultado el 23 de mayo de 2018, s.p.

<sup>210</sup> *Ibidem.* pp. 2 – 3.

cuestión que es de suma importancia actualmente, tomando en cuenta que muchos particulares en distintos países siguen la guía E6 aun no siendo parte del ICH, México es un ejemplo de ellos, se acostumbra poner una acotación contractual al respecto de esta guía, así mismo en la instrumentación se observa la misma.

Si bien la Guía E17 no presenta cuestiones muy allegadas a la materia del presente trabajo, posibilita observar la tendencia internacional de los ensayos clínicos y dar un contexto más de la importancia de la guía E6 que se analizó anteriormente.

### **III.2. Contraposición de aspectos en cuanto a la legislación mexicana**

Una vez analizado el bagaje jurídico internacional conducente es preciso entrar a la comparación del mismo con la legislación mexicana, guardadas las proporciones correspondientes, puesto que, no se tomó un país en específico sino que se entró al estudio de la legislación internacional que sirve de marco para varios países, por lo cual no será conducente abordar pormenorizadamente todas las temáticas que se analizaron en el apartado segundo del presente trabajo, sin embargo se analizaran cuestiones importantes y que en cierta forma se llevan diferente y en algún punto podrían resultar como un buen complemento a lo establecido en la legislación mexicana.

Un primer punto a abordar es la clasificación de las edades para lo que se entenderá como un menor de edad en investigación clínica presente en la guía E11, clasificación de la cual no se tiene similar en México y sería un gran referente para estudios con población pediátrica, en México como se vio en su momento no existe una estratificación que de pauta para diferenciar a los neonatos de un niño de 7 años, como en su momento se vio en México acorde con el artículo 54 del RIS, después de que el menor alcanza el estado de viabilidad deberá ser tratado dentro de las pautas orientadas a menores e incapaces, si bien será tarea del comité de ética en investigación determinar las pautas de inclusión y protección para este sustrato poblacional, sería algo bastante alentador y posibilitaría un

mejor análisis de riesgos previo, el poder contar en nuestra legislación con una clasificación más robusta que considere cuestiones biológicas en el desarrollo del menor y que a la vez sirva como marco restrictivo.

Otra cuestión sumamente importante que la legislación mexicana aborda y regula de una manera distinta a la legislación marco internacional es el aspecto de los comités que entran en juego para realización de un ensayo clínico farmacológico, internacionalmente lo ideal es contar con dos comités uno institucional dependiente de la institución (valga la redundancia) donde se llevara a cabo el ensayo y otro más denominado comité de ética independiente, a diferencia de los tres comités que se utilizan en México, el comité de ética en investigación, el comité de investigación y el comité de bioseguridad, en este punto como se vio en su momento cada comité tiene funciones diferenciadas cuestión que posibilita hablar de una vigilancia más cercana en tales cuestiones, por ello este esquema tripartito pudiese resultar muy efectivo, así mismo es importante destacar que la vigilancia que las autoridades mexicanas hacen de los comités es bastante efectiva, por último en contraposición a las guías internacionales no es estrictamente necesario el apoyarse en un comité de la institución en la que se lleva a cabo el ensayo clínico, las más de las veces se solicitan los servicios de un comité externo cuestión que puede servir para abatir conflictos de interés, por ello se puede considerar que aún con las diferencias guardadas el esquema de comités en México es bastante razonable no obstante actualmente solo existe la Guía Nacional para la Integración y Funcionamiento de los CEI, como medio para desglosar obligaciones, responsabilidades y demás por ello sería un buen aporte el contar con estos esquemas en una jerarquía normativa mayor.

Un punto importante en controversia entre legislación nacional e internacional es el pago a voluntarios por su participación en ensayos clínicos farmacológicos, en este punto en México está terminantemente prohibido dar contraprestación por esta cuestión, lo que procede son reembolsos por medio de los cuales se busca que la participación del sujeto en un ensayo no le genere detrimento económico pero tampoco ganancia, sin embargo en el marco analizado se abre la posibilidad de esta cuestión residiendo en los comités la evaluación de los esquemas de pago

para que no signifique un aliciente que pueda obnubilar la capacidad de decisión, no obstante, el hecho de que una contraprestación exista por exigua que sea puede fungir como un aliciente para que el voluntario pase por alto cuestiones que sin la contraprestación no admitiría, por ello el esquema que se maneja en México puede resultar muy adecuado al momento de respetar la evaluación y en su caso aceptación de los riesgos del ensayo por parte del voluntario.

Ahora bien dicho lo anterior focalizando la materia de riesgos podemos decir que la normativa internacional establece cuestiones de las cuales se puede echar mano como la evaluación y pautas de prosecución que son responsabilidad del patrocinador o CRO, sin embargo en el punto de los seguros y esquemas que se utilizan para indemnizar en caso de que sobrevenga un daño a la salud o la muerte, que son situaciones torales, la legislación internacional remite a la local para ser observada, similar situación acaece en cuestiones de protección de datos personales, por ello tomando como ejemplo esta última cuestión, El Salvador no cuenta con una legislación en materia de protección de datos personales, por ello no existiría un esquema a ser observado según lo establecido en las pautas ICH en lo que refiere a datos personales, lo cual conlleva a un esquema de indefensión aun siguiendo la normativa marco del ICH, situación que también prevalece con los demás ordenamientos internacionales disponibles.

Devenido del análisis anterior se puede denotar que, si bien la normativa internacional sirve de apoyo y marco para la correcta homologación de estándares, únicamente provee estándares, situación que no exime a un país de tener normativa local robusta que pueda servir como locación de tales estándares.

## Capítulo Cuarto

### Casos de riesgo materializado en materia de Ensayos clínicos farmacológicos.

*“Hay reglas sencillas para el uso de la penicilina: usarla solo para los microbios que sean vulnerables a ella, aplicar la dosis indicada y que el tratamiento dure lo suficiente para eliminar la infección.”*

-Alexander Fleming

Como ha quedado sentado en apartados anteriores, el riesgo es inherente a la participación en un ensayo clínico farmacológico, razón por la cual es deber de todos los involucrados, desde el investigador principal hasta el patrocinador, pasando por la autoridad correspondiente, el vigilar que dicho riesgo sea el mínimo necesario y sea controlado en todo momento. Muy a pesar de lo anterior y aún con todas las precauciones que puedan tomarse el riesgo es algo que se puede materializar, ya sea por variables no consideradas, eventos adversos inesperados relacionados al comportamiento de la molécula o incluso una negligencia e impericia de parte de los involucrados en el protocolo, en el presente apartado se dará pormenor de algunos casos donde la consecución de un estudio clínico ha devenido en serias e inesperadas consecuencias a la salud de los voluntarios haciendo hincapié en la descripción del hecho y las repercusiones jurídicas.

#### IV.1. Casos Nacionales

A nivel nacional se han dado pocos casos donde la manera de llevar a cabo un protocolo de investigación clínica haya conducido a consecuencias serias ya sea por la consecución de dicho protocolo, resultados inesperados o por vicios en cuanto a la aprobación de la autoridad y voluntario, sin embargo, el presente apartado traerá a colación uno de los casos más relevantes. Es importante denotar que por la materia del mismo no cataloga como investigación clínica farmacológica puesto que lo que se prueba es un dispositivo médico, sin embargo,

resulta de gran utilidad para denotar falencias y oportunidades de mejora en lo que a investigación con seres humanos se refiere.

Por dar un pequeño pormenor del dispositivo medico en México, es necesario considerar que los dispositivos médicos al igual que los medicamentos a la vista de la ley son considerados insumos para la salud<sup>211</sup>, por la naturaleza tan disímbola y amplia del concepto de insumo para la salud, se trae a colación la definición proporcionada por la LGS en su artículo 194 Bis:

Artículo 194 Bis. - Para los efectos de esta ley se consideran insumos para la salud: Los medicamentos, sustancias psicotrópicas, estupefacientes y las materias primas y aditivos que intervengan para su elaboración; así como los equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, material quirúrgico, de curación y productos higiénicos, éstos últimos en los términos de la fracción VI del Artículo 262 de esta ley. (LGS, artículo 194 bis)

Ahora bien, los dispositivos médicos engloban una gran cantidad de materiales y objetos orientados al servicio médico como puede ser de índole odontológica, ayuda funcional, material de curación, etc. Por englobar un grupo muy grande de materiales de tan variadas finalidades, los dispositivos cuentan con clasificaciones variadas, para los efectos del presente trabajo solo se considerará la clasificación en torno a los riesgos de uso de los distintos dispositivos médicos, misma que se plasma en lo criterios para la clasificación de dispositivos médicos con base en su nivel de riesgo sanitario misma que a continuación se cita:

Clase I: Aquellos insumos conocidos en la práctica médica y que su seguridad y eficacia están comprobadas y, generalmente, no se introducen al organismo.

Clase II: Aquellos insumos conocidos en la práctica médica y que pueden tener variaciones en el material con el que están

---

<sup>211</sup> Cofepris, *Registro sanitario de dispositivos médicos*, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioDispositivosMedicos.aspx>, Consultado el 7 de enero de 2018.

elaborados o en su concentración y, generalmente, se introducen al organismo permaneciendo menos de treinta días.

Clase III: Aquellos insumos o recientemente aceptados en la práctica médica, o bien que se introducen al organismo y permanecen en él, por más de treinta días.

En cuanto a la autorización conducente estos requieren un registro sanitario mismo que tendrá 5 años de vigencia, plazo que se puede renovar un indefinido número de veces.<sup>212</sup>

#### **IV.1.1. Experimento en el Instituto Nacional de Neurología**

Entre 1997 y 2003 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez se le implanto a alrededor de 500 pacientes un dispositivo intracerebral experimental que tenía como finalidad el fungir como tratamiento para la hidrocefalia, mismo que al no estar aprobado como tratamiento en seres humanos aún presentaba imperfecciones, tales como el hecho de que dicho dispositivo no contase con una válvula de alivio, razón por la cual, los afectados tienen que estar erguidos en todo momento (al momento de dormir lo tienen que hacer sentados); por la manera en la que el implante se encuentra encarnado en el cerebro de los pacientes este no puede ser retirado, a causa de esto los daños y efectos serán de por vida.<sup>213</sup>

El dispositivo que fue implantado es el denominado “sistema de derivación ventrículo peritoneal de flujo continuo”, del cual se encuentra registro bajo el número de concesión 184039, como patente caduca por falta de pago, mismo que a continuación se analiza.

El sistema de derivación ventrículo peritoneal de flujo continuo, es un tratamiento orientado de la hidrocefalia secundaria a la aracnoiditis, las reivindicaciones solicitadas para su protección son las siguientes:

---

<sup>212</sup> *Idem.*

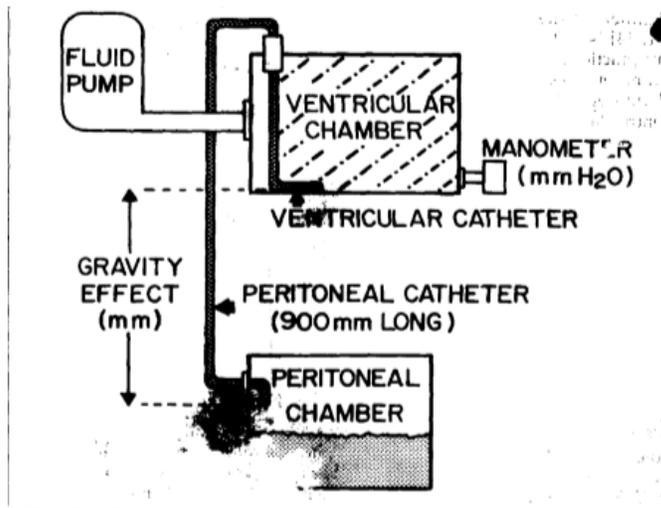
<sup>213</sup> Laura, Toribio, *Equiparan implante cerebral con tortura; tratamiento contra hidrocefalia*, México, Excelsior, 17 de diciembre de 2015, Disponible en: <http://www.excelsior.com.mx/nacional/2015/12/17/1063937>, Consultado el 15 de enero de 2018.

Sistema de derivación ventrículo-peritoneal para el tratamiento de la hidrocefalia en humanos, exento de mecanismo valvular.

Que permite la transmisión hidrostática de la presión ventricular, sin cámaras intermedias, a través del líquido cefalorraquídeo directamente al orificio proximal del catéter peritoneal insertado en el interior de un conector en forma de L.

Un catéter fabricado en Tygon (grado médico) expresamente para este sistema con las siguientes dimensiones: longitud 900mm; diámetro interior 400 micras, área interna  $0.126\text{mm}^2$ <sup>214</sup>.

Por la fecha de la patente resulta complicado el extraer un esquema de funcionamiento que este intacto o de menos completamente legible, sin embargo, a continuación, se incluye uno que es entendible, únicamente para dar una idea del funcionamiento del sistema.



Si bien en teoría el dispositivo debería ser capaz de drenar el líquido aun cuando la persona se encuentre recostada, en la práctica no es así, más aún el dispositivo médico nunca conto con la autorización de Cofepris para ser usado como tal.

<sup>214</sup> Instituto mexicano de la propiedad industrial, "Búsqueda simple", *Dispositivo de derivación ventriculo-peritoneal para el tratamiento de la hidrocefalia*, Sotelo Morales, Julio Everardo, patente número 184039, 1997, Disponible en: <http://siga.impi.gob.mx/newSIGA/content/common/busquedaSimple.jsf>, Consultado el 14 de enero de 2018. s.p.

Es importante denotar que la mayoría de los pacientes a los que se les implanto este dispositivo forman parte de un grupo vulnerable al no tener ingresos mayores a tres salarios mínimos, así mismo carecen de un resguardo de seguridad social, ahora bien, no se recabo el consentimiento de dichos pacientes, a la par ellos no sabían que se les implantaría este dispositivo.<sup>215</sup> En este punto podemos notar que a la par de que estas pruebas nunca se autorizaron y analizaron por las autoridades y los comités conducentes, también prescindieron de un documento tan toral como es el consentimiento informado, mediante el cual se hubiese explicado al paciente la intervención de la cual iba a ser objeto posibilitándole el aceptar o rechazar su participación mediante la ponderación conducente, no obstante aún con tal cuestión el estudio no sería válido por carecer de las autorizaciones conducentes.

El caso se llevó a la Corte Interamericana de Derechos Humanos mediante una denuncia, misma que actualmente se encuentra en curso.

## **IV.2. Casos internacionales**

A nivel internacional ha habido una serie de casos que evidencian la verdadera importancia de tener un adecuado sistema de vigilancia en lo que a riesgos se refiere, aunque más allá de eso en algunos casos este sistema y precauciones insuficientes se han visto potencializadas por la negligencia, impericia e incluso insensibilidad de los involucrados en el protocolo.

### **IV.2.1. Protocolo trovan en Nigeria**

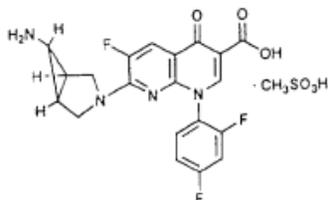
Trovan es la denominación comercial de la molécula “Trovafloroxetina”, en el dossier que Pfizer entrego a la FDA para su aprobación de registro sanitario se describe como un antibiótico sintético de amplio espectro para administración oral, su molécula se compone de la siguiente manera una fluoronaphtyridona relacionada a las fluoroquinolonas antibacteriales, concretamente es lo siguiente

---

<sup>215</sup> *Idem.*

(1 alfa, 5 alfa, 6 alfa) -7-(6-amino-3-azabicyclo(3.1.0)hex-3-yl)-1-(2,4-difluoropenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-napitihidirna-3-acido carboxílico, monometasulfonato<sup>216</sup>

Su fórmula empírica es  $C_{20}H_{15}F_3N_4O_3 - CH_3SO_3H$ <sup>217</sup>, en cuanto a la estructura química desarrollada es la siguiente:



218

El dossier de aprobación de la FDA contempla toda la información referente a absorción, graficas de las pruebas, excreción del fármaco etc. Razón por la cual se entrará al estudio de este en aquellos aspectos relacionados a la población en la cual fue probado, los eventos adversos y demás cuestiones según se estime conveniente.

En los párrafos número 180 - 183 del dossier se acota lo referente a información en población pediátrica, a continuación, se hace la traducción de dicho párrafo:

La información disponible en población pediátrica es limitada (Ver distribución), La farmacocinética del trovafloxetina no ha sido completamente caracterizada en poblaciones pediátricas de menos de 18 años.<sup>219</sup>

En cuanto a las precauciones del fármaco se hacen las siguientes acotaciones:

... según pruebas TROVAN puede causar elevación de las en funciones del hígado durante o poco tiempo después de terapias prolongadas (por ejemplo,  $\geq 21$  días), la supervisión de las funciones hepáticas es recomendable. La seguridad y eficacia de

<sup>216</sup> *cf.* Center for drug evaluation and research, "Approval package 020759/020760", *Trovan Tablets and Trovan I.V.*, EUA, Pfizer central research, Approval date 18/12/1997, Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/97/020760a\\_appltr\\_prntlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020760a_appltr_prntlbl.pdf), Consultado el 15 de enero de 2018, p. 9.

<sup>217</sup> *Idem.*

<sup>218</sup> *Idem.*

<sup>219</sup> *Idem.*

TROVAN administrado por ▶4 semanas no ha sido estudiada. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

Reacciones fototóxicas moderadas a severas han sido observadas en pacientes que están expuestas a la luz directa del sol mientras reciben drogas de esta clase. La terapia deberá ser descontinuada si la fototoxicidad (por ejemplo, erupción de la piel, etc.) ocurre.

La seguridad y eficacia de TROVAN en pacientes con severa (Child-Pugh Class C) no han sido estudiadas.<sup>220</sup>

Ahora bien, por último, con relación al paquete de documentos que constituye la aprobación de trovan ante la FDA, en cuanto a las reacciones adversas el dosier de trovan menciona lo siguiente:

... en los estudios de TROVAN la mayoría de las reacciones adversas fueron descritas como medias en naturaleza (más del 90% fueron descritas como reacciones medias o moderadas). TROVAN fue descontinuado por eventos adversos que se sospecha se relacionaron a la droga en 5% de los pacientes (mareos 2.4%, náuseas 1.9%, dolor de cabeza 1.1% y vómito 1.0%).<sup>221</sup>

Una vez analizados los aspectos anteriores, el hecho de que en los estudios relacionados a trovan no se cuente con información suficiente para su uso en población pediátrica o que sus precauciones y reacciones adversas encontradas sean relativamente someras, adquiere especial importancia cuando traemos a colación el hecho de que el registro de trovan en la unión europea fue cancelado apenas tres años después de la concesión de este a causa de sus efectos adversos.

Ahora bien, en cuanto al caso concreto en 1996 en Kano, Nigeria, hubo una epidemia de meningitis, cólera y otras enfermedades, siendo las más notables las dos primeras; la meningitis es provocada por la bacteria *Streptococu meningitiris* y el cólera por la bacteria *Vibrio Colerae*, ambas bacterias características de aguas contaminadas; como se dijo anteriormente trovan es un fármaco antibiótico de

---

<sup>220</sup> *Ibidem.* p. 24.

<sup>221</sup> *Ibidem.* p. 27.

amplio espectro mismo que en teoría debería resultar efectivo contra este tipo de bacterias.

Durante la epidemia en Kano la empresa titular del registro sanitario de trovan administró este fármaco a un aproximado de 100 niños con la finalidad de curarles la meningitis, pocos días después de la administración de trovan, estos infantes presentaron reacciones adversas muy severas que iban desde la pérdida de la conciencia, capacidad de hablar y daño cerebral hasta de la muerte de algunos<sup>222</sup>.

Si bien inicialmente los datos respecto a la conexión entre la administración de trovan y las dolencias sufridas por los niños eran meras suposiciones, por la naturaleza de la región africana, tras llamar la atención del diario *The Washington Post*<sup>223</sup>, aunado al testimonio de uno de los médicos de la compañía se determinó que se administró el medicamento sin tener las evidencias necesarias en lo que a población infantil respecta, cuestión que concuerda con lo mencionado en el dossier de registro ante la FDA respecto de la falta de evidencia para la administración de trovan en población pediátrica.

Asimismo, el gobierno nigeriano realizó las diligencias necesarias para llevar a la compañía a un juicio en 2002<sup>224</sup>, sin embargo, para 2009 supuestamente se llegó a un acuerdo monetario para finiquitar la controversia<sup>225</sup>.

Por último, es importante denotar que el consentimiento para administrar el medicamento a los menores únicamente fue un consentimiento verbal, mismo que en ninguna legislación es válido, por no ser apto para entenderse como una aprobación a todo lo que conlleva un ensayo clínico farmacológico.

#### **IV.2.2. Ensayo clínico BIA 10-2474**

---

<sup>222</sup> De Cózar, Álvaro, *Un tormento llamado trovan*, El país, México, 19 de abril de 2009, Disponible en: [https://elpais.com/diario/2009/04/19/domingo/1240113154\\_850215.html](https://elpais.com/diario/2009/04/19/domingo/1240113154_850215.html), Consultado el 20 de enero de 2018

<sup>223</sup> *Idem.*

<sup>224</sup> *Idem.*

<sup>225</sup> De Cózar, Alvaro, *La farmacéutica Pfizer conspiró para evitar un juicio en Nigeria*, El país, México, 9 de diciembre de 2010, Disponible en [https://elpais.com/internacional/2010/12/09/actualidad/1291849238\\_850215.html](https://elpais.com/internacional/2010/12/09/actualidad/1291849238_850215.html), Consultado el 20 de enero de 2018.

En 2005 en Rennes, Francia se aprobó la consecución del protocolo titulado *Estudio doble ciego, aleatorizado, placebo – control, combinado en simples y múltiples dosis ascendientes incluida la interacción con alimentos, para investigar la seguridad, tolerancia, farmacocinética y perfil farmacodinámico de BIA 10-2474, en voluntarios sanos*. El diseño para la consecución del protocolo consistió en cuatro partes, mismas que diferían en el número de voluntarios programados, los grupos en los que se distribuirían dichos voluntarios, las dosis del fármaco y la temporalidad de las mismas. En lo que respecta al número de voluntarios en la primera parte se tenían programados 8 grupos de 8 voluntarios sanos, en la segunda un grupo de 12 voluntarios, en la tercera 4 grupos de 8 voluntarios y en la cuarta 1 grupo de 20 voluntarios, contando todas las partes del protocolo en total se requerían 128 voluntarios sanos para su consecución.<sup>226</sup>

En cuanto a la dosis no se ahondará demasiado en ella puesto que las variaciones en las determinadas partes son considerables, sin embargo, para determinar un rango, en la primera parte del protocolo la dosis mínima del fármaco BIA a administrar fue de 0.25 mg y la dosis máxima programada fue de 100 mg de BIA. Los criterios de inclusión de voluntarios contemplaron un rango de edad de 18 a 55 años, así mismo se contemplan criterios tales como el índice de masa corporal, y que en el historial clínico no hubiese enfermedades tales como la hepatitis B, hepatitis C y VIH, de la misma manera se establecieron algunos criterios especiales dependiendo de la parte correspondiente o por el sexo del voluntario.<sup>227</sup>

Se preveía que la duración máxima de cada voluntario en el protocolo sería de 13 semanas, y el protocolo tenía como objetivo principal el determinar la seguridad y tolerancia hacía el fármaco BIA 10-2474, en diferentes dosis.<sup>228</sup>

---

<sup>226</sup> BIAL Portela & C, S.A., “Clinical study protocol”, *A double-blind, randomized, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose study including food interaction, to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of BIA 10-2474, in healthy volunteers*, Portugal, 1 de julio de 2015, p. 4.

<sup>227</sup> *Idem*.

<sup>228</sup> *Idem*.

En cuanto al fármaco BIA 10-2474 (3-(1-(ciclohexil(metil)carbamoil)-1H-imidazol-4-il)piridina 1-oxido), es un fármaco inhibidor de la enzima FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) presente en el sistema nervioso central, situación que logra mediante su influencia en el sistema endocannabinoide, básicamente se puede decir que fue diseñado como un inhibidor de determinados sistemas en tejidos periféricos, dotado con la capacidad de inhibir una enzima, todo lo anterior orientado al control del dolor crónico.<sup>229</sup>

Una vez descrito el protocolo, así como la molécula es preciso pasar al estudio de lo que ocurrió una vez que se llevó a cabo el protocolo de BIA 10-2474, en resumidas cuentas, el fármaco causo hemorragias y necrosis cerebral a cinco de seis voluntarios que recibieron la dosis más alta de dicho fármaco, la persona más afectada presento muerte cerebral y posteriormente falleció.<sup>230</sup>

Si bien las causas que ocasionaron las fallas en el comportamiento del fármaco no están bien determinadas, una probable causa apunta a las especies sobre las cuales se llevaron a cabo la mayoría de los estudios preclínicos, puesto que es inusual que se lleven a cabo estudios sobre cuatro especies diferentes siendo en este caso: ratas, ratones, perros y monos. Así mismo no se llevó a cabo un adecuado estudio sobre la inhibición de la enzima FAAH, a la par de lo anterior los estudios preclínicos se debieron haber conducido sobre especies de primates más cercanas al ser humano, como pueden ser los bonobos chimpancés. Lo anterior refleja enormemente una la problemática tan inherente a los ensayos clínicos que es la imprevisibilidad, aún con las aprobaciones conducentes y las evaluaciones de comités y autoridades, siempre existirá un riesgo y la necesidad de generar protección jurídica.

Como se mencionó anteriormente no se han determinado efectivamente las causas de lo acaecido, sin embargo, las agencias regulatorias FDA, EMA y ANSM,

---

<sup>229</sup> *Idem.*

<sup>230</sup> Everts, Sarah, "Chemical & engineering news", *Emergen Nuevos Detalles Sobre La Tragedia En Un Ensayo Clínico En Francia, EUA*, 25 de enero de 2016, Disponible en: <https://cen.acs.org/articles/94/i4/Emergen-Detalles-Tragedia-Ensayo-Clinico-Francia.html>, Consultado el 25 de enero de 2018.

consideran hasta el momento que pudo haber sido error humano, o un parámetro no contemplado del fármaco en estudio.<sup>231</sup>

El entrar al análisis de los metabolitos, compuestos y efectos desglosados de la molécula puede resultar un tanto complicado, por lo cual para efectos del presente trabajo se tomarán las determinaciones de las autoridades regulatorias como las causas probables del estado de los voluntarios, no sin antes decir que una investigación preclínica robusta es toral para salvaguardar la seguridad de los voluntarios independientemente de la fase del estudio.

#### **IV.2.3. Ensayo clínico TGN 1412**

Durante la consecución el 26 de marzo de 2006 en Londres del protocolo titulado *Ensayo fase I, centralizado, doble ciego, placebo control, dosis de escalamiento para supervisar la seguridad, farmacocinético, farmacodinámico e inmunogénico de TGN1412 administrado vía intravenosa a voluntarios sanos*, se planeó la inclusión de 32 voluntarios, con 8 voluntarios por grupo, de estos 6 voluntarios se destinaron a tratamiento activo con el fármaco en cuestión, a los dos restantes se les administro un placebo, la población designada para participar en el estudio fueron adultos sanos de 18 a 40 años<sup>232</sup>.

En cuanto a las cuestiones técnicas la duración del protocolo estuvo programada para 107 días, como mínimo 45 a 64 días por sujeto; con lo que respecta a la dosis se administrarían cuatro dosis por vía intravenosa, variando la concentración de 0.1 a 5 miligramos por peso corporal.<sup>233</sup>

---

<sup>231</sup> Rimplejeet Kaur, et al., "J Pharmacol Pharmacother", *What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global speculations and recommendastions for future Phase I trials*, EUA, número 7(3), julio – septiembre de 2016, Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020770/>, Consultado el 26 de enero de 2018, pp. 120 – 126

<sup>232</sup> Parexel, "Clinical Trial Protocol", *A phase – i, single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, single escalating-dose study to assess the safety, pharmacokinetics; pharmacodynamics and immunogenicity of tgn1412 administered intravenously to healthy volunteers*, Londres, Disponible en: <http://www.circare.org/foia5/tgn1412protocol.pdf>, Consultado el 28 de enero de 2018 p. 3.

<sup>233</sup> *Idem*.

En su inicio los objetivos del protocolo eran principalmente la comprobación de la seguridad y tolerancia con dosis ascendentes de TGN 1412, en grupos de cohorte de voluntarios sanos, así mismo se pretendía determinar las características farmacocinéticas de dicho fármaco.<sup>234</sup>

Una vez dado el pormenor del protocolo, en cuanto a la molécula con “potencial farmacéutico” que se administró a los voluntarios TGN 1412 es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor CD28 presente en los linfocitos TCD4 y una fracción muy grande de linfocitos TCD8, dicho receptor tiene un aspecto toral en enfermedades tales como inflamación crónica y algunos padecimientos sanguíneos tales como la leucemia, se pretendía que este fármaco generase un balance terapéutico regenerando partes dañadas de los linfocitos T. El TGN 1412 es una molécula glicosilada IgG4- $\kappa$  de un peso molecular de 150.000 daltones, lo cual evidencia que es una molécula complicada en su estructura y un tanto imprevisible en lo que a su comportamiento respecta.<sup>235</sup>

Cuando se llevó a cabo el protocolo a la práctica, los resultados no fueron los esperados dejando a seis voluntarios sanos con daños permanentes, a causa de que el fármaco TGN 1412 les produjo una reacción inflamatoria importante<sup>236</sup>. A partir de este punto bien vale la pena el analizar porque si las pruebas in vitro y estudios preclínicos determinaron que era seguro proceder a los estudios clínicos, en la práctica se dieron eventos adversos tan contraproducentes en la primera fase del protocolo.

Por la consecución natural de la investigación en seres humanos, previo a pasar al protocolo clínico, se llevaron a cabo estudios preclínicos con TGN 1412 para verificar que este era seguro; devenido de la naturaleza del fármaco el cual era un anticuerpo resulto toral el seleccionar a la especie animal adecuada para de alguna manera prever los resultados que el fármaco tendría en la especie

---

<sup>234</sup> *Idem.*

<sup>235</sup> *Ibidem.* p. 13.

<sup>236</sup> Valeria, María, *Otros ensayos clínicos fallidos*, España, El mundo, María Valerio, 15 de enero de 2016, Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2016/01/15/56992e81268e3e94758b462b.html>, Consultado el 28 de enero de 2018.

humana, por ello, se eligió a los *cynomolgus* y a los monos Rhesus; estas dos especies cuentan con una afinidad equiparable en su receptor CD28 a la esperada en los seres humanos para el TGN 1412, a diferencia de estos los roedores no fueron considerados aptos para la comparación por la diferencia en como su receptor CD28 procesaba el TGN 1412. Tras seleccionar a la especie animal adecuada se procedió al estudio de las dosis conducentes, las dosis administradas se encontraron en un rango de 5 a 50 mg/kg, a partir de aquí se observó que aún con la dosis más alta no se observaron efectos adversos. En adición a los estudios antes nombrados también se llevaron a cabo estudios in vitro sobre linfocitos humanos, mismos que supuestamente denotaron que no había riesgo aparente.<sup>237</sup>

Una vez que se consideró que era seguro se aprobó el inicio del protocolo en humanos saludables, puesto que estos cuentan con receptores CD28 suficientemente equiparables a las personas enfermas de aquellos padecimientos que se pensaban para el TGN 1412, a pesar de que una dosis de 50 mg/kg por cuatro semanas administrada en primates había probado ser segura, a los voluntarios se les administró únicamente una dosis de 0.1mg/kg, minutos después de esta administración los 6 voluntarios sufrieron severas reacciones adversas por la abrupta activación de sus linfocitos T.<sup>238</sup>

Tras las pesquisas conducentes se determinó que no se realizaron las suficientes pruebas in vitro en células humanas y que el mecanismo de acción del TGN 1412 era completamente distinto en humanos con relación al observado en animales.<sup>239</sup>

El presente caso resulta trascendental en el aspecto de la imprevisibilidad propia de los riesgos aparejados a un protocolo clínico farmacológico, imprevisibilidad que aumenta en fármacos de índole biológica puesto que son

---

<sup>237</sup> *cf.* H. Attarwala, "J Young Pharm", *TGN1412: From Discovery to Disaster*, EUA, número 2(3), julio – septiembre de 2010, Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964774/>, Consultado el 29 de enero de 2018, pp. 332 – 336.

<sup>238</sup> *Idem.*

<sup>239</sup> *Idem.*

mucho más complejos en comparación a los fármacos sintéticos, tanto en su fabricación como en su mecanismo de acción.

#### IV.2.4. Ensayo clínico Beloranib

Durante 2005 se llevó a cabo un ensayo clínico fase III de una molécula con potencial experimental que pretendía fungir como un tratamiento para el síndrome de *Prader Willi*, teniendo como resultado al poco tiempo de principiar dicho protocolo la muerte de dos voluntarios<sup>240</sup>.

En primer lugar, el síndrome *Prader Willi* es un desorden de origen genético que se caracteriza por la disminución de tonicidad muscular, decrecimiento en los niveles normales de las respectivas hormonas sexuales, y una sensación de hambre constante causada por el hecho de que la parte del cerebro que controla el hambre y saciedad no funciona de manera adecuada, todo lo anterior origina que las personas tiendan a la obesidad.<sup>241</sup> Es preciso mencionar que actualmente no existe una cura definitiva, lo cual resulta entendible por el origen del padecimiento, razón por la cual los tratamientos se limitan a terapias hormonales.

En cuanto a beloranib desde el punto de vista químico es un inhibidor de la enzima *metionil aminopeptidasa* <sup>242</sup>, en cuanto a dicha enzima es una proteína codificada por un gen que tiene la función de proteger la subunidad alfa del factor 2 de iniciación eucariota de la fosforilación inhibidora, así como eliminar el residuo de metionina en la amino – terminal de las proteínas nacientes. Las variaciones en la expresión de este gen se relacionan a variadas formas de cáncer, de la misma

---

<sup>240</sup> cfr. UPI, *Muere Segundo paciente en ensayos de medicina para síndrome de obesidad*, Washington, 2 de diciembre de 2015, Disponible en: <https://espanol.upi.com/Salud/2015/12/02/Muere-segundo-paciente-en-ensayos-de-medicina-para-s%C3%ADndrome-de-obesidad/5901449086823/>, Consultado el 29 de enero de 2018.

<sup>241</sup> cfr. Biblioteca nacional de medicina de los EE UU, “Medline Plus”, *Síndrome de Prader – Willi*, Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/praderwillisyndrome.html>, Consultado el 29 de enero de 2018.

<sup>242</sup> cfr. *A randomized, placebo-controlled trial of beloranib for the treatment of hypothalamic injury-associated obesity*, Shoemaker, Ashley; et al., Wiley, 27 de febrero de 2017, disponible en: <http://www.zafgen.com/docs/default-source/default-document-library/a-randomized-placebo-controlled-trial-of-beloranib-for-the-treatment-of-hypothalamic-injury-associated-obesity.pdf?sfvrsn=2>

manera la inhibición de la enzima se ha relacionado a un efecto positivo en el tratamiento de la obesidad.<sup>243</sup>

Las funciones anteriormente mencionadas de la enzima, así como los efectos que tiene su inhibición resultan de especial importancia cuando se trae a colación el hecho de que inicialmente beloranib fue orientado al tratamiento de cáncer sin embargo en cierto punto se optó por dirigirlo al tratamiento de la obesidad e hiperfagia en forma del síndrome de *Prader Willi*.

En cuanto al protocolo clínico farmacológico, este estaba en fase III aprobado por la FDA, inicialmente se dio la muerte de un voluntario por una embolia pulmonar (coágulos de sangre en las arterias pulmonares), sin embargo el protocolo no fue detenido por la FDA en dicha ocasión, únicamente se solicitó que se robusteciera el monitoreo regular a los voluntarios, sin embargo poco tiempo después otro voluntario murió por el mismo padecimiento, aunado a esta cuestión en esta ocasión el patrocinador reveló que otros voluntarios que tomaron el fármaco experimentaron eventos de trombosis que no llegaron a ser fatales, hecho que se contrapuso al punto de que ningún voluntario que tomó un placebo experimentó eventos de tal naturaleza, en este punto el protocolo clínico de beloranib fue detenido.<sup>244</sup>

Como corolario aún con lo anterior el patrocinador de esta molécula procesó la información y mediante comunicado declaró que beloranib había probado ventajas al momento de tratar la hiperfagia y por ende la obesidad en el síndrome de *Prader Willi*, en este punto bien vale la pena traer a colación la ponderación de riesgo frente al beneficio tan intrínseca de los estudios clínicos farmacológicos.

### **IV.3. Implicaciones jurídicas de los casos analizados**

---

<sup>243</sup> cfr. Shoemaker, A, et. al., “Diabetes obesidad y metabolismo”, *A randomized, placebo-controlled trial of beloranib for the treatment of hypothalamic injury-associated obesity*, EUA, 18 de abril de 2017, Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10988>, Consultado el 29 de enero de 2018, s.p.

<sup>244</sup> Kerrisdale Capital, “Zafgen, Inc.”, *FDA Approval for a Deadly Drug? Fat Chance*, EUA, enero de 2016, Disponible en: <https://www.kerrisdalecap.com/wp-content/uploads/2016/01/Zafgen-Inc.pdf>, Consultado el 5 de febrero de 2018, p. 3.

Tras traer a colación una serie de casos relacionados a estudios clínicos farmacológicos en su mayoría, así como un estudio clínico sobre un dispositivo médico, podemos denotar que las problemáticas en torno a los mismos han sido algunas prácticas éticamente contrarias a los estándares que se deben observar durante la consecución de un ensayo clínico farmacológico, así como la imprevisibilidad intrínseca de una molécula con potencial farmacéutico.

En el primer supuesto se pudieron observar situaciones como la falta de aprobación de un protocolo de investigación en forma por parte del comité conducente, en este punto es importante denotar que en el ejemplo de trovan al no haber suficiente información como para conducir un ensayo en niños el protocolo hubiera tenido pocas probabilidades de ser aprobado, y en su caso si se aprobaba el esquema de administración de la molécula hubiese sido distinto, este supuesto de falta de evaluación previa del protocolo también estuvo presente en lo que respecta al dispositivo intracerebral, lo anterior sirve para denotar la suma importancia que tiene la evaluación de un protocolo previo a llevarlo a cabo.

Otro punto que resulta una práctica desdeñable es la falta de consentimiento por parte de los voluntarios o sus representantes legales, si bien en los casos mencionados la ponderación riesgo beneficio no era lo suficientemente favorable para dar el visto bueno y principiar el estudio, en un caso hipotético donde se hubiese aprobado el ensayo aún con esos riesgos, el consentimiento informado sería el medio para que el voluntario o su representante evaluaran y en su caso aceptasen los riesgos intrínsecos al estudio, razón por la cual el no recabar el consentimiento funge como una severa violación a normas nacionales e internacionales, así mismo es una total inobservancia de los factores éticos y la libertad de decisión de un voluntario respecto a su participación en el protocolo.

En los dos supuestos anteriores aún en el caso donde todo hubiese marchado a la perfección y los resultados fuesen alentadores, dicha información no serviría de sustento para un registro sanitario en forma, en virtud de que no se siguieron las pautas legales y éticas adecuadas para llevar a cabo un ensayo clínico farmacológico.

Otro aspecto que resalta es que aun con las aprobaciones de los comités y de las autoridades conducentes y los consentimientos en forma lo imprevisible de la molécula puede resultar determinante para el éxito o fracaso de un ensayo clínico cuestión que se reflejó en algunos de los casos estudiados, por ello no se puede dejar de lado la necesidad de tener un esquema de protección al voluntario, así como un sistema para responder ante cualquier riesgo materializado.

## Capítulo quinto

### Prospección y posibilidades de la investigación farmacológica

*“La salud no lo es todo,  
pero sin ella todo lo demás es nada”  
-Arthur Schopenhauer*

#### V.1. Biotecnológicos

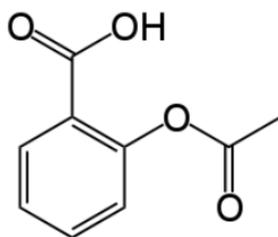
Sin perjuicio de que en el desarrollo del presente trabajo se mencionó en variadas ocasiones a los medicamentos biotecnológicos y se dio una somera referencia de la biotecnología, es preciso dedicarles un apartado en virtud de que los medicamentos biotecnológicos guardan diferencias marcadas en comparación a los medicamentos sintéticos que resultan más comunes, además de que actualmente se establecen cada día como mejores alternativas terapéuticas en comparación a los medicamentos sintéticos.

En principio el término biotecnología se puede entender clásicamente como toda aplicación tecnológica que utilice recursos biológicos, organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos, sin embargo esta actualmente puede tener una concepción más adecuada a los estándares actuales entendiendo la biotecnología como la aplicación de tecnologías *in vitro* de ácidos nucleicos (ADN y ARN) para modificar células, organeros o formas de vida microscópicas con la finalidad de superar las barreras fisiológicas de estos organismos y orientarlos a un determinado comportamiento como puede ser el caso de la secreción de una sustancia de utilidad para el ser humano por poner un ejemplo<sup>245</sup>, es importante puntualizar que la modificación de la que se habla es a nivel genético, lo cual convierte a aquello que se modifica en un organismo genéticamente modificado.

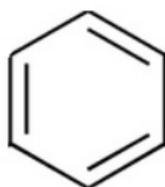
---

<sup>245</sup> *cfr.* Narciso Sánchez Gómez, *Derechos humanos, bioética y biotecnología un enfoque interdisciplinario*, México, Editorial Porrúa, 2009, p.335.

Es importante destacar que desde el momento en el que se tiene que modificar un ente vivo para producir un comportamiento x o y deseado, la complejidad resulta considerablemente superior si se contrapone a los medicamentos sintéticos, los cuales se pueden realizar por rutas de síntesis más o menos complejas dependiendo su tamaño y componentes, por poner un ejemplo de lo anterior, la aspirina descubierta en 1847 por Felix Hoffman cuyo principio activo es el ácido acetil salicílico, molécula que se ve de la siguiente forma.



Es hasta cierto punto una molécula pequeña con apenas 9 carbonos, 8 hidrógenos y 4 oxígenos, que sin una complejidad sumamente alta se puede sintetizar en un laboratorio a partir de un benceno que es la siguiente molécula.



El benceno es una molécula comercialmente accesible que puede transformarse en ácido acetil salicílico, agregando un ácido carboxílico, y un éster, razón por la cual se puede decir que es accesible el sintetizarla, al ser una molécula pequeña.

Caso contrario a lo anterior es cuando se habla de un medicamento biotecnológico que incluye la modificación de un organismo para como un paso previo a la obtención de la molécula de interés, por poner un ejemplo se puede

mencionar la insulina glargina la cual es un compuesto que se obtiene a partir de ADN recombinante de *Escherichia coli*<sup>246</sup>.

A partir de este punto y expuestas someramente las diferencias biológicas más notorias entre un medicamento biotecnológico y uno sintético se puede considerar que la obtención de un medicamento biotecnológico requiere un organismo genéticamente modificado, razón por la cual se analizará lo conducente a los organismos genéticamente modificados y medicamentos biotecnológicos en lo que al ámbito legislativo respecta.

Inicialmente en la LGS, en el artículo 222 Bis, se establecen algunos aspectos importantes como lo que se deberá entender como un medicamento biotecnológico, o un incomparable, así como otras pautas que resultan torales, razón por la cual se cita a continuación.

ARTICULO 222 Bis. - Para efectos de esta Ley, se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, el solicitante deberá cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, de conformidad con las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables y una vez comercializado el medicamento biotecnológico se deberá realizar la farmacovigilancia de éste conforme la normatividad correspondiente.

El solicitante de registro sanitario de medicamentos biocomparables que sustente su solicitud en un medicamento

---

<sup>246</sup> EMA, "Anexo 1", *Ficha técnica o resumen de las características del producto (INN – insulina glargina)*, UE, Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf), Consultado el 15 de junio de 2018, p. 2.

biotecnológico de referencia, deberá presentar los estudios clínicos y, en su caso in- vitro que sean necesarios para la seguridad, eficacia y calidad del producto.

En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica.

Los medicamentos biotecnológicos deberán incluir en sus etiquetas el fabricante del biofármaco y su origen, el lugar del envasado y en su caso el importador, debiendo asignarse la misma Denominación Común Internacional que al medicamento de referencia correspondiente sin que esto implique una separación en las claves del Cuadro Básico y de los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud asignadas para estos. (LGS, artículo 22 Bis)

Si bien el artículo establece ordenadas básicas no resulta lo suficientemente específico o detallado, así mismo su utilidad puede estar un tanto vedada desde el momento en el que considera que un medicamento biotecnológico es una sustancia con efecto terapéutico, que es producida mediante biotecnología molecular, sin embargo un punto a recalcar es la división que hace de medicamentos biotecnológicos innovadores que fungen como medicamentos de referencia en contraposición a los medicamentos biotecnológicos no innovadores que se tildan biocomparables, que serían equiparables a lo que en medicamentos sintéticos se consideran como innovadores y genéricos.

Después de la LGS el ordenamiento que sigue en jerarquía es la NOM 257 SSA1 2014 en materia de biotecnológicos, que tiene entre sus objetivos el regular el cómo se evalúa la información técnica y científica durante el proceso de registro de medicamentos, así como lo referente a autorización de ensayos clínicos de

biotecnológicos, entre otras cuestiones como fabricación y criterios de aplicabilidad para referencia.<sup>247</sup>

En cuanto a su extensión y profundidad la norma 257 no es tan específica cómo sería necesario sin embargo menciona algunas características a tomar en cuenta como el hecho de que en registros sanitarios los medicamentos biotecnológicos requiere la evaluación del subcomité de evaluación de productos biotecnológicos del comité de moléculas nuevas, o como los criterios necesarios para que un biotecnológico innovador se repute como medicamento de referencia, sin embargo no es posible encontrar otras pautas de utilidad para el presente trabajo en esta norma.<sup>248</sup>

Aunado a la norma oficial mexicana anterior la NOM 177 SSA1 2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable así como los requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad, requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad, requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad, sin embargo esta norma es sumamente técnica razón por la cual su análisis no resulta necesario para efectos del presente trabajo.

Por último, la NOM EM 001 SSA1 2012 que versa sobre medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos, buenas prácticas de fabricación, características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad, etiquetado, así como requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y Farmacovigilancia, sin embargo, por tener aspectos muy alejados a la finalidad del presente trabajo se omitirá su análisis.

---

<sup>247</sup> *cfr.* Norma oficial mexicana 257 ssa1 2014 en materia de medicamentos biotecnológicos, numeral 1.

<sup>248</sup> *Ibidem.* numerales 5 y 9.

La LGS en conjunto con las normas oficiales mencionadas constituyen la totalidad de las acotaciones en materia de legislación sanitaria respecto de los medicamentos biotecnológicos.

Sin perjuicio de lo anterior en otros campos legislativos se puede encontrar a la ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente modificados que acorde con su artículo primero tiene como finalidad el regular las actividades de utilización, liberación, comercialización, entre otras, de organismos genéticamente modificados para prevenir o evitar posibles riesgos, sin embargo esta ley no es de utilidad en materia de medicamentos biotecnológicos puesto que en su artículo 6 fracción II, establece que los medicamentos biotecnológicos quedan excluidos de la aplicación de esta ley.<sup>249</sup>

Lo anterior mencionado constituye la legislación respecto a organismos genéticamente modificados y medicamentos biotecnológicos, lo cual resulta un tanto problemático, puesto que más allá de las cuestiones técnicas sería prudente el contar con pautas más certeras en relación a productos biotecnológicos.

Ahora bien, más allá de las cuestiones químico biológicas, aunadas al hecho de que la legislación es laxa en materia de biotecnológicos, los medicamentos biotecnológicos traen una serie de complejidades prácticas, que versan sobre<sup>250</sup>:

- Su dificultad al momento de realizar una caracterización química, que es básicamente el mapear sus componentes y la posición de los mismos ya que pequeñas variaciones pueden traer consecuencias graves.
- La sustitución del medicamento prescrito por otro durante su compra.
- La posibilidad de intercambiar el medicamento biotecnológico, entendido como la acción del médico de cambiar entre medicamentos a un paciente por considerarlos incomparables.

---

<sup>249</sup> *cf.* Ley de Bioseguridad de Organismos genéticamente modificados, título primero, capítulo I, art. 6, fracción II.

<sup>250</sup> *cf.* Ruelas Barajas Enrique; Ulloa Lugo Sergio (coordinadores), *Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables, Simposio Intelectivo*, México, Academia Nacional de Medicina en México, pp. 4 – 5.

Una vez expuestas las generalidades y particularidades conducentes y para terminar con el presente apartado es importante denotar que la principal diferencia que se tendría con los ensayos clínicos farmacológicos radicaría en la complejidad del protocolo experimental por los aspectos químico biológicos que anteriormente se enunciaron, así como el precio, tiempo y número de pacientes que conlleva un ensayo clínico farmacológico de un biotecnológico en comparación con un sintético.

Por último resulta procedente en mencionar que en cuestiones de biocomparables el proceso para determinar que un medicamento es biocomparable en su totalidad resulta un más complejo en la práctica puesto que implica el realizar algunas etapas adicionales,<sup>251</sup> mismas que se mencionan a continuación:

- Caracterización fisicoquímica.
- Caracterización biológica.
- Investigación preclínica.
- Estudios de farmacodinamia y farmacocinética.
- Pruebas clínicas.

## **V.2. Nanomedicina.**

Como se vio anteriormente los medicamentos biotecnológicos son un campo que actualmente aún tiene muchas falencias en la regulación mexicana, sin embargo, no es el único campo de innovación farmacéutica sobre el que se debería volcar la atención y el trabajo debido.

Actualmente una ordenada de investigación farmacéutica que cobra cada vez más fuerza es el campo de la nanomedicina y por ende la nanotecnología farmacéutica, misma cuya importancia reside en el potencial de suministrar fármacos de bajo peso molecular o algunas moléculas de mayor peso como son

---

<sup>251</sup> *Ibidem.* p.9.

proteínas, péptidos y genes de manera enfocada o dirigida, lo cual puede ayudar en el tratamiento más efectivo de afecciones complejas,

Es importante denotar lo que implica la escala de tamaños de la nano medicina y nano tecnología farmacéutica, puesto que son escalas muy pequeñas, tal es el caso que algunos patógenos muy comunes causantes de enfermedades con gran prevalencia en la población como son bacterias y hongos son medidos en micrómetros, a partir de aquí es importante mencionar que 1000 nanómetros son un micrómetro, en este punto podemos denotar que otros patógenos como son virus, viroides y priones son medidos en nanómetros, de la escala tan ínfima de tamaño es de donde viene la importancia de esta vertiente de la medicina actual, puede tratar enfermedades de una manera mucho más certera y efectiva.

Para cimentar la idea anterior podemos decir que la nano medicina y por ende la nanotecnología farmacéutica echan mano de la nanotecnología siendo esta última el estudio y fabricación de estructuras y dispositivos en una dimensión de nanómetros, donde el prefijo nano significa  $10^{-9}$ , lo que se traduce en el hecho de que sea la ingeniería de máquinas complejas, de materiales y de circuitos formados átomo por átomo y molécula por molécula.<sup>252</sup>

Sentado lo anterior, se explican a continuación las principales líneas de investigación de la nano medicina especificando su finalidad y algún ejemplo al respecto.<sup>253</sup>

- Nanodiagnóstico: Esta tecnología se orienta a la identificación de enfermedades en sus etapas iniciales en el nivel celular o molecular, en este campo los principales esfuerzos se orientan a nanosistemas de imagen y nanobiosensores.

---

<sup>252</sup> Villafuerte Robles Leopoldo, “Razón y Palabra”, *Nanotecnología Farmacéutica*, México, 2009, Vol. 14, No. 68, mayo – junio, Disponible en: [https://archivos.juridicas.unam.mx/www/site/acerca-de/normativa-interna/criterios\\_editoriales.pdf](https://archivos.juridicas.unam.mx/www/site/acerca-de/normativa-interna/criterios_editoriales.pdf), Consultado el 15 de julio de 2018, p. 3.

<sup>253</sup> Laura M. Lechuga, “Biotecnología aplicada a la salud”, *Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud*, España, grupo 5, CIN2, 2011 Disponible en: [http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7\\_Nanomedicina.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7_Nanomedicina.pdf), Consultado el 17 de julio de 2018, pp. 100 – 111.

- Terapia basada en nanopartículas: En este punto la tecnología se orienta como agentes terapéuticos para finalidades como su unión con las células o tejidos dañados para inducir su calentamiento e inducir su destrucción.
- Nanomedicina regenerativa: Se refiere a la reparación o sustitución de tejidos y órganos enfermos o dañados mediante la dosificación de sustancias biorregenerativas y/o estimulantes de los mecanismos de reparación del cuerpo humano.

Si bien las ventajas de la nanomedicina pueden ser notables, la realidad es que trae consigo una serie de complejidades que pueden dificultar el hecho de que represente actualmente una opción viable para el tratamiento de determinadas enfermedades, en primera instancia la complejidad inherente que entrañan estas tecnologías, sin perjuicio de que otro punto que puede resultar muy conflictivo es lo concerniente a su regulación para la aprobación de innovadores y genéricos por darles un nombre.

En este punto en lo que respecta al ámbito legislativo en México la LGS no hace mención de nanotecnología orientada al ámbito farmacéutico, de la misma manera el RIS no hace mención específica y no se cuenta con norma oficial mexicana para este tipo de cuestiones, cuestión que resulta preocupante puesto que este tipo de tecnología farmacéutica no debe ser abordada como cualquier otro medicamento, incluso los biotecnológicos.

Como corolario al presente apartado en el ámbito internacional podemos encontrar intentos de dar respuesta a la complejidad que conlleva la aprobación de este tipo de tecnologías por lo cual la FDA y la EMA han publicado algunas guías para su aprobación, guías que se han venido modificando como respuesta a lo complejo del campo, no obstante, aún existen algunas problemáticas.

Por poner un ejemplo específico para el caso de medicamentos nanotecnológicos biocomparables podemos mencionar *Colloidal Iron Sucrose*, medicamento cuyos biocomparables revelaron un perfil farmacocinético distinto,

sin que esto significase que su efectividad era diferente,<sup>254</sup> en este punto es importante denotar que estas tecnologías traen consigo una serie de nuevas alternativas y retos muy grandes en el ámbito regulatorio y legislativo.

---

<sup>254</sup> Webinar Challenges of nanomedicine follow-on products: from regulatory to formulary selection, International Pharmaceutical Federation, 19 de junio de 2018.

## Conclusiones

Hasta cierto punto todo lo vertido en el presente trabajo ha servido para presentar un panorama de lo que es la investigación clínica farmacológica, su importancia, puesta en práctica, y lo más importante su situación regulatoria nacional e internacional, así como algunas de las consecuencias que puede traer consigo el hacer caso omiso de los estándares que se espera, guíen esta actividad y lo vital que resulta para la innovación en el campo de la salud. A continuación, se presentan listadas las conclusiones a las que se ha llegado tras el análisis realizado durante el desarrollo del presente trabajo.

1. El registro sanitario, la patente y los ensayos clínicos respecto de una molécula son un trinomio indisoluble a causa de que la patente es lo primero que se obtiene de una molécula con potencial farmacéutico para así poder llevar a cabo las fases de los ensayos clínicos conducentes, para de esta manera si todo sale como se espera, obtener el registro sanitario conducente y proceder a la comercialización del medicamento en cuestión, por ello los estudios clínicos son fundamentales para el desarrollo de alternativas terapéuticas.

2. La investigación clínica e investigación clínica farmacológica como actividad está actualmente estructurada en cuatro fases, que van creciendo en complejidad una respecto a la otra, este aumento de complejidad se ve especialmente reflejado en el aumento del número de voluntarios que se requieren para dar por buenos los resultados de la fase en cuestión, por ello presentan características hasta cierto punto distintas.

3. En el desarrollo de la investigación clínica y su vertiente, la investigación farmacológica, intervienen sujetos particulares, las autoridades y aquéllos particulares que apoyan a la autoridad en la supervisión.

4. El sujeto voluntario, el patrocinador y el investigador principal (así como su equipo), son particulares; la autoridad concurre a través de la COFEPRIS y la CONBIOETICA. El Comité de ética en investigación, corre a cargo de un particular quien asume la responsabilidad de llevar una adecuada supervisión.

5. El sujeto más vulnerable dentro del desarrollo de un protocolo de investigación clínica farmacológica es el voluntario, puesto que, dentro del procedimiento se encuentra vulnerable por los riesgos que conllevan las pruebas que se realizaran en su persona para verificar el comportamiento de la molécula en su cuerpo, así como aquellos que se derivan de no conocer los parámetros legales ni químicos que pudiesen afectarle.

6. Actualmente existe un marco jurídico en forma; en el área del derecho administrativo sanitario que se avoca al tratamiento de la investigación clínica e investigación clínica farmacológica. Las bases se encuentran establecidas en la Ley General de Salud, y de manera más detallada y específica, en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y la Norma Oficial Mexicana SSA3 012, no obstante hay una multiplicidad de cuestiones no contempladas en ley orientadas a ensayos clínicos farmacológicos que se dejan para ser resueltos en el caso concreto del estudio, mismas que deben ser deliberadas y definidas por el comité de ética y el investigador, como son las pruebas de las que se conformara el estudio, la manera de abordar el estudio en caso de medicamentos sintéticos en comparación a biotecnológicos, los criterios de enrolamiento de sujetos en el estudio y todas aquellas cuestiones como los esquemas de supervisión y procedimientos normalizados de operación del sitio específico, por ello en algunos tópicos muy específicos media una capacidad de deliberación del particular.

7. Actualmente el enrolamiento de sujetos en México tiene al médico tratante como nexo principal entre paciente (posible voluntario) y su enrolamiento en el estudio, si bien, este sistema tiene sus ventajas, ya que el médico tratante debería conocer mejor que nadie la situación específica del paciente, y por ende puede evaluar si es prudente que dicho paciente se involucre en algún ensayo de su conocimiento (o incluso en aquellos en los que funja como investigador), actualmente existen alternativas que plantean un mayor abanico de opciones para el paciente, como es el caso de la plataforma en Argentina llamada “Un ensayo para mí”, la cual en cierta forma, le da más autonomía al paciente por cuanto que le proporciona la capacidad de buscar un ensayo de su interés, por lo anterior

estas alternativas pueden presentar una mejora sustancial al momento del enrolamiento, no obstante, también plantean retos importantes como es el hecho de que el paciente en sí mismo puede no contar con el conocimiento necesario para juzgar que ensayo es de su interés y más aún cual podría presentarle beneficios, por ello requeriría el acompañamiento de un especialista al momento de decidir, necesidad adicional no presente en el esquema tradicional, puesto que como se mencionó, el acompañamiento del médico es previo a cualquier intención de acceder a un ensayo, por ser el médico tratante del paciente, el principal nexo de enrolamiento para el paciente.

8. En la legislación mexicana una clasificación preponderante para abordar la investigación clínica está basada en el riesgo que conlleva dicha investigación, de suerte que la investigación puede ser: investigación sin riesgo, con riesgo mínimo e e investigación con riesgo mayor al mínimo; de la clasificación anterior sólo la investigación en la cual no se tiene contacto físico con el voluntario se puede tildar de investigación sin riesgo, sin embargo si bien no se pone en riesgo la salud hay cuestiones de tratamiento de datos personales en las que el voluntario puede sufrir un detrimento como parte del tratamiento indebido de sus datos personales sensibles.

9. Toda investigación que conlleve la administración de un fármaco en un voluntario (investigación clínica farmacológica) siempre será investigación con riesgo mayor al mínimo, incluso aquella en la que los ensayos son sobre medicamentos que pretenden adquirir un registro sanitario como genéricos, cuestión que es hasta cierto punto acertada, no obstante, es aquí donde existen oportunidades de mejora, puesto que, la investigación clínica farmacológica tiene una vasta cantidad de variantes que pueden afectar la complejidad e imprevisibilidad de lo que puede pasar durante el ensayo, ejemplo de esto es, si se compara un ensayo dirigido a un medicamento sintético y uno dirigido a un medicamento biotecnológico.

10. Si bien la clasificación actual de la investigación clínica que tiene como centro de consideración el riesgo que implica, resulta toral al reconocer la importancia del riesgo, actualmente resultaría insuficiente, por no tomar en cuenta

aspectos como la edad del voluntario en una más amplia extensión (si bien actualmente se hace mención de edad, se refiere a un rango excesivamente acotado sin considerar aspectos biológicos propios de cada etapa de desarrollo humano), la fase del ensayo, la afección a la que se dirige el medicamento (y por ende el mecanismo de acción del mismo) y el tipo de medicamento (sintético o biotecnológico), cuestiones que si se tomaran en cuenta podrían cambiar totalmente la clasificación y manera de vislumbrar el riesgo que conlleva un ensayo farmacológico para el voluntario.

11. Respecto de la afección es muy diferente el mecanismo de acción o características de un medicamento orientado a controlar los síntomas de la gripe, que fácilmente sería con un medicamento de venta libre, en comparación a un medicamento controlado, como pudiera ser un antibiótico, que fácilmente entraría en la clasificación de medicamentos cuya venta requiere receta médica. Ahora bien, si existe una clasificación en torno a la venta de medicamentos por necesitar unos más controles que otros debido a los posibles efectos que pueden ocasionar en el paciente, es preciso que este punto aunado a los anteriores mencionados, también sea tomado en cuenta al momento de vislumbrar una clasificación en torno al riesgo que con lleva un estudio clínico farmacológico que va a ser llevado sobre un medicamento de venta sin receta o uno de venta con receta, ya que los primeros son menos delicados en cuanto a los efectos que pueden tener en el paciente, por ello no deberían ser guiados por los mismos criterios en materia de investigación clínica farmacológica, un criterio factible a considerar para llevar a cabo un estudio clínico farmacológico es hacia que clasificación se está dirigiendo el medicamento si es de libre venta o venta con receta, y si es de los segundos que tipo de medicamento específico es.

12. Actualmente la clasificación de la investigación clínica en torno al riesgo que implica, no hace distingo alguno entre medicamentos sintéticos y biotecnológicos (por no mencionar que los nanotecnológicos tampoco), esto se vuelve especialmente problemático si se considera que aún ya autorizado el biotecnológico no sería prudente tildarlo como investigación con riesgo mínimo por la complejidad que implica el tipo de medicamento, así mismo por las diferencias

que guardan unos con otros el generar estándares especialmente aplicados es algo que debe tomarse como una mejora regulatoria importante.

13.No se cuenta con una clasificación que dicte los niveles de protección que se le tiene que dar al voluntario en caso de investigación con riesgo mayor al mínimo, considerando sus distintas variables, puesto que como se denoto en puntos anteriores, la clasificación actual en sí misma, respecto del riesgo que conlleva un ensayo es sumamente perfectible actualmente, vale denotar que la ausencia de la toma de consideraciones para establecer protección al voluntario (y manera de proceder ante un riesgo materializado) que atienda a las variables de un protocolo, denota que la estructura respecto de los requisitos de protección a voluntarios es en sí misma más perfectible aún que la clasificación de la investigación clínica en torno al riesgo que conlleva.

14.El papel que realiza el comité de ética en investigación en el caso de supervisión de los protocolos de investigación clínica tiene una fuerte repercusión en lo que se refiere a suplir la carencia de especificidad, esto cobra importancia dado que verifica el cumplimiento de la normativa, tanto legal como ética, en el campo de los ensayos clínicos; de ahí que su importancia sea de primer orden, a pesar de que este comité no cuenta con coercitividad. Si bien es un grupo de particulares que está sujeto a aprobación, supervisión e incluso puede ser auditado por la autoridad, como se mencionó anteriormente funge como la primera línea para verificar el correcto cumplimiento de las normativas conducentes, no obstante este comité no cuenta con un ordenamiento jurídico (ni siquiera a nivel de norma oficial mexicana) que efectivamente regule sus características y acotaciones específicas, lo más cercano a esto es la guía de CONBIOETICA, cuestión no muy prudente si se considera la importancia que de las funciones de dicho comité.

15.La legislación internacional en materia de investigación clínica farmacológica, es algo que fue evolucionando paulatinamente y siempre impulsada por una serie de acontecimientos que evidenciaron que los estándares no eran suficientes, por ello se puede denotar que cronológicamente los ordenamientos no se originaron aisladamente sino que tomaron las referencias de

sus predecesores e incluso, en muchos de ellos no se introducen conceptos nuevos sino sólo aclaraciones o reafirmaciones sobre la aplicabilidad del anterior, por ejemplo, las menciones que se hacen de la declaración de Helsinki en ordenamientos como las pautas del Consejo de Armonización Internacional (ICH por sus siglas en inglés).

16. Las pautas iniciales hasta antes de las pautas del Consejo de Armonización Internacional establecen meros criterios orientadores nada taxativo, así mismo algunas de las cuestiones que se establecen en tales ordenamientos pueden resultar contrarios a nuestra legislación local, como fue el caso del consentimiento amplio e indefinido que las pautas CIOMS proponen como conducente, por ello es necesario un análisis pormenorizado de las pautas previo a considerarlas como necesarias de cabal cumplimiento durante la consecución de un ensayo clínico farmacológico.

17. En las pautas del Consejo de Armonización Internacional, es posible encontrar cuestiones que pueden servir para mejorar o complementar la manera en la que la legislación local aborda determinadas cuestiones en relación a ensayos clínicos farmacológicos, un ejemplo de esto es: la clasificación desglosada respecto de la edad de un humano en relación a su desarrollo biológico y el tipo de pruebas que son recomendables para determinados rangos de edad, en esta clase de aspectos técnico científicos es donde las pautas mencionadas tienen una utilidad marcada al ser más introspectivas y multidisciplinarias que nuestra legislación nacional.

18. En materia de pautas orientadas a riesgos todos los ordenamientos internacionales, presentan únicamente criterios orientadores, sobre lo que debería haber, dejando los criterios específicos al arbitrio de la legislación local, cuestión que hace evidente que la existencia de pautas internacionales no exime de alguna manera el generar pautas robustas en legislación local, la legislación internacional debe fungir únicamente como criterios unificadores y orientativos, sin que se espere regule cuestiones sumamente específicas o taxativas.

19. El hecho de que la legislación internacional sólo establezca criterios más bien orientadores, es hasta cierto punto natural puesto que, no se puede esperar

que un solo ordenamiento sea capaz de ser específico y efectivo para una multiplicidad de países al mismo tiempo.

20. Los ordenamientos internacionales deben tomarse como ordenadas de actuación para la mejora y complemento de la legislación interna, nunca como un medio para evitar el progresar en la misma, puesto que resulta necesario adaptar los estándares mínimos a criterios taxativos en legislación, esto siempre velando en la medida de lo posible el orientar tal mejora sobre los criterios internacionales, ya que como se ha manejado la unificación de criterios facilita el uso internacional de la información clínica generada.

21. Aun con estudios preclínicos adecuados, así como un estricto seguimiento, no hay manera de asegurar que los estudios clínicos resultaran seguros para los voluntarios, sólo se puede describir el comportamiento de una molécula en humanos cuando se prueba en estos, al menos esa es la realidad actual, con nuevos avances tecnológicos esto puede cambiar, sin embargo, al momento es una realidad que es riesgo en materia de ensayos clínicos siempre existirá un riesgo probable para el voluntario de ahí la importancia de que se tengan las estructuras jurídicas para regular el actuar de los involucrados en todo momento procurando el bienestar del voluntario.

22. Si bien, el riesgo para el voluntario es inherente a los ensayos clínicos y ensayos clínicos farmacológicos, la realidad es que como se observó, existe la posibilidad de que se presenten importantes omisiones intencionales provenientes de los involucrados en lo respecta a aquellas cuestiones que sirven para regular el adecuado enrolamiento y participación de los voluntarios en el ensayo clínico, como es natural este tipo de omisiones se ven facilitadas si el país en el que se lleva a cabo el ensayo no cuenta con una estructura administrativa suficiente así como una regulación sanitaria robusta en lo que a investigación clínica se refiere (así como materias concomitantes), ejemplo de esta clase de omisiones intencionales es el caso analizado en Nigeria donde se presentaron serías omisiones y violaciones a la integridad de los voluntarios, un ejemplo más local es lo ocurrido con el implante intracraneal.

23. Los riesgos ya sea por omisión en el cumplimiento de las responsabilidades de los involucrados en un ensayo, o por la propia naturaleza de lo que implica el probar una molécula nueva en una serie de personas, son algo siempre presente en el desarrollo de un estudio clínico y un estudio clínico farmacológico, de ahí la importancia de desarrollar un marco que resulte suficiente, aunque perfectible en lo que se refiere a la forma de proceder cuando un riesgo se materializa.

24. Los medicamentos biotecnológicos traen consigo una complejidad superior a la que conlleva la síntesis de medicamentos sintéticos, no obstante, esta dificultad, así como el costo superior está respaldada por una actividad terapéutica superior, así como la posibilidad de generar moléculas más complejas y certeras dirigidas para el tratamiento de enfermedades, sin embargo, esto también implica una complejidad importante al momento de llevar a cabo ensayos clínicos con este tipo de moléculas puesto que su comportamiento resulta más imprevisible, así mismo también implican desafíos jurídicos importantes, puesto que se debe tener en consideración que la naturaleza de estas alternativas farmacéuticas no es la misma que aquella de los medicamentos sintéticos, en este punto y por poner un ejemplo no se puede considerar un biocomparable como un medicamento genérico, lo primeros implican un estudio más abstruso en todos los sentidos.

25. La nanomedicina es un campo hasta el momento aún más inexplorado que la biotecnología, el simple hecho de su escala de tamaño ya implica una complejidad muy basta, si bien actualmente en México no es socorrida la investigación farmacológica en nanomedicina, perfila para ser un campo que proveerá de importantes soluciones en el ámbito de la medicina y el derecho, así como importantes retos en materia de regulación.

26. Actualmente la legislación mexicana existente y aún la internacional no contempla diferencias remarcadas en la manera de abordar investigación clínica desde una perspectiva adaptada a esta nueva clase de alternativas farmacéuticas, esto se vuelve de especial importancia si se toma en cuenta que el riesgo especialmente enfocado también merece una mención especial en lo que respecta a ensayos clínicos orientados a comprobar la calidad seguridad y eficacia de estas nuevas alternativas, que guardan marcadas diferencias en su manera de actuar

una vez administradas al voluntario y por ende no deberían considerarse como si tuviesen las mismas características.

Dicho todo lo anterior y como un corolario es importante recalcar que las perspectivas futuras en el ámbito del desarrollo farmacéutico dejan ver complejidades para las que no son suficientes los estándares nacionales e internacionales actuales.

Para terminar con la presente investigación es preciso recordar que si bien la ciencia avanza con vehemencia es deber del derecho como disciplina el seguir en la medida de lo posible este avance para regular efectivamente, y más en cuestiones donde se involucra a la persona como sujeto de investigación, expuesto a riesgos y cuyo producto final en el mejor de los casos será utilizado por millares de personas con la esperanza de recuperar su salud.

### **Abreviaturas:**

CB: Comité de bioseguridad.

CCINSHAE: Comisión coordinadora de institutos nacionales de salud.

CEI: Comité de ética en investigación.

Cfr: Confróntese.

CI: Comité de investigación.

CIOMS: Council for international organizations of medical sciences.

Cofepris: Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios.

Conamed: Comisión nacional de arbitraje médico.

Conbioetica: Comisión nacional de bioética.

CPEUM: Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos.

EUA: Estados unidos de américa.

FDA: Food and drug administration.

ICH: International conference on harmonisation

LGS: Ley general de salud.

NOM: Norma oficial mexicana.

OMS: Organización mundial de la salud.

RIS: Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

SSA: Secretaría de salud.

UE: Unión europea.

WHO: World health organization.

## Referencias

### Obras

Carrasco Soulé, Hugo (coord.) La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica, México, Porrúa – UNAM, 2012.

Carrillo Fabela, Luz María, La responsabilidad profesional del médico en México, sexta edición, México, Editorial Porrúa, 2009.

Dr. Moshe Sherist, Medicina en la era Nazi, trad. de Mario Sinay, Facultad de medicina de la universidad autónoma de Madrid, s.e., s.f. Disponible en [http://www.yadvashem.org/yv/es/education/presentations/medicina\\_nazi.pdf](http://www.yadvashem.org/yv/es/education/presentations/medicina_nazi.pdf)

Fernández Ruíz Jorge, Derecho administrativo, acto y procedimiento, México, Editorial Porrúa, 2017.

Fernández Ruiz, María Guadalupe, Marco jurídico estructural de la administración pública federal mexicana, México, Instituto nacional de administración pública A.C., 2015,

Gordillo Moscoso, et al. Manual de investigación clínica, México, editorial manual moderno, 2012.

Narciso Sánchez Gómez, Derechos humanos, bioética y biotecnología un enfoque interdisciplinario, México, Editorial Porrúa, 2009.

Narváez Tijerina María, El sistema mexicano de propiedad industrial, Monterrey, Nuevo León, Departamento de comunicación de la universidad regiomontana, 2008.

Sánchez Pérez, Teresa Leonor; et al. Guía metodológica para la elaboración de un protocolo de investigación en el área de la salud, Editorial Prado, 2002

### Legislación

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la secretaría de salud.

Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos.

Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio.

Código Civil Federal

Comisión de Autorización Sanitaria, Oficio Circular Número CAS/01/OR/896/2012, numeral 3, Disponible en:

[http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/proteccion\\_info.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/Documents/LoMasReciente/proteccion_info.pdf)

Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y comportamental, Informe Belmont principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación, National Institutes of health, E.U.A., 18 de abril de 1979, Disponible en: [http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10.\\_INTL\\_Informe\\_Belmont.pdf](http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10._INTL_Informe_Belmont.pdf)

Conbioetica, Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación, Secretaría de salud, 5ta edición, 2016

Decreto por el que crea la Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios, artículo 10 fracción XVI y XX, 5 de julio de 2001, Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=762924&fecha=05/07/2001](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=762924&fecha=05/07/2001)

Decreto que crea la Secretaría de Salubridad y Asistencia, Diario Oficial de la Federación, 18 de octubre de 1943, Disponible en: <https://revistas-colaboracion.juridicas.unam.mx/index.php/rev-administracion-publica/article/view/18616/16738>

International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, "ICH harmonised guideline", Addendum to ICH E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11, EUA, UE y Japón, 20 de julio del 2017, Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-R1EWG\\_Step4\\_Addendum\\_2017\\_0818.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-R1EWG_Step4_Addendum_2017_0818.pdf)

International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, "ICH harmonised tripartite guideline", Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11, EUA, UE y Japón, 20 de julio del 2000, Disponible en

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf)

International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, “ICH Harmonised Tripartite Guideline”, Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7, 24 de junio de 1993, Disponible en

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf)

International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, “ICH harmonized tripartite guideline”, General considerations for clinical trials E8, 17 de julio de 1997, disponible en

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf)

International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, “ICH harmonised guideline”, General principles for planning and design of multi – regional clinical trials, EUA, UE y Japón, 16 de noviembre de 2017, Disponible en

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17EWG\\_Step4\\_2017\\_1116.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf)

International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, “ICH harmonized guideline”, Integrated addendum to ICH E6 (R1): guideline for good clinical practice E6 (R2), EUA, UE y Japón, 9 de noviembre de 2016, Disponible en:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf)

Ley de Bioseguridad de Organismos genéticamente modificados.

Ley de la Propiedad Industrial.

Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares,

Ley general de salud.

Ley orgánica del congreso general de los estados unidos mexicanos, título primero.

Norma oficial mexicana 012 ssa3 2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Norma oficial mexicana 059 ssa1 2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Norma oficial mexicana 177 ssa1 2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

Norma oficial mexicana 220 ssa1 2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Norma oficial mexicana 257 ssa1 2014 en materia de medicamentos biotecnológicos.

Organización mundial de la salud, "The use of essential drugs: sixth report of the WHO expert committee", Annex 3 de The Use of Essential Drugs, Sixth Report of the WHO Expert Committee, OMS, EUA, 1995, Disponible en:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37340/WHO\\_TRS\\_850.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37340/WHO_TRS_850.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Organización mundial de la salud, Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica, EUA, OMS, 2000, Disponible en:  
[http://cec.ufro.cl/images/documentos/marco\\_normativo/GU%C3%8DAS\\_OPERACIONALES\\_PARA\\_COMIT%C3%89S\\_DE\\_%C3%89TICA\\_QUE\\_EVAL%C3%9AAN\\_INVESTIGACI%C3%93N\\_BIOM%C3%89DICA\\_27012014.pdf](http://cec.ufro.cl/images/documentos/marco_normativo/GU%C3%8DAS_OPERACIONALES_PARA_COMIT%C3%89S_DE_%C3%89TICA_QUE_EVAL%C3%9AAN_INVESTIGACI%C3%93N_BIOM%C3%89DICA_27012014.pdf)

Reglamento de Insumos para la Salud

Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud

Reglamento de la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica

Revistas, ensayos y otros documentos

A randomized, placebo-controlled trial of beloranib for the treatment of hypothalamic injury-associated obesity, Shoemaker, Ashley; et al., Wiley, 27 de febrero de 2017, disponible en: <http://www.zafgen.com/docs/default-source/default-document-library/a-randomized-placebo-controlled-trial-of-beloranib-for-the-treatment-of-hypothalamic-injury-associated-obesity.pdf?sfvrsn=2>

Álvarez, Juan Pablo, Henrietta Lacks. El nombre detrás de las células HeLa, primera línea celular inmortal humana, Revista médica clínica Las Condes, julio 2014, Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-henrietta-lacks-el-nombre-detras-S0716864013702141>

Bañuelos, Nicolás, La Mala Práctica, Conamed, s.e., s.f., Disponible en: [http://www.conamed.gob.mx/comisiones\\_estatales/coesamed\\_nayarit/publicaciones/pdf/mala\\_practica.pdf](http://www.conamed.gob.mx/comisiones_estatales/coesamed_nayarit/publicaciones/pdf/mala_practica.pdf)

BIAL Portela & C, S.A., “Clinical study protocol”, A double-blind, randomized, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose study including food interaction, to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of BIA 10-2474, in healthy volunteers, Portugal, 1 de julio de 2015.

Center for drug evaluation and research, “Approval package 020759/020760”, Trovan Tablets and Trovan I.V., EUA, Pfizer central research, Approval date 18/12/1997, Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/97/020760a\\_appltr\\_prntlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020760a_appltr_prntlbl.pdf)

Cofepris, Características de la documentación de solicitudes relacionadas a protocolos de investigación, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/Gu%C3%ADas%20para%20someter%20tr%C3%A1mites/Caracter%C3%ADsticas%20de%20la%20documentaci%C3%B3n%20de%20solicitudes%20relacionadas%20a%20protocolos%20de%20investigaci%C3%B3n.pdf>

20de%20la%20Informaci%C3%B3n%20de%20Sometimientos%20relacionados%20a%20ensayos%20cl%C3%ADnicos.pdf

Cofepris, Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario, Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/Marco%20Juridico/otrosordenamientos/caractmedicamreg.pdf>

Cofepris, Guía para el sometimiento de protocolos de investigación en seres humanos, Disponible en

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/SiteAssets/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas/Caracter%C3%ADsticas%20de%20los%20Sometimientos%2004-010-B.pdf>

Cofepris, Guía para el sometimiento para protocolos de investigación en seres humanos, Disponible en

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf>

Cofepris, Registro sanitario de dispositivos médicos, Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioDispositivosMedicos.aspx>

Cofepris, Temas y procedimientos de ensayos clínicos, Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Procedimiento.aspx>

Council for international organizations of medical sciences, Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos,

Council for international organizations of medical sciences, 2016, Disponible en:

[https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_WEB.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf)

EMA, “Anexo 1”, Ficha técnica o resumen de las características del producto (INN – insulín glargina), UE, Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf)

Forester, Jacques, Invertir la espiral de la vulnerabilidad, Revista Internacional de la Cruz Roja, núm. 124, julio - agosto de 1994.

H, Attarwala, “J Young Pharm”, TGN1412: From Discovery to Disaster, EUA, número 2(3), julio – septiembre de 2010, Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964774/>

I.E.S. Fray Pedro de Urbina, La Segunda Guerra Mundial (1939 -1945), Junta de Castilla y León consejería de Educación, s.a., s.f. Disponible en;  
<http://www.iesfraypedro.com/files/sociales/segunda-guerra-mundial-1b.pdf>

Instituto Nacional de Salud Pública, Consentimiento informado, s.e., s.f., Disponible en: <https://www.insp.mx/insp-cei/consentimiento-informado.html>, p. 1.

Johan PE Karlberg; Marjorie A Speers, Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética, Hong Kong, 2010

Kerrisdale Capital, “Zafgen, Inc.”, FDA Approval for a Deadly Drug? Fat Chance, EUA, enero de 2016, Disponible en: <https://www.kerrisdalecap.com/wp-content/uploads/2016/01/Zafgen-Inc.pdf>,

Laura M. Lechuga, “Biotecnología aplicada a la salud”, Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud, España, grupo 5, CIN2, 2011 Disponible en: [http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7\\_Nanomedicina.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7_Nanomedicina.pdf)

Macedo, M; J, Blanco, Infecciones Hospitalarias, s.e., s.a.

Magos Guerrero, Gil Alfonso; Lorenzana Jiménez, Marte; “Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos”, Revista de la Facultad de Medicina UNAM, México, Vol. 52, No. 6, Noviembre – Diciembre, 2009.

Parexel, “Clinical Trial Protocol”, A phase – i, single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, single escalating-dose study to assess the safety, pharmacokinetics; pharmaco-dynamics and immunogenicity of tgn1412 administered intravenously to healthy volunteers, Londres, Disponible en:  
<http://www.circare.org/foia5/tgn1412protocol.pdf>

Paz y Miño, Cesar, Médicos, torturas y bioética, Instituto de investigaciones biomédicas de la facultad de ciencias de la salud de la universidad de las américas, noviembre de 2010, Disponible en:  
[http://www.bioetica.org.ec/foro\\_tortura\\_pazymino.pdf](http://www.bioetica.org.ec/foro_tortura_pazymino.pdf)

Ramírez, Herrera; Rocío, Norma Edith; Soto, Ruíz; Estudios Pre – clínicos y Clínicos, Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos, Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA%20DE%20EXPEDIENTES/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS.pdf>

Rimplejeet Kaur, et al., “J Pharmacol Pharmacother”, What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global speculations and recommendations for future Phase I trials, EUA, número 7(3), julio – septiembre de 2016, Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020770/>

Rizzi, Milton, “Historia del escorbuto”, Revisto Faso, Argentina, año 17, número 2, mayo – agosto.

Ruelas Barajas Enrique; Ulloa Lugo Sergio (coordinadores), Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables, Simposio Intelectivo, México, Academia Nacional de Medicina en México

Shoemaker, A, et. al., “Diabetes obesidad y metabolismo”, A randomized, placebo-controlled trial of beloranib for the treatment of hypothalamic injury-associated obesity, EUA, 18 de abril de 2017, Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10988>, Consultado el 29 de enero de 2018

Sigala. Carolina; Nelle, Haiko; Halabe, José, “El resurgimiento de la Talidomida”, Revista de la facultad de medicina UNAM, México, vol. 44, No.5, Septiembre – Octubre, 2001, Revista de la Disponible en:

<http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/revista/Un15-resur.htm>

Villafuerte Robles Leopoldo, “Razón y Palabra”, Nanotecnología Farmacéutica, México, 2009, Vol. 14, No. 68, mayo – junio, Disponible en:

[https://archivos.juridicas.unam.mx/www/site/acerca-de/normativa-interna/criterios\\_editoriales.pdf](https://archivos.juridicas.unam.mx/www/site/acerca-de/normativa-interna/criterios_editoriales.pdf)

Páginas de internet

Alto nivel, Coca cola y el secreto industrial, 12 de marzo de 2011, Disponible en: <https://www.altonivel.com.mx/empresas/negocios/8734-coca-cola-y-el-secreto-industrial/>

Asociación médica mundial, Declaración de Helsinki de la AMM principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

Biblioteca nacional de medicina de los EEUU, Medline Plus, Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/aboutmedlineplus.html>

Biblioteca nacional de medicina de los EE UU, “Medline Plus”, Síndrome de Prader – Willi, Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/praderwillisyndrome.html>

Código F la revista de la canifarma, Se firma un importante convenio de colaboración entre la COFEPRIS y la CONBIOÉTICA, 8 de junio de 2017, Disponible en: <http://codigof.mx/se-firma-importante-convenio-colaboracion-la-cofepris-la-conbioetica/>

Cofepris, Tramites y preguntas frecuentes, Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx>

Council for international organizations of medical sciences, Our history, Disponible en: <https://cioms.ch/history/>

De Cózar, Alvaro, La farmacéutica Pfizer conspiró para evitar un juicio en Nigeria, El país, México, 9 de diciembre de 2010, Disponible en [https://elpais.com/internacional/2010/12/09/actualidad/1291849238\\_850215.html](https://elpais.com/internacional/2010/12/09/actualidad/1291849238_850215.html)

De Cózar, Álvaro, Un tormento llamado trovan, El país, México, 19 de abril de 2009, Disponible en: [https://elpais.com/diario/2009/04/19/domingo/1240113154\\_850215.html](https://elpais.com/diario/2009/04/19/domingo/1240113154_850215.html)

European Communication on Research Awareness Needs, La investigación clínica también te concierne a ti: ¿quieres saber algo más?, 13 de septiembre de 2013, Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=PrQDYNk4CU0&t=39s>

Everts, Sarah, "Chemical & engineering news", Emergen Nuevos Detalles Sobre La Tragedia En Un Ensayo Clínico En Francia, EUA, 25 de enero de 2016, Disponible en: <https://cen.acs.org/articles/94/i4/Emergen-Detalles-Tragedia-Ensayo-Clinico-Francia.html>

Instituto mexicano de la propiedad industrial, "Búsqueda simple", Dispositivo de derivación ventriculo-peritoneal para el tratamiento de la hidrocefalia, Sotelo Morales, Julio Everardo, patente número 184039, 1997, Disponible en: <http://siga.impi.gob.mx/newSIGA/content/common/busquedaSimple.jsf>

Instituto mexicano de la propiedad industrial, Gaceta de la propiedad industrial (Búsqueda simple), Disponible en: <http://siga.impi.gob.mx/newSIGA/content/common/busquedaSimple.jsf>

International harmonisation council, About ICH, Disponible en: <http://www.ich.org/about/history.html>

Laura, Toribio, Equiparan implante cerebral con tortura; tratamiento contra hidrocefalia, México, Excelsior, 17 de diciembre de 2015, Disponible en: <http://www.excelsior.com.mx/nacional/2015/12/17/1063937>

Organización un ensayo para mí, Un ensayo para mí, Disponible en <http://www.unensayoparami.org/about/>

Secretaría de Economía, ¿Qué es una patente y en dónde tramitarla?, Disponible en: <https://www.gob.mx/se/articulos/que-es-una-patente-y-en-donde-tramitarla>.

U.S. Department of Health and Human Services, ¿Que son los ensayos clínicos?, 8 de marzo de 2017, Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=U8Wti3PhKN8>

UPI, Muere Segundo paciente en ensayos de medicina para síndrome de obesidad, Washington, 2 de diciembre de 2015, Disponible en: <https://espanol.upi.com/Salud/2015/12/02/Muere-segundo-paciente-en-ensayos-de-medicina-para-s%C3%ADndrome-de-obesidad/5901449086823/>

Valeria, María, Otros ensayos clínicos fallidos, España, El mundo, María Valerio, 15 de enero de 2016, Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2016/01/15/56992e81268e3e94758b462b.html>

Webinar Challenges of nanomedicine follow-on products: from regulatory to formulary selection, International Pharmaceutical Federation, 19 de junio de 2018.